

ISSN 0031-403x (Print)  
ISSN 1990-2182 (Online)

---

# *Педиатрия*

*Журнал имени Г.Н. Сперанского*

---

*2021/Том 100/№5*



18+



**Generium**  
Pharmaceutical

Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной  
жизни



# Октофактор

мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013  
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.  
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора  
для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

активное вещество: мороктоког альфа	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ	2000 МЕ
--	--------	--------	---------	---------

вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	1,00
полосамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:  
натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций – 5 мл.  
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.  
Код АТХ: B02BD02

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка  
желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII производится модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO ZH5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 12 лет и старше.  
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 12 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотек», Россия

Все претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях на территории РФ отправлять по адресу:  
АО «Эс Джи Биотек», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,  
пос. Волынский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26, тел: +7 (492433) 7-31-15, email: [pr@vgbiotech.ru](mailto:pr@vgbiotech.ru)



Союз  
педиатров  
России

# *Педиатрия*

*Журнал имени Г.Н. Сперанского*



## НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выходит один раз в два месяца

Журнал основан в мае 1922 года

Учредители:  
Союз педиатров России  
ООО «Педиатрия»

**2021/том 100/№ 5**  
*сентябрь – октябрь 2021*

<http://www.pediatrjournal.ru>  
ISSN 1990-2182 (Online)

Учредители: Союз педиатров России  
и ООО «Педиатрия» (редакция).

Журнал издаётся с мая 1922 г.  
Зарегистрирован 19.05.1947 г. Министерством связи СССР.  
Свидетельство о регистрации СМИ: выдано ФС по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
14.11.2008 г.: ЦИ № ФС77-34091 (печатная версия),  
Эл № ФС77-34090 (электронная версия).

Журнал «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского» включен  
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК,  
рекомендованных для опубликования результатов научных  
работ на соискание ученой степени доктора и кандидата  
наук. <http://vak.ed.gov.ru/documents/10179/0/Приложение.pdf/523bc2d7-cb7b-49ee-b3a3-f2f4d6945c24>

Журнал входит в российские базы цитирования:  
РИНЦ, РИФ, ВИНТИ, КиберЛенинка, индексируется в  
международных поисковых системах: Scopus, Web of Science,  
EBSCO Publishing, East View Information Services, Inc.

**Главный редактор**  
А.Г. Румянцев  
**Зам. главного редактора**  
Т.В. Казюкова  
Г.А. Самсыгина  
**Научный редактор**  
Н.А. Мазурина  
**Зам. научного редактора**  
Ю.Ю. Новикова  
**Ответственные секретари**  
Е.В. Макаренко  
М.А. Карпенко  
**Заведующая редакцией**  
М.Н. Казакова  
**Компьютерная верстка**  
М.Н. Елисеева  
**Корректор**  
В.А. Елетина  
**Перевод**  
А.Г. Пылев  
**Web-сайт**  
Е.Е. Бессонов

**Адрес почтовый для корреспонденции:**  
115054 Москва-54, а/я 32  
Телефон: +7 (495) 959-88-22

**Издатель: ООО «Педиатрия»**  
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9  
Телефон/факс: +7 (495) 959-88-22  
E-mail: [info@pediatriajournal.ru](mailto:info@pediatriajournal.ru)

**Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»**  
170518 г. Тверь, с. Никольское, 26  
Телефон: +7 (4822) 370-555  
E-mail: [info@tpd-print.ru](mailto:info@tpd-print.ru)

Подписано в печать 24.09.21.  
Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 28.

Журнал распространяется по подписке. Тираж 5000 экз.  
Выходит 1 раз в два месяца.  
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»:  
для физических лиц – 71458; 71695 (годовая),  
для организаций – 71459; 71696 (годовая).  
Подписной индекс по объединенному каталогу  
«Пресса России» – 29219.  
Электронная подписка – на сайте Научной электронной  
библиотеки: [https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription\\_1.asp](https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription_1.asp)

Присланные в редакцию статьи не возвращаются.  
Мнения авторов могут не совпадать  
с позицией редколлегии и редакционного совета.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
При воспроизведении опубликованных статей  
ссылка на журнал «Педиатрия» обязательна.

Founded by the Union of Pediatricians of Russia  
and «Pediatria» Ltd. (the Editorial Board).

The Journal is published continuously since May, 1922.  
Registered by the Ministry of Communications of the USSR in  
May 19, 1947. Certificate of Registration of Printed Mass Media  
Series III № ФС77-340191 dated November 14, 2008, by the  
Federal Service for Supervision the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor).

Journal «PEDIATRIA» n.a. G.N. Speransky is approved by  
the Higher Attestation Commission of the Ministry for Education  
and Science of Russian Federation for publication of principal  
scientific findings of theses submitted for the degrees  
of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences.  
<http://vak.ed.gov.ru/documents/10179/0/Приложение.pdf/523bc2d7-cb7b-49ee-b3a3-f2f4d6945c24>

The Journal is indexed in Russian databases (DB):  
RSCI, RIF, VINITI, CyberLeninka and International DB:  
Scopus, Web of Science, EBSCO Publishing, East View  
Information Services, Inc.

**Editor-in-chief**  
Rumyantsev A.G.  
**Deputy Editors-in-chief**  
Kazyukova T.V.  
Samsygina G.A.  
**Scientific editor**  
Mazurina N.A.  
**Deputy Scientific editor**  
Novikova Yu.Yu.  
**Editorial secretary**  
Makarenko E.V.  
Karpenko M.A.  
**Managing editor**  
Kazakova M.N.  
**Design and layout by**  
Eliseeva M.N.  
**Editor-corrector**  
Eletina V.A.  
**Translator**  
Pylev A.G.  
**Web**  
Bessonov E.E.

**Mailing address:**  
Russia 115054 Moscow-54, p/o box 32  
Telephone: +7 (495) 959-88-22

**Published by: «Pediatria» Ltd. (the Editorial Board)**  
located in Russia 119049 Moscow, 4<sup>th</sup> Dobryninsky pereulok, 1/9  
Telephone/fax: +7 (495) 959-88-22  
E-mail: [info@pediatriajournal.ru](mailto:info@pediatriajournal.ru)

**Printed at «Tverskoy Pechatny Dvor» Ltd.**  
located Russia 170518 Tver, Nikolaskoye village, 26  
Telephone: +7 (4822) 370-555  
E-mail: [info@tpd-print.ru](mailto:info@tpd-print.ru)

Signed to print on Sep. 24, 2021.  
Format 60×84/8. Size 28 typographic pages.

Distributed by subscription in amount  
of 5000 copies, bimonthly.  
Subscription Indexes with «Rospechat» Catalogues:  
for individuals – 71458; 71695 (annual),  
for companies – 71459; 71696 (annual).  
Subscription Index with «The Russian Press»  
General Catalogue – 29219.  
Electronic Subscription with the Scientific  
Electronic Library at [https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription\\_1.asp](https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription_1.asp)

Accepted manuscripts are not returning to the corresponding  
authors. The opinions expressed are those of the author(s)  
do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board and  
(or) the Editorial Council.  
The Editorial Board does not accept any responsibility  
for the advertisements. When and if re-using any part of the  
content of the Journal, the reference to the Journal «Pediatria»  
n.a. G.N. Speransky is mandatory.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – Румянцев Александр Григорьевич**  
**академик РАН, д.м.н., профессор**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Алехеева Е.И., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Балькова Л.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Саранск; Баиндурашвили А.Г., *акад. РАН, д.м.н., проф.*, Санкт-Петербург; Баранов А.А., *акад. РАН, д.м.н., проф.*, Москва; Володин Н.Н., *акад. РАН, д.м.н., проф.*, Москва; Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Заплатников А.Л., д.м.н., проф., Москва; Ильенко Л.И., д.м.н., проф., Москва; Казюкова Т.В., зам. гл. редактора, д.м.н., проф., Москва; Ковтун О.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Екатеринбург; Куцев С.И., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Курцер М.А., *акад. РАН, д.м.н., проф.*, Москва; Кучма В.Р., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Лобзин Ю.В., *акад. РАН, д.м.н., проф.*, Санкт-Петербург; Лукьянов С.А., *акад. РАН, д.б.н., проф.*, Москва; Намазова-Баранова Л.С., *акад. РАН, д.м.н., проф.*, Москва; Огородова Л.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Томск; Петрайкина Е.Е., д.м.н., проф., Москва; Рошаль Л.М., д.м.н., проф., Москва; Румянцев С.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Самсыгина Г.А., зам. гл. редактора, д.м.н., проф., Москва; Фурман Е.Г., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Пермь; Школьников М.А., д.м.н., проф., Москва; Шумилов П.В., д.м.н., проф., Москва

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Алейникова О.В., д.м.н., проф., Минск, Беларусь; Арсентьев В.Г., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Асанов А.Ю., д.м.н., проф., Москва; Байко С.В., д.м.н., Минск, Беларусь; Балаболкин И.И., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Батышева Т.Т., д.м.н., проф., Москва; Безлепкина О.Б., д.м.н., проф., Москва; Богомильский М.Р., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Боровик Т.Э., д.м.н., проф., Москва; Булатова Е.М., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Громова О.А., д.м.н., проф., Иваново; Гусева Н.Б., д.м.н., проф., Москва; Дегтярев Д.Н., д.м.н., проф., Москва; Демикова Н.С., д.м.н., проф., Москва; Жолобова Е.С., д.м.н., проф., Москва; Заваденко Н.Н., д.м.н., проф., Москва; Звягин А.А., д.м.н., проф., Воронеж; Зелинская Д.И., д.м.н., проф., Москва; Зубков В.В., д.м.н., проф., Москва; Зырянов С.К., д.м.н., проф., Москва; Карпова Е.П., д.м.н., проф., Москва; Касаткин В.Н., д.м.н., проф., Москва; Каширская Н.Ю., д.м.н., проф., Москва; Козлов В.К., д.м.н., проф., Хабаровск; Козлов Р.С., д.м.н., проф., Смоленск; Козлов Ю.А., д.м.н., проф., Иркутск; Короткий Н.Г., д.м.н., проф., Москва; Костинов М.П., д.м.н., проф., Москва; Котлукова Н.П., д.м.н., проф., Москва; Kuzmanovska D.B., MD., PhD., Skopje, Северная Македония; Лаврова А.Е., д.м.н., проф., Н-Новгород; Леонова Л.В., д.м.н., проф., Москва; Мальцев С.В., д.м.н., проф., Казань; Манчук В.Т., д.м.н., проф., Красноярск; Масчан А.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Морозов Д.А., д.м.н., проф., Москва; Овсянников Д.Ю., д.м.н., проф., Москва; Овчинников А.Ю., д.м.н., проф., Москва; Павлов В.И., д.м.н., проф., Москва; Персин Л.С., д.м.н., проф., Москва; Полунина Н.В., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Постников С.С., д.м.н., проф., Москва; Радциг Е.Ю., д.м.н., проф., Москва; Разумовский А.Ю., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Ревякина В.А., д.м.н., проф., Москва; Сидоренко Е.И., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Скрипченко Н.В., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Сметанина Н.С., д.м.н., проф., Москва; Сорвачева Т.Н., д.м.н., проф., Москва; Спичак Т.В., д.м.н., проф., Москва; Талалаев А.Г., д.м.н., проф., Москва; Тамразова О.Б., д.м.н., проф., Москва; Туманян М.Р., д.м.н., проф., Москва; Чернуха М.Ю., д.м.н., проф., Москва; Чугунова О.Л., д.м.н., проф., Москва; Шабалов Н.П., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Щербина А.Ю., д.м.н., проф., Москва; Яковлева Т.В., д.м.н., проф., Москва; Яцык С.П., д.м.н., проф., Москва

**EDITOR-IN-CHIEF – Rumyantsev Alexander Grigoryevich**  
**Academician of the Russian Academy of Sciences, D.Sc.Med., Professor**

**EDITORIAL BOARD:**

**Alekseeva E.I.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Balykova L.A.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Saransk, Republic of Mordovia; **Baindurashvili A.G.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Baranov A.A.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Volodin N.N.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Gorelov A.V.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zaplatnikov A.L.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Ilyenko L.I.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kazyukova T.V.**, Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kovtun O.P.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Yekaterinburg; **Kutsev S.I.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kurtser M.A.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kuchma V.R.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Lobzin Yu.V.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Lukyanov S.A.**, Academician of RAS, Doctor Bio. Sci., Prof., Moscow; **Namazova-Baranova L.S.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Ogorodova L.M.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Tomsk; **Petryaykina E.E.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Roshal L.M.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Rumyantsev S.A.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Samsygina G.A.**, Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Furman E.G.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Perm; **Shkolnikova M.A.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Shumilov P.V.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow

**ADVISORY COUNCIL:**

**Aleinikova O.V.**, D. Sc. Med., Prof., Minsk, Belarus; **Arsentiev V.G.**, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Asanov A.Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Baiko S.V.**, D. Sc. Med., Minsk, Belarus; **Balabolkin I.I.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Batysheva T.T.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Bezlepkin O.B.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Bogomilsky M.R.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Borovik T.E.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Bulatova E.M.**, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Gromova O.A.**, D. Sc. Med., Prof., Ivanovo; **Guseva N.B.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Degtyarev D.N.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Demikova N.S.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zholobova E.S.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zavadenko N.N.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zvyagin A.A.**, D. Sc. Med., Prof., Voronezh; **Zelinskaya D.I.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zubkov V.V.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zyryanov S.K.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Karpova E.P.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kasatkin V.N.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kashirskaya N.Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kozlov V.K.**, D. Sc. Med., Prof., Khabarovsk; **Kozlov R.S.**, D. Sc. Med., Prof., Smolensk; **Kozlov Yu.A.**, D. Sc. Med., Prof., Irkutsk; **Korotkiy N.G.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kostinov M.P.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kotlukova N.P.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kuzmanovska D.B.**, D. Sc. Med., Skopje, North Macedonia; **Lavrova A.E.**, D. Sc. Med., Prof., Nizhny Novgorod; **Leonova L.V.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Maltsev S.V.**, D. Sc. Med., Prof., Kazan, Republic of Tatarstan; **Manchuk V.T.**, D. Sc. Med., Prof., Krasnoyarsk; **Maschan A.A.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Morozov D.A.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Ovsyannikov D.Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Ovchinnikov A.Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Pavlov V.I.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Persin L.S.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Polunina N.V.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Postnikov S.S.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Radzig E.Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Razumovsky A.Yu.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Revyakina V.A.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Sidorenko E.I.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Skipchenko N.V.**, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Smetanina N.S.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Sorvacheva T.N.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Spichak T.V.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Talalaev A.G.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Tamrazova O.B.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Tumanyan M.R.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Chernukha M. Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Chugunova O.L.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Shabalov N.P.**, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Shcherbina A.Yu.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Yakovleva T.V.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Yatsyk S.P.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.Ю. Запелалова, Е.В. Бойцова, А.А. Сперанская, Ю.Б. Ключина*  
Клинико-рентгенологические и функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей дошкольного и младшего школьного возраста в зависимости от массы тела при рождении ..... 8  
*E.Yu. Zapavalova, E.V. Bojцова, A.A. Speranskaya, Yu.B. Klyukhina*  
Clinical, radiological and functional consequences of bronchopulmonary dysplasia in children of preschool and early school age, depending on birth weight
- Ю.А. Козлов, К.А. Ковальков, С.С. Полоян, П.Ж. Барадиева, Д.А. Звонков, Ч.Б. Очиров, В.С. Черемнов, В.А. Станкеев, А.П. Рожанский, С.Ю. Козлов, Я.П. Сандаков*  
Эндоскопические технологии лечения бронхолегочной секвестрации у детей ..... 14  
*Yu.A. Kozlov, K.A. Kovalkov, S.S. Poloyan, P.J. Baradieva, D.A. Zvonkov, Ch.B. Ochirov, V.S. Cheremnov, V.A. Stankeev, A.P. Rozhanski, S.Yu. Kozlov, Y.P. Sandakov*  
Endoscopic technologies for treatment of bronchopulmonary sequestration in children
- Р.Н. Храмова, Е.В. Туш, Д.Ю. Овсянников, Т.И. Елисеева, О.В. Халецкая, А.В. Строганов, Е.К. Баранов, В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин*  
Взаимосвязь индекса массы тела, относительного индекса массы тела и показателей бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой ..... 21  
*R.N. Khratova, E.V. Tush, D.Yu. Ovsyannikov, T.I. Eliseeva, O.V. Khaletskaya, A.V. Stroganov, E.K. Baranov, V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin*  
Connection between body mass index, relative body mass index and bronchial patency indicators in children with bronchial asthma
- К.А. Егوشина, Е.В. Туш, К.С. Попов, А.В. Гордина, М.В. Болдова, А.В. Прахов, О.В. Халецкая, И.В. Долбин, Д.Ю. Овсянников, Н.Г. Виноградова, Т.И. Елисеева*  
Взаимосвязь параметров наджелудочкового компонента ЭКГ и бронхиальной гиперреактивности у детей с бронхиальной астмой ..... 28  
*K.A. Egoshina, E.V. Tush, K.S. Popov, A.V. Gordina, M.V. Boldova, A.V. Prakhov, O.V. Khaletskaya, I.V. Dobin, D.Yu. Ovsyannikov, N.G. Vinogradova, T.I. Eliseeva*  
Connection between the parameters of ECG supraventricular component and bronchial hyperreactivity in children with bronchial asthma
- К.Е. Белозеров, А.Д. Куреева, И.С. Аврусин, В.В. Масалова, Т.Л. Корнишина, Е.А. Исупова, Л.С. Снегирева, О.В. Калашникова, Д.А. Малекоев, А.В. Поздняков, В.Г. Часнык, М.М. Костик*  
Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2: описание серии клинических наблюдений ..... 35  
*K.E. Belozеров, A.D. Kupreeva, I.S. Avrusin, V.V. Masalova, T.L. Kornishina, E.A. Isupova, L.S. Snegireva, O.V. Kalashnikova, D.A. Malekov, A.V. Pozdnyakov, V.G. Chasnyk, M.M. Kostik*  
Heart injury in patients with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2: a description of a series of clinical cases
- Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова, О.С. Грознова, И.М. Шигабеев*  
Оценка показателей сегментарной деформации миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией ..... 46  
*N.Yu. Chernykh, A.A. Tarasova, O.S. Groznova, I.M. Shigabeev*  
Assessment of segmental myocardial strain of the left ventricular myocardium in children with hypertrophic cardiomyopathy
- М.И. Каледа, И.П. Никишина, С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Е.В. Николаева*  
Синдром активации макрофагов при ревматических заболеваниях у детей: ретроспективное исследование ..... 53  
*M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, S.O. Salugina, E.S. Fedorov, E.V. Nikolaeva*  
Macrophage activation syndrome in rheumatic diseases in children: a retrospective study
- А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева, А.Р. Забродина, Л.П. Меликян*  
Классический тип синдрома Элерса-Данло: дифференциальная диагностика и особенности ведения больных ..... 62  
*A.N. Semyachkina, E.A. Nikolaeva, A.R. Zabrodina, L.P. Melikyan*  
The classic type of Ehlers-Danlos syndrome: differential diagnosis and peculiarities of patient management
- А.В. Сертакова, М.Х. Тимаев, С.А. Рубашкин, М.М. Дохов, К.П. Зверева*  
Клинико-диагностические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с дисплазией тазобедренных суставов ..... 70  
*A.V. Sertakova, M.Ch. Timaev, S.A. Rubashkin, M.M. Dokhov, K.P. Zvereva*  
Clinical and diagnostics criteria of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with developmental dysplasia of the hip

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.В. Мостовой, С.С. Межинский, А.Л. Карпова, А.Н. Николишин, В.В. Горев*  
Искусственная вентиляция легких с целевым дыхательным объемом у новорожденных и детей грудного возраста с различными заболеваниями легких ..... 76  
*A.V. Mostovoy, S.S. Mezinsky, A.L. Karpova, A.N. Nikolishin, V.V. Gorev*  
Mechanical ventilation of the lungs with a targeted tidal volume in newborns and infants with various lung diseases

<i>М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников</i> Генетические дисфункции сурфактантных протеинов .....	82
<i>M.A. Zhestkova, D.Yu. Ovsyannikov</i> Genetic disorders of surfactant proteins	
<i>Л.А. Балыкова, Д.О. Владимиров, А.В. Краснопольская, О.М. Солдатов, Н.В. Ивянская, Н.В. Щёкина</i> Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей .....	90
<i>L.A. Balykova, D.O. Vladimirov, A.V. Krasnopol'skaya, O.M. Soldatov, N.V. Ivyanskaya, N.V. Shchekina</i> Cardiovascular system damage in children with COVID-19	

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА В ПЕДИАТРИИ

<i>Е.С. Федоров, С.О. Салугина, А.Н. Шаповаленко, Е.Ю. Захарова, Е.А. Каменец, С.Г. Раденска-Лоповок, И.П. Никитина, В.Г. Маткава</i> Синдром Блау, или моногенный саркоидоз с ранним началом: российская когорта пациентов .....	99
<i>E.S. Fedorov, S.O. Salugina, A.N. Sharovalenko, E.Yu. Zakharova, E.A. Kamenets, S.G. Radenska-Lopovok, I.P. Nikishina, V.G. Matkava</i> Blau syndrome or monogenous sarcoidosis with early onset: russian cohort of patients	
<i>М.В. Устинова, Д.В. Федорова, А.В. Пшонкин, А.В. Поletaев, Е.А. Серегина, Д.М. Полохов, А.А. Игнатова, П.А. Жарков</i> Результаты ретроспективного сравнительного анализа проявлений и выраженности геморрагического синдрома у детей с тромбастенией Гланцмана .....	109
<i>M.V. Ustinova, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.V. Poletaev, E.A. Seregina, D.M. Polokhov, A.A. Ignatova, P.A. Zharkov</i> Results of a retrospective comparative analysis of the manifestations and severity of hemorrhagic syndrome in children with Glanzmann's thrombasthenia	

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар</i> Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста .....	117
<i>K.D. Ermolenko, N.V. Gonchar</i> Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment regimens for campylobacteriosis in infants	
<i>В.А. Аксёнова, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая</i> Кратность вакцинации БЦЖ и отдельные показатели клинической характеристики туберкулеза у детей школьного возраста .....	124
<i>V.A. Aksenova, A.V. Gordina, S.A. Sterlikov, D.A. Kucheryavaya</i> Frequency rate of BCG vaccination and selected indicators of clinical characteristics of tuberculosis in schoolage children	
<i>А.В. Еремеева, В.В. Длин, Д.А. Кудлай, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева</i> Микробиологическая характеристика патогенной флоры у детей с острым и хроническим пиелонефритом .....	131
<i>A.V. Eremeeva, V.V. Dlin, D.A. Kudlay, A.A. Korsunskiy, E.V. Galeeva</i> Microbiological characteristics of pathogenic flora in children with acute and chronic pyelonephritis	
<i>Н.В. Матинян, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i> Интенсивная терапия жизнеугрожающих состояний в детской онкогематологии .....	138
<i>N.V. Matinyan, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva</i> Intensive care of lifethreatening conditions in pediatric oncohematology	

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

<i>В.А. Подзолкова, Г.А. Лыскина, Ю.О. Костина, В.А. Серая</i> Опыт использования тоцилизумаба в терапии артерита Такаясу у детей .....	145
<i>V.A. Podzolhova, G.A. Lyshkina, Yu.O. Kostina, V.A. Seraya</i> Experience of using tocilizumab in therapy of Takayasu arteritis in children	
<i>И.Б. Комарова</i> Антиагреганты в лечении и вторичной профилактике детского артериального ишемического инсульта: состояние проблемы .....	151
<i>I.B. Komarova</i> Antiplatelet agents in the treatment and secondary prevention of pediatric arterial ischemic stroke: the state of the problem	
<i>В.В. Вдовин, М.В. Косинова, Е.В. Калинин, М.А. Тимофеева, Г.Н. Мустафина, А.В. Рогов, К.С. Асланян, С.Н. Дурягина, Е.Н. Лемазина, П.В. Свирич, В.Ю. Петров, И.Н. Лаврентьева, Н.В. Щербаклова, Е.Э. Шиллер, Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец</i> Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А .....	159
<i>V.V. Vdovin, M.V. Kosinova, E.V. Kalnina, M.A. Timofeeva, G.N. Mustafina, A.V. Rogov, K.S. Aslanyan, S.N. Duryagina, E.N. Lemazina, P.V. Svirin, V.Yu. Petrov, I.N. Lavrentieva, N.V. Shcherbakova, E.E. Shiller, D.A. Kudlay, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets</i> Specificity of the moroctocog alpha molecule: results of a prospective, multicenter, open-label, observational study of efficacy and safety in children aged 12 to 18 years with hemophilia A	



## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Д.Ю. Овсянников, О.В. Алексеева, Р.В. Тания, П.А. Фролов, Д.А. Скобеев, О.Г. Топилин, П.В. Бережанский, В.В. Горев*  
Легочный альвеолярный микролитиаз: обзор литературы и клиническое наблюдение заболевания, подтвержденного биопсией легких у младенца ..... 170  
*D.Yu. Ovsyannikov, O.V. Alekseeva, R.V. Taniya, P.A. Frolov, D.A. Skobeev, O.G. Topilin, P.V. Berezhanskiy, V.V. Gorev*  
Pulmonary alveolar microlithiasis: a literature review and case report of a lung biopsy-confirmed disease in an infant
- А.С. Шарькин, Е.В. Карелина, Н.К. Константинова, В.А. Бадтиева*  
Изолированная гипоплазия правой коронарной артерии у юного спортсмена: описание клинического наблюдения и краткий обзор литературы ..... 175  
*A.S. Sharykin, E.V. Karelna, N.K. Konstantinova, V.A. Badtjeva*  
Isolated hypoplasia of the right coronary artery in a young athlete: a case report and literature review
- С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.С. Лев, С.О. Жикривецкая, А.Н. Шаповаленко, А.В. Торгашина, О.А. Головина*  
Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога ..... 180  
*S.O. Salugina, E.S. Fedorov, N.S. Lev, S.O. Zhikrivetskaya, A.N. Shapovalenko, A.V. Torgashina, O.A. Golovina*  
SAVI syndrome: literature review and family case in rheumatology and pulmonology
- К.Е. Белозеров, В.В. Масалова, М.М. Костик*  
Опыт успешного применения тоцилизумаба в комплексе с тофациитинибом у пациентки с идиопатическим панникулитом Вебера–Криччена, проявлениями синдрома макрофагальной активации и поражением нервной системы ..... 187  
*K.E. Belozerov, V.V. Masalova, M.M. Kostik*  
The successful case of the use of tocilizumab in combination with tofasitinib in a patient with Weber–Christian idiopathic panniculitis, manifestations of macrophage activation syndrome and damage to the nervous system
- А.А. Суфианов, Р.Р. Рустамов, Ю.А. Якимов, Р.А. Суфианов, А.А. Альзахрани, М.М. Абдумажитова, Кейт Симфукве*  
Одновременное выполнение эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка, акведуктопластики, фенестрации супрацерелллярной кисты при окклюзионной гидроцефалии у ребенка первого месяца жизни ..... 194  
*A.A. Sufianov, R.R. Rustamov, Yu.A. Yakimov, R.A. Sufianov, A.A. Al Zahranl, M.M. Abdumazhitova, Keith Simfukve*  
Simultaneous performance of endoscopic ventriculocisternostomy of the third ventricle floor, aqueductoplasty, fenestration of the supracerebellar cyst in occlusive hydrocephalus in a child in the first month of life

## ПОДРОСТКОВАЯ И ШКОЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- О.Г. Литовченко, Э.Н. Саитова*  
Показатели электрокардиограммы у детей 7 лет, проживающих в условиях среднего Приобья ..... 199  
*O.G. Litovchenko, E.N. Saitova*  
Electrocardiogram indicators in 7 year olds living in the conditions of the middle priobiy
- Ш.К. Салихов, Д.З. Алиева, У.А. Магомедова, С.О. Абдулкадырова, З.З. Сурхаева, Э.Н. Агаева, З.Г. Тагирова, М.Г. Атаев, М.А. Яхияев, М.А. Адилова*  
Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков, проживающих в Дагестане, и содержание Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах и природных водах территории ..... 203  
*Sh.K. Salikhov, D.Z. Alleva, U.A. Magomedova, S.O. Abdulkadyrova, Z.Z. Surkhaeva, E.N. Agaeva, Z.G. Tagirova, M.G. Ataev, M.A. Yahyaev, M.A. Adilova*  
Prevalence of essential arterial hypertension in children and adolescents of Dagestan and the content of Mg, K, Ca, Zn, Pb in soils and natural waters of the territory

## ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

- А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, С.С. Межинский, Н.Н. Володин*  
Состояние проблемы организации оказания респираторной помощи новорожденным детям в России сегодня: результаты опроса врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов ..... 209  
*A.V. Mostovoy, A.L. Karpova, S.S. Mezinsky, N.N. Volodin*  
State of the problem of organization of respiratory care for newborn children in today's Russia: survey results of a of neonatologists and intensive care specialists

Е.Ю. Запевалова<sup>1</sup>, Е.В. Бойцова<sup>2</sup>, А.А. Сперанская<sup>1</sup>, Ю.Б. Ключина<sup>2</sup>

## КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

Совершенствование медицинских технологий приводит к выживанию глубоко недоношенных детей, у которых часто развивается бронхолегочная дисплазия (БЛД). В связи с этим проблема здоровья детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и БЛД актуальна, так как нет достаточного отечественного опыта наблюдения таких пациентов. До конца не изучены исходы заболевания среди глубоко недоношенных с ЭНМТ в школьном возрасте по сравнению со сверстниками с БЛД, но родившимися с большей массой тела. Цель исследования: оценить клиничко-рентгенологические и функциональные последствия БЛД у детей дошкольного и младшего школьного возраста в зависимости от массы тела при рождении. Материалы и методы исследования: дизайн исследования – нерандомизированное ретроспективное одноцентровое сравнительное пилотное. Обследованы 73 ребенка с БЛД в анамнезе в возрасте от 5 до 8 лет (медиана – 7 лет). Соотношение мальчиков/девочек – 38/35. Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа – 50 детей, родившихся с низкой массой тела (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), и 2-я группа – 23 ребенка с ЭНМТ, большинство из них имели легкую форму болезни. Изучены респираторные симптомы, выполнены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для оценки структурных изменений и исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Результаты: у 1/3 детей 1-й и 2-й групп длительно сохранялись эпизоды бронхиальной обструкции. Абсолютное большинство детей независимо от массы тела при рождении имели структурные изменения в легких – 96% детей 1-й группы и 94% детей 2-й группы,  $p=0,888$ . Чаще всего по результатам КТ выявлялись фиброзные изменения, коллапс/гиповентиляция, негомогенность вентиляции, несколько реже – эмфизема, перибронхиальные изменения без различий между группами ( $p>0,05$ ). У детей с ЭНМТ при рождении статистически незначимо реже встречался симптом воздушной ловушки (12% и 26%,  $p=0,314$ ) по сравнению с детьми с ОНМТ и НМТ. При исследовании ФВД выявлены снижение скоростных показателей, повышение бронхиального сопротивления и легкое снижение диффузионной способности легких у детей обеих групп без статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Заключение: дети с ЭНМТ, перенесшие БЛД, демонстрируют сохранение клинических симптомов, структурных и функциональных нарушений, как и их сверстники с БЛД в анамнезе, но родившиеся с большей массой тела.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, последствия, функция внешнего дыхания, компьютерная томография органов грудной клетки, дети дошкольного и младшего школьного возраста.

**Цит.:** Е.Ю. Запевалова, Е.В. Бойцова, А.А. Сперанская, Ю.Б. Ключина. Клиничко-рентгенологические и функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей дошкольного и младшего школьного возраста в зависимости от массы тела при рождении. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 8–14.

**Контактная информация:**

Запевалова Елена Юрьевна – м.н.с. НИИ пульмонологии НКЦ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова  
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12  
Тел.: (812) 542-53-62  
elena.zapevalova-13@yandex.ru  
Статья поступила 29.01.21  
Принята к печати 24.09.21

**Contact Information:**

Zapevalova Elena Yurievna – junior researcher, Research Institute of Pulmonology, Scientific Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
Address: 12 Roentgena ul., St. Petersburg, 197022, Russia  
Phone: (812) 542-53-62  
elena.zapevalova-13@yandex.ru  
Received on Jan. 29, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

## CLINICAL, RADIOLOGICAL AND FUNCTIONAL CONSEQUENCES OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN OF PRESCHOOL AND EARLY SCHOOL AGE, DEPENDING ON BIRTH WEIGHT

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Advances in medical technology are leading to the survival of very premature infants, who often develop bronchopulmonary dysplasia (BPD). In this regard, the health problem of children with extremely low birth weight (ELBW) and BPD is relevant, since there is insufficient domestic experience in monitoring such patients. The outcomes of the disease among deeply premature infants with ELBW at school age have not been fully studied in comparison with peers with BPD, but born with a greater body weight. Objective of the study: to assess the clinical, radiological and functional consequences of BPD in children of preschool and early school age, depending on body weight at birth. Materials and methods of research: the design of the study – a non-randomized retrospective single-center comparative pilot study. We examined 73 children with a history of BPD, aged from 5 to 8 years (median – 7 years). The boys/girls ratio is 38/35. Children were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group – 50 children born with low body weight (LBW) and very low body weight (VLBW), and 2<sup>nd</sup> group – 23 children with ELBW, most of them had a mild form of the disease. Respiratory symptoms were studied, computed tomography (CT) of the chest organs was performed to assess structural changes and the study of external respiratory function (ERF). Results: 1/3 of children of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups had prolonged episodes of bronchial obstruction. The vast majority of children, regardless of their birth weight, had structural changes in the lungs – 96% of children of the 1<sup>st</sup> group and 94% of children of the 2<sup>nd</sup> group,  $p=0.888$ . Most often, the results of CT revealed fibrotic changes, collapse/hypoventilation, ventilation inhomogeneity, somewhat less often – emphysema, peribronchial changes, without differences between groups ( $p>0.05$ ). Children with ELBW had statistically insignificantly less frequent occurrence of the air trap symptom (12% and 26%,  $p=0.314$ ) compared with children with VLBW and LBW. The study of ERF revealed a decrease in speed indicators, an increase in bronchial resistance and a slight decrease in the diffusion capacity of the lungs in children of both groups without statistically significant differences ( $p>0.05$ ). Conclusion: children with ELBW who underwent BPD demonstrate persistence of clinical symptoms, structural and functional disorders, like their peers with BPD in anamnesis, but born with a greater body weight.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, consequences, external respiratory function, computed tomography of the chest organs, children of preschool and early school age.

**For citation:** E.Yu. Zapevalova, E.V. Bojцова, A.A. Speranskaya, Yu.B. Klyukhina. Clinical, radiological and functional consequences of bronchopulmonary dysplasia in children of preschool and early school age, depending on birth weight. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 8–14.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – самая частая обструктивная легочная патология у детей раннего возраста. Последние десятилетия характеризуются большими достижениями в выхаживании недоношенных детей, но, несмотря на ожидания, частота БЛД практически не снизилась [1]. По мнению большинства специалистов, за 50 лет изучения этой патологии патогенез болезни до конца не установлен, диагностические критерии не определены и различаются в разных центрах, последствия болезни изучены мало [2–4]. Сегодня выхаживают самых маловесных и недоношенных детей, которые часто развивают БЛД, поэтому можно ожидать, что частота БЛД будет повышаться [5]. В настоящее время одно из приоритетных направлений исследований – изучение отдаленных последствий БЛД, в том числе среди

глубоконедоношенных новорожденных [3]. Нет достаточного отечественного опыта наблюдения за такими пациентами после снятия диагноза.

Цель исследования: оценить клинико-рентгенологические и функциональные последствия БЛД у детей дошкольного и младшего школьного возраста, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), очень низкой массой тела (ОНМТ), низкой массой тела (НМТ) при рождении.

### Материалы и методы исследования

В Ленинградской областной детской клинической больнице с 2015 по 2019 гг. были обследованы 73 ребенка, у которых сформировалась БЛД к 28-му дню жизни, в дошкольном и младшем школьном возрасте. Диагноз и степень тяжести устанавливали согласно Российской

классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [6]. Исследование проводили после получения информированного согласия родителей и одобрения этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Размер выборки предварительно не рассчитывали в связи с пилотным характером работы. Дизайн исследования – нерандомизированное ретроспективное одноцентровое сравнительное пилотное. Изучены особенности неонатального периода в период формирования болезни, клиническое течение БЛД по данным выписок из истории болезни и амбулаторных карт.

Для оценки структурных изменений легочной ткани у 63 пациентов была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и КТ органов грудной клетки с функциональной пробой на выдохе на томографе GE LIGHTSPEED 32 VCD SELECT с толщиной среза 1,25 мм. Исследование проводили при отсутствии жалоб и респираторных симптомов в течение не менее 30 дней. Для оценки распространенности структурных нарушений была разработана балльная шкала на основе шкалы S. Auckland [7], которая включала 6 патологических признаков (фиброзные изменения, неомогенность вентиляции/воздушные ловушки, эмфизема, коллапс/гиповентиляция, бронхит/деформирующий бронхит, бронхоэктазы). КТ-изображения были оценены по наличию или отсутствию признака в каждой доле легкого согласно их анатомическому строению (язычковые сегменты левого легкого были приняты за отдельную долю). Исключение составили такие признаки, как бронхит/деформирующий бронхит и коллапс/гиповентиляция. Бронхит или деформирующий бронхит оценивали по наличию (1 балл) или отсутствию признака (0 баллов). Коллапс/гиповентиляцию оценивали по степени вовлеченности структурно-функциональной единицы легкого в патологический процесс (0 – отсутствует, 1 – субсегментарный, 2 – сегментарный). Остальные параметры оценивали по наличию патологических изменений в каждой доле легкого. При локализации патологического процесса в пределах одной доли признаку присваивали 1 балл, при отсутствии нарушений – 0 баллов. Выявление двух и более патологических нарушений одного признака в пределах одной доли соответствовало 1 баллу. Общая сумма баллов колебалась от 0 при отсутствии структурных нарушений на КТ-изображениях до максимально возможных 27 баллов, отражающих тяжелое повреждение легочной ткани. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили методами спирометрии на аппарате MasterScreen IOS фирмы Erich Jaeger (Германия), бодиплетизмографии на установке Master Screen Body и Master Screen Diffusion фирмы Erich Jaeger (Германия) по стандартным методикам.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 12.0. Проверку на нормальность распределения количественных признаков исследуемой группы проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Ввиду ненормального распределе-

ния количественных показателей исследовали медиану и квартили Me [Q1–Q3]. Сравнение количественных показателей между двумя несвязанными группами при ненормальном распределении осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Качественные показатели выражали в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение качественных показателей проводили с использованием критериев хи-квадрат и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от массы тела при рождении. В 1-ю группу вошли 50 детей с НМТ и ОНМТ при рождении, во 2-ю группу – 23 ребенка, рожденные с ЭНМТ. Группы не были сопоставимы по половозрастным параметрам: в первой статистически значимо преобладали мальчики (64% ( $n=32$ ), во второй их было 26% ( $n=6$ ),  $p=0,003$ . Медианный возраст детей на момент обследования составил 7 лет [6–8 лет] в 1-й группе и 6 лет [5–7 лет] во 2-й группе,  $p=0,0001$ .

При анализе раннего неонатального периода показаны статистически значимые различия между группами по гестационному возрасту (ГВ) и массе тела (МТ) при рождении. Так, медианная МТ при рождении в 1-й группе составляла 1370 г [1200–1680 г], во 2-й группе – 850 г [750–960 г],  $p=0,0001$ . Медианный ГВ детей в 1-й группе составил 29,5 нед. [28–30 нед.], во 2-й группе – 26 нед. [26–27 нед.],  $p=0,0001$ . Большинство обследованных детей в раннем возрасте имели легкую форму БЛД, степень тяжести диагностировали на основании потребности в респираторной терапии, кислородной поддержке в возрасте 36 нед. постконцептуального возраста (ПКВ). В 1-й группе частота легкой БЛД составила 72% ( $n=36$ ), а во 2-й группе – 74% ( $n=17$ ),  $p=0,865$ , дети с тяжелой БЛД были только в 1-й группе (2 ребенка, 4%). ИВЛ проводилась у абсолютного большинства детей – 92% ( $n=46$ ) и 83% ( $n=19$ ) в 1-й группе и 2-й группе соответственно,  $p=0,223$ , длительность которой в 1-й группесоставила 11 сут. [7–18], а во 2-й группе – 13 сут. [3–28],  $p=1,0$ . Медиана общей продолжительности кислородозависимости статистически значимо различалась между группами и составила в 1-й группе 40 сут. [30–60], во 2-й группе – 56 сут. [52–70],  $p=0,004$ . Сурфактантную терапию при рождении статистически значимо чаще использовали у детей с ЭНМТ по сравнению с детьми с ОНМТ и НМТ при рождении – 62% ( $n=31$ ) и 100% ( $n=23$ ),  $p<0,001$ . Терапия системными стероидами в остром периоде болезни была сопоставима в обеих группах и составила 26% (13 детей 1-й группы и 6 детей 2-й группы). Клиническое течение болезни у детей с БЛД в грудном и раннем возрасте характеризовалось рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции и повторными госпитализациями, связанными с респираторными проблемами.

Структурные нарушения легочной ткани у детей с БЛД в анамнезе по данным КТ органов грудной клетки в зависимости от МТ при рождении

Патологические изменения	1-я группа (ОНМТ, НМТ при рождении), n=43		2-я группа (ЭНМТ при рождении), n=17		p
	абс.	%	абс.	%	
Фиброзные изменения	30	70	14	82	0,321
Негомогенность вентиляции	29	67	10	59	0,529
Воздушные ловушки	11	26	2	12	0,314
Коллапс/гиповентиляция	25	58	8	47	0,437
Бронхоэктазы	1	2	1	6	0,489
Перибронхиальные утолщения	14	33	7	41	0,529
Эмфизема	18	42	8	47	0,420

Таблица 2

Оценка распространенности структурных нарушений у детей с БЛД в анамнезе в зависимости от МТ при рождении по данным балльной КТ шкалы органов грудной клетки, Me [Q1-Q3]

Патологические изменения	Все пациенты, n=63	1-я группа (ОНМТ, НМТ при рождении), n=45	2-я группа (ЭНМТ при рождении), n=18	p
Фиброзные изменения	1 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [1; 2]	0,075
Негомогенность вентиляции/воздушная ловушка	2 [0; 4]	3 [0; 4]	2 [0; 3]	0,224
Бронхоэктазы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,837
Бронхит/деформирующий бронхит	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,611
Эмфизема	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,571
Коллапс/гиповентиляция	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,47
Общая сумма	5 [3; 7]	5 [3; 7]	5 [3; 8]	0,951

В первые годы жизни большинство обследованных детей независимо от МТ при рождении переносили повторные обструктивные бронхиты – 75% (n=36) и 76% (n=13) соответственно. После 5 лет респираторная заболеваемость снижалась, и число детей с эпизодами бронхиальной обструкции уменьшилось в обеих группах в среднем в 2 раза – 38% (n=16) и 35% (n=6). За весь период наблюдения 2 ребенка 1-й группы (4%) и 6 детей 2-й группы (26%) не имели респираторных заболеваний с поражением нижних дыхательных путей (p<0,01). На момент исследования никто из детей не имел хронических респираторных жалоб и симптомов. КТ-исследование органов грудной клетки было выполнено у 45 детей 1-й группы (90%) и у 18 детей 2-й группы (78%) (табл. 1). Структурные нарушения легочной ткани определялись у 43 детей (96%) 1-й группы и у 17 детей 2-й группы (94%), p=0,888. В обеих группах преобладали фиброзные изменения в виде линейных и треугольных субплевральных затенений с некоторым увеличением частоты симптома в группе детей с ЭНМТ при рождении. Участки коллабирования и гиповентиляции легочной ткани чаще отмечались у детей 1-й группы. Негомогенность вентиляции наблюдалась более чем у половины пациентов обеих групп, без статистических различий. Симптом воздушной ловушки в 2 раза чаще обнаруживался в группе пациентов с НМТ и ОНМТ при рождении (p=0,314). Перибронхиальные изменения

несколько чаще выявлялись во 2-й группе без статистически значимых различий. Бронхоэктазы были редким наблюдением как у детей 1-й группы, так и у детей 2-й группы. Эмфизематозная перестройка легочной ткани встречалась примерно с одинаковой частотой почти у половины детей обеих групп (табл. 1). Распространенность выявленных структурных нарушений согласно разработанной нами балльной шкале не различалась между группами ни по отдельным признакам, ни суммарно (табл. 2).

Исследование ФВД с учетом дошкольного возраста большинства детей было проведено у ограниченного числа пациентов. По данным спирометрии пациенты обеих групп демонстрировали снижение скоростных показателей, более выраженные у детей 2-й группы, остальные показатели были в пределах возрастной нормы, однако у пациентов с ЭНМТ при рождении значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV<sub>1</sub>), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) были ниже, чем у пациентов 1-й группы. При выполнении плетизмографии в обеих группах отмечались увеличение бронхиального сопротивления (ВС) и легкое снижение ДСЛ (табл. 3).

#### Обсуждение

Проблема здоровья детей, родившихся с ЭНМТ, актуальна для педиатров, особенно с момента введения в 2011 г. в Российской Федерации новых критериев живорождения,

Показатели ФВД у детей с БЛД в анамнезе в зависимости от МТ при рождении, Ме [Q1–Q3]

Показатели, % от должных значений	1-я группа (ОНМТ, НМТ при рождении)	2-я группа (ЭНМТ при рождении)	p
<b>Спирометрия</b>			
Число обследованных	n=18	n=4	
ЖЕЛ	94,4 [84,5; 101,9]	83,7 [73,5; 97,2]	0,307
ФЖЕЛ	101,8 [98,8; 105,5]	94,8 [82,9; 105,5]	0,418
ОФВ <sub>1</sub>	94,7 [78,4; 102,9]	85,6 [67,4; 96,1]	0,327
Индекс Тиффно	90,9 [79,2; 100,3]	85,2 [78,5; 96,6]	0,639
ПОС выдоха	87,8 [77,2; 107,6]	89,1 [58,3; 103]	0,523
МОС <sub>25</sub>	40,2 [33; 54,2]	33,8 [26,9; 55,7]	0,523
МОС <sub>50</sub>	54,1 [37,2; 78]	43,5 [30,3; 59]	0,327
МОС <sub>75</sub>	75,8 [52; 90,2]	65,5 [39,2; 89,2]	0,523
<b>Бодиплетизмография</b>			
Число обследованных	n=15	n=3	
БС	154,1 [131,2; 240,7]	154,1 [88; 192,2]	0,553
ООЛ	131,8 [110,2; 169,3]	129,4 [91; 183,7]	1,0
ОЕЛ	106,8 [94,3; 118,1]	112,9 [91,2; 114,9]	0,905
ООЛ/ОЕЛ	137,1 [101,6; 153,9]	116 [100,8; 161,3]	0,91
<b>Исследование ДСЛ</b>			
Число обследованных	n=10	n=4	
ДСЛ	74 [69; 88]	73,8 [57,5; 79,2]	0,524

ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС<sub>25</sub> – мгновенная объемная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ; МОС<sub>50</sub> – мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ; МОС<sub>75</sub> – мгновенная объемная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ; БС – бронхиальное сопротивление; ООЛ – остаточный объем легких, ОЕЛ – общая емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких.

рекомендованных ВОЗ. Отечественный опыт наблюдения таких детей в дошкольном и школьном возрасте находится в стадии накопления, так как нет достаточно большой когорты детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ и достигших школьного возраста [8]. Мы попытались оценить респираторные последствия БЛД у детей, родившихся с ЭНМТ, и сравнить их с детьми с ОНМТ и НМТ при рождении. Согласно полученным данным дети, родившиеся с ЭНМТ, статистически значимо имели более длительную кислородозависимость и в 100% получали заместительную сурфактантную терапию по сравнению с детьми, родившимися с ОНМТ и НМТ. Несмотря на это клиническое течение БЛД у детей 1-й и 2-й групп в первые годы жизни не различалось, к 5-летнему возрасту 1/3 пациентов независимо от МТ при рождении имели эпизоды бронхиальной обструкции. Длительное сохранение рецидивирующих респираторных симптомов у части детей независимо от МТ при рождении подтверждено и в других исследованиях [9, 10].

При изучении структурных изменений легочной ткани у детей с БЛД в анамнезе мы подтвердили наличие отклонений у абсолютного большинства детей независимо от МТ при рождении и степени тяжести болезни. В большинстве публикаций изучаются последствия БЛД у детей с тяжелой и среднетяжелой болезнью в анамнезе [11]. В нашей работе фиброзные изменения в легочной ткани были самыми частыми нарушениями у детей независимо от МТ при рождении, подобные результаты получены и в

других исследованиях [11–13]. Другим частым признаком структурных изменений считается неомогенность вентиляции, которая представляет собой чередование участков повышенной прозрачности и обеднения легочного сосудистого рисунка с нормальной легочной тканью [14]. Этот симптом может свидетельствовать о сосудистом шунтировании из гиповентилируемых участков в нормальные или повышено вентилируемые зоны, что может быть связано с обструкцией мелких бронхов [15]. Другие причины повышения прозрачности участков легкого – недоразвитие легочных сосудов и симплификация альвеол [16]. В нашем исследовании неомогенность вентиляции была вторым по частоте признаком деформации легочной структуры независимо от МТ при рождении. Симптом воздушной ловушки оценивают при сканировании на вдохе и выдохе, этот критерий ограничения воздушного потока при обструкции мелких бронхов и у детей обычно связывают с облитерирующим бронхиолитом [15]. В нашем исследовании этот симптом реже выявлялся у детей 2-й группы, что может соответствовать менее значительным поствоспалительным изменениям мелких дыхательных путей у детей, родившихся с ЭНМТ [4]. Это согласуется с представлением о минимальном значении воспаления и фиброзировании в патогенезе БЛД у глубоко недошенных детей. Частота эмфизематозных изменений в легких после БЛД значительно варьировала в разных работах, что связывается с разными возможностями используемых аппа-

ратов [12, 13]. В нашей работе эмфизематозная перестройка наблюдалась примерно у половины наблюдаемых пациентов без статистически значимых различий между группами, распространенность эмфизематозных изменений также не различалась. Эмфизема у детей после БЛД считается фактором риска прогрессирования болезни в старшем возрасте и развития хронической обструктивной болезни легких у молодых взрослых [17]. Перибронхиальные утолщения – тоже частая находка у детей с БЛД в анамнезе, эти изменения могут быть следствием перибронхиального фиброза или текущего бронхиального воспаления [12]. В исследовании, выполненном у детей подросткового возраста, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, перибронхиальные утолщения выявляли у единичных пациентов, что указывает на возможную обратимость этих изменений вследствие постепенного стихания перибронхиального воспаления [14]. В нашем исследовании перибронхиальные изменения отмечались менее чем у половины больных и не отличались по частоте и распространенности у детей 1-й и 2-й групп. Бронхоэктазы были редким симптомом у наших пациентов, что согласуется с данными других исследований [10, 12, 14].

Исследования, в которых оценивали вентиляционную функцию у детей с БЛД в анамнезе, выполняли преимущественно у пациентов с тяжелой и среднетяжелой болезнью, в них продемонстрированы легкие нарушения бронхиальной проходимости [18]. Мы обнаружили тенденцию к снижению скоростных показателей, несколько более выраженную у детей с ЭНМТ.

Наша работа имеет некоторые ограничения, связанные с ее ретроспективным нерандомизированным пилотным характером, что необходимо учитывать в дальнейших наблюдениях.

### Заключение

Дети, родившиеся с ЭНМТ, перенесшие БЛД, демонстрируют длительное сохранение клинических симптомов и структурных и функциональных нарушений, аналогичных сверстникам с БЛД в анамнезе, но родившихся с большей МТ при рождении. Выявленные изменения могут

быть предпосылкой для формирования хронической обструктивной патологии легких у взрослых в более раннем возрасте при наличии других факторов риска. В нашем исследовании абсолютное большинство детей имели легкую форму болезни в анамнезе. Использование в качестве диагностического критерия БЛД кислородозависимости в 36 нед. ПКВ, как это предлагается современными согласительными документами [3], может привести к тому, что легкая форма болезни согласно критерию «28 дней (для установления диагноза) + 36 нед. (для оценки степени тяжести)» не будет диагностироваться, и эти дети не получат должного наблюдения, что с учетом имеющихся структурных и функциональных нарушений может сказаться на респираторном здоровье в последующей жизни. Требуются дальнейшие исследования на большей когорте детей не только для выявления последствий заболевания, но и с целью оценки динамики выявленных нарушений в отдаленный период.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Zapevalova E. Yu.  0000-0002-4337-3902

Bojsova E. V.  0000-0002-3600-8405

Speranskaya A. A.  0000-0001-8322-4509

Klyukhina Yu. B.  0000-0002-2280-8436

### Список литературы

1. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (4): 421–424.
2. Stoecklin B, Simpson SJ, Pillow JJ. Bronchopulmonary dysplasia: rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 32: 91–97.
3. Хиггинс Р.Д., Джоб А.Х., Косо-Томас М., Бэнкалари Э., Вискариди Р.М., Харперт Т.В. и др. Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (1): 71–82.
4. Бронхолегочная дисплазия. Д.Ю. Овсянников, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Д.Н. Дегтярев, ред. М.: б/и, 2020: 175.
5. Lui K, Lee SK, Kusuda S, Adams M, Vento M, Reichman B, Darlow BA, et al. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J. Pediatr.* 2019; 215: 32–40.
6. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009.
7. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax.* 2009; 64 (5): 405–410.
8. Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Караганова Е.Я., Плеханова Е.Р., Лебедев Е.В., Спиридонов Д.С. Здоровье детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. *Лечебное дело.* 2016; 2: 14–21.
9. Skromme K, Leversen KT, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Respiratory illness contributed significantly

to morbidity in children born extremely premature or with extremely low birthweights in 1999–2000. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (11): 1189–1198.

10. *Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В.* Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 87–96.

11. *van Mastrigt E, Logie K, Ciet P, Reiss IK, Duijts L, Pijnenburg MW, Tiddens HA.* Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (9): 975–986.

12. *Tonson la Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Argiroffo CB, Rochat I.* Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (7): 693–698.

13. *Занева Е.Ю., Сперанская А.А., Бойцова Е.В., Курбяткина М.А., Лагно О.В.* Отдаленные клинико-рентгенологические последствия бронхолегочной дисплазии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 118–124.

14. *Ronkainen E, Perhomaa M, Mattila L, Hallman M, Dunder T.* Structural Pulmonary Abnormalities Still Evident in Schoolchildren with New Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2018; 113 (2): 122–130.

15. *Петряйкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Петряйкина Е.Е.* Современные представления об облитерирующем бронхолите у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 255–262.

16. *Dishop MK.* Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010; 23 (1): 69–85.

17. *Sillers L, Alexiou S, Jensen EA.* Lifelong pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32 (2): 252–260.

18. *Cardoen F, Vermeulen F, Proesmans M, Moens M, De Boeck K.* Lung function evolution in children with old and new type bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort analysis. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178 (12): 1859–1866.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-14-20  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-14-20>

Ю.А. Козлов<sup>1–3</sup>, К.А. Ковальков<sup>4</sup>, С.С. Поляйн<sup>1</sup>, П.Ж. Барадиева<sup>5</sup>, Д.А. Звонков<sup>3</sup>,  
Ч.Б. Очиров<sup>1</sup>, В.С. Черемнов<sup>1</sup>, В.А. Станкеев<sup>3</sup>, А.П. Рожанский<sup>3</sup>,  
С.Ю. Козлов<sup>3</sup>, Я.П. Сандаков<sup>2</sup>

## ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СЕКВЕСТРАЦИИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, <sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, <sup>4</sup>МБУЗ Детская городская клиническая больница, г. Кемерово, <sup>5</sup>Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, г. Иркутск, РФ



В исследовании систематизирован многолетний опыт торакоскопического и лапароскопического лечения внутри- и внеплевральных форм бронхолегочной секвестрации (БЛС). Материалы и методы исследования: выполнен ретроспективный анализ клинических данных 20 пациентов с БЛС, которым проведены торакоскопические и лапароскопические хирургические операции на протяжении 15 лет, начиная с 2005 г. Основные хирургические методы включали торакоскопическую лобэктомия, торакоскопическую секвестрэктомию, лапароскопическую секвестрэктомию и комбинированный торакоскопический трансдиафрагмальный доступ у больного с множественными формами БЛС. Результаты: в общей сложности из 20 пациентов с БЛС 10 больных имели интралобарную форму, 5 – экстралобарную форму, 4 – экстраплевральный тип, 1 – комбинированную (экстралобарную + экстраплевральную) форму. Интралобарная форма БЛС была обнаружена в левой нижней доле у 6 пациентов, в правой нижней доле – у 4. Экстралобарная БЛС была обнаружена рядом с левой нижней долей у 3 пациентов, рядом с нижней правой долей – у 2. Экстраплевральная форма БЛС наблюдалась в брюшной полости под диафрагмой у 3 пациентов, у одного больного – в толще диафрагмальной мышцы. У одного

### Контактная информация:

*Козлов Юрий Андреевич* – главный врач Иркутской государственной областной детской клинической больницы, д.м.н., проф. каф. детской хирургии ИГМУ, проф. каф. детской хирургии ИГМАПО

Адрес: Россия, 664022, г. Иркутск,

бульвар Гагарина, 4

Тел.: (914) 009-44-67

yuriherz@hotmail.com

Статья поступила 27.01.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

*Kozlov Yuriy Andreevich* – Chief medical officer at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, D. Sc. Med., Prof., Department of pediatric surgery, Irkutsk State Medical University, Prof., Department of pediatric surgery, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Address: 4 Gagarin Boulevard, Irkutsk, 664022, Russia

Phone: (914) 009-44-67

yuriherz@hotmail.com

Received on Jan. 27, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021



пациента была комбинированная форма БЛС в виде ассоциации экстралобарного и интраабдоминального типов. Торакоскопия была выполнена у 16 пациентов, лапароскопия – у 4. Средняя длительность операции составила 60 мин (диапазон: 40–100 мин). Интраоперационной кровопотери не отмечалось. Дренажную трубку устанавливали у 10 пациентов с интралобарной формой БЛС. Во всех остальных случаях дренирование плевральной и брюшной полости не производили. При гистологическом исследовании всех резецированных легочных секвестров показано, что в половине случаев (10/20) аномалия была связана с другими пороками развития легких (кистоаденоматозный порок развития легких, бронхогенная киста или удвоение кишечника). В периоде наблюдений на протяжении в среднем 5 лет после операции (диапазон: 1–15 лет) скелетно-мышечные деформации грудной клетки и спаечная кишечная непроходимость не регистрировались. Заключение: представленная в настоящем исследовании серия минимально инвазивного лечения пациентов с БЛС демонстрирует эффективность и безопасность такого подхода, особенно для хирургической коррекции тех форм легочных секвестров, когда они располагаются в труднодоступных анатомических пространствах тела.

*Ключевые слова:* бронхолегочная секвестрация, торакоскопия, лапароскопия, дети.

*Цит.:* Ю.А. Козлов, К.А. Ковальков, С.С. Полоян, П.Ж. Барадиева, Д.А. Звонков, Ч.Б. Очиров, В.С. Черемнов, В.А. Станкеев, А.П. Рожанский, С.Ю. Козлов, Я.П. Сандаков. Эндоскопические технологии лечения бронхолегочной секвестрации у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (5): 14–20.

Yu.A. Kozlov<sup>1–3</sup>, K.A. Kovalkov<sup>4</sup>, S.S. Poloyan<sup>1</sup>, P.J. Baradieva<sup>5</sup>, D.A. Zvonkov<sup>3</sup>,  
Ch.B. Ochirov<sup>1</sup>, V.S. Cheremnov<sup>1</sup>, V.A. Stankeev<sup>3</sup>, A.P. Rozhanski<sup>3</sup>,  
S.Yu. Kozlov<sup>3</sup>, Y.P. Sandakov<sup>2</sup>

## ENDOSURGICAL TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY SEQUESTRATION IN CHILDREN

<sup>1</sup>Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education,

<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, <sup>4</sup>Children's Clinical Hospital, Kemerovo,

<sup>5</sup>Irkutsk City Ivano-Matreninskaya Child Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

The study systematized the long-term experience of thoracoscopic and laparoscopic treatment of intra- and extrapleural forms of bronchopulmonary sequestration (BPS). Materials and methods of research: a retrospective study analysed clinical data of 20 patients with BPS who have undergone thoracoscopic and laparoscopic surgeries for 15 years, starting from 2005. The main surgical methods included thoracoscopic lobectomy, thoracoscopic sequestrectomy, laparoscopic sequestrectomy and combined thoracoscopic transdiaphragmatic access in a patient with multiple forms of BPS. Results: a total of 20 patients with BPS had an intralobar form, 5 had an extralobar form, 4 had an extrapleural type, and 1 had a combined (extralobar + extrapleural) form. Intralobar form of BPS was found in the left lower lobe in 6 patients, in the right lower lobe – in 4. Extralobar BPS was found near the left lower lobe in 3 patients, near the lower right lobe – in 2. Extrapleural BPS was observed in the abdominal cavity under the diaphragm in 3 patients, in one patient – in the thickness of the diaphragmatic muscle. One patient had a combined form of BPS in the form of an association of extralobaric and intra-abdominal types. Thoracoscopy was performed in 16 patients, laparoscopy in 4 patients. The mean operative time was 60 min (range: 40–100 min). Intraoperative blood loss was not observed. A drainage tube was installed in 10 patients with intralobaric BPS. In all other cases, the pleural and abdominal cavity was not drained. A histological examination of all resected pulmonary sequestrators showed that in half of the cases (10/20) the anomaly was associated with other malformations of the lungs (cystoadenomatous malformation of the lungs, bronchogenic cyst or intestinal duplication). During the 5 year average observation period after surgery (range: 1–15 years), musculoskeletal deformities of the chest and adhesive intestinal obstruction were not recorded. Conclusion: the series of minimally invasive treatment of patients with BPS presented in this study demonstrates the effectiveness and safety of this approach, especially for the surgical correction of those forms of pulmonary sequestration when they are located in hard-to-reach anatomical spaces of the body.

*Keywords:* bronchopulmonary sequestration, thoracoscopy, laparoscopy, children.

*For citation:* Yu.A. Kozlov, K.A. Kovalkov, S.S. Poloyan, P.J. Baradieva, D.A. Zvonkov, Ch.B. Ochirov, V.S. Cheremnov, V.A. Stankeev, A.P. Rozhanski, S.Yu. Kozlov, Y.P. Sandakov. Endosurgical technologies for treatment of bronchopulmonary sequestration in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021; 100 (5): 14–20.

Бронхолегочная секвестрация (БЛС) – редкий врожденный порок развития легких, его частота составляет 0,225–0,425% [1]. Аномально развитая легочная ткань в таких случаях не имеет сообщения с трахеобронхиальным деревом и получает кровоснабжение из большого круга кровообращения, тогда как венозный возврат осуществляется в основном через легочные вены в левое предсердие или полые вены. БЛС – вторая по распространенности после кистозных аномалий легочная мальформация, ее частота составляет от 0,15% до 6,40% среди всех врожденных пороков развития легких [2, 3]. БЛС подразделяют на экстралобарную или интралобарную формы в зависимости от того, покрывает или не покрывает висцеральная плевро сам секвестр. В некоторых редких случаях БЛС может встречаться вне границ плевральной полости, например в брюшной полости, внутри диафрагмы, на шее или средостении [4, 5]. Расположенная внутри плевральной полости БЛС наиболее часто регистрируется в нижних долях обеих легких, особенно в левой нижней доле [1].

В прошлом лечение БЛС осуществлялось путем резекции измененных тканей легкого с использованием торакотомии. Однако одновременно с внедрением минимально инвазивной хирургии в педиатрической популяции торакоскопия и лапароскопия стали основными хирургическими методами лечения секвестрации легких [6]. В настоящем исследовании мы систематизировали собственный опыт торакоскопического и лапароскопического лечения внутри- и внеплевральных форм БЛС и выполнили анализ результатов лечения таких пациентов.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании проведен ретроспективный анализ клинических данных 20 пациентов с БЛС, которым выполнены торакоскопические и лапароскопические хирургические операции по поводу этого заболевания на протяжении 15 лет, начиная с 2005 г. Всем больным до операции производили контрастную спиральную компьютерную томографию (КТ), которая позволяла окончательно установить диагноз и идентифицировать тип аномалии, а также определить количество и размер артерий и вен, участвующих в кровоснабжении легочного секвестра.

Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. Основные хирургические методы включали торакоскопическую лобэктомию, торакоскопическую секвестрэктомию, лапароскопическую секвестрэктомию и комбинированный торакоскопический трансдиафрагмальный доступ, который был использован у одного больного с множественными формами БЛС. Все операции выполняли под эндотрахеальным наркозом.

#### Техника торакоскопической лобэктомии

Больной располагался на операционном столе в положении на боку, противоположном стороне поражения. Создавали карботоракс с «мягкими» параметрами инсuffляции CO<sub>2</sub> – поток 0,5 л/мин, дав-

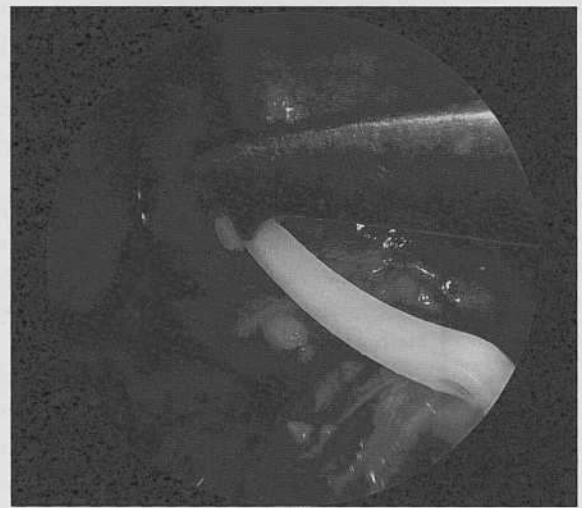


Рис. 1. Торакоскопия: клипирование aberrантных легочных сосудов, питающих интралобарно расположенный легочный секвестр.

ление 5 мм рт. ст. Устанавливали три торакопорта. Оптическую систему размещали в IV межреберье по средней подмышечной линии, инструментальные порты – слева и справа от него на удалении одного межреберья по передней подмышечной линии. Далее выполняли диссекцию междолевой борозды и выделение анатомических образований корня легкого – артерии, вены и бронха пораженной доли. Следующий шаг – выделение и клипирование с использованием клипс Hem-o-Lok aberrантных артерий и вен, кровоснабжающих внутрилегочный секвестр. Затем выполняли отдельное клипирование долевой артерии, вены и бронха, применяя клипсы аналогичного дизайна. Резецированную долю извлекали наружу через нижний расширенный лапаропорт. Воздух из плевральной полости эвакуировали, в гемиторакс устанавливали дренажную трубку.

#### Техника торакоскопической секвестрэктомии

Положение больного и параметры карботоракса соответствовали тем, что использовали при торакоскопической лобэктомии. Устанавливали три торакопорта. Первый – оптический порт диаметром 5 мм – размещали в VI межреберье по задней подмышечной области. Вторым и третьим – инструментальными – устанавливали билатерально от него на удалении одного межреберья. Далее выполняли инспекцию плевральной полости и идентификацию типа кровоснабжения БЛС, расположенной в плевральной полости. После изучения анатомии порока производили секвестрэктомию путем наложения клипс Hem-o-Lok на питающие сосуды (рис. 2). Секвестр извлекали через расширенное отверстие в месте стояния нижнего торакопорта. Производили десuffляцию воздуха и ушивание торакоцентезных отверстий без оставления дренажной трубки.

#### Техника лапароскопической секвестрэктомии

Больной располагался на операционном столе в положении на спине. Создавали карбоперитонеум с параметрами инсuffляции CO<sub>2</sub> – поток 2 л/мин, давление 8 мм рт. ст. Устанавливали четыре лапаропорта. Оптическую систему размещали в области пупка, инструментальные порты – слева и справа от

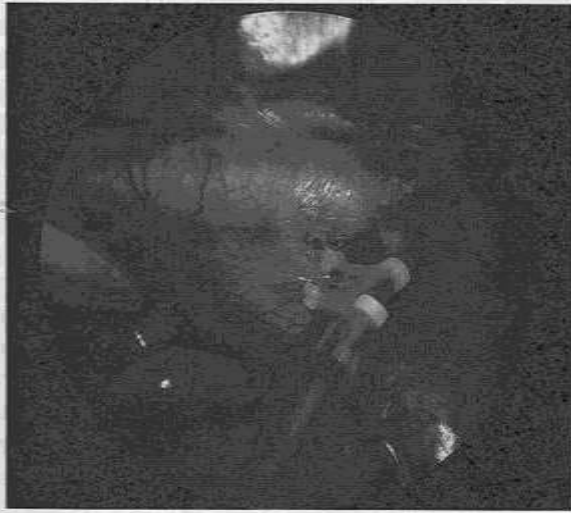


Рис. 2. Торакоскопия: вид aberrантных легочных сосудов после наложения клипс Hem-o-Lok на питающие сосуды экстралобарно расположенного легочного секвестра.



Рис. 3. Лапароскопия: вид расположенной под диафрагмой экстраплевральной формы БЛС. 1 – левая доля печени; 2 – селезенка; 3 – желудок; 4 – легочный секвестр.

него так, чтобы угол взаимодействия инструментов был близок к  $90^\circ$ , обеспечивая оптимальную эргономику при работе. Дополнительный четвертый лапаропорт был необходим для ретракции печени или селезенки. Экспозицию секвестра осуществляли путем каудального смещения паренхиматозных органов, позади которых он находился: справа – печень, слева – селезенка и желудок. После диссекции тканей, окружающих секвестр, на его сосудистую ножку накладывали клипсы Hem-o-Lok. Патологическое образование извлекали через расширенный разрез в области пупка.

#### *Техника торакоскопической трансдиафрагмальной секвестрэктомии*

Осуществляли доступ, аналогичный описанному выше, предназначенный для торакоскопической секвестрэктомии. Удаление экстралобарно расположенного секвестра происходило сходным образом путем наложения клипсы на сосудистую ножку. Следующим шагом производили продольное рассечение задней порции диафрагмы над расположенным в брюшной полости легочным секвестром. Стенку легочного секвестра захватывали атравматичным зажимом и выполняли выделение секвестра из окружающих тканей. На питающие сосуды накладывали клипсы Hem-o-Lok. Интраабдоминальный сегмент после отсечения

перемещали в левую плевральную полость (рис. 4). Дефект диафрагмы восстанавливали путем наложения отдельных швов. Оба легочных секвестра извлекали наружу через расширенный нижний торакопорт. Операцию заканчивали ушиванием торакоцентезных отверстий без оставления дренажной трубки.

В финальной стадии исследования были изучены периоперативные характеристики пациентов, касающиеся возраста, массы тела, пола младенцев. Отдельному анализу были подвергнуты морфологические типы БЛС, виды операций, параметры восстановления пациентов после хирургических процедур (продолжительность операции, длительность нахождения в госпитале) и осложнения лечения.

### Результаты

Средний возраст пациентов к моменту операции составил 50,9 дня, средняя масса тела – 4369,4 г. В общей сложности из 20 пациентов с БЛС 10 больных имели интралобарную форму, 5 – экстралобарную форму, 4 – экстраплевральную интраабдоминальный тип, 1 – комбинированную (экстралобарную + экстраплевральную) форму (табл. 1 и 2).

Интралобарная форма БЛС была обнаружена в левой нижней доле у 6 пациентов, в правой нижней доле – у 4. Экстралобарная БЛС была обнаружена рядом с левой нижней долей у 3 пациентов, рядом с нижней правой долей – у 2. Экстраплевральная форма БЛС наблюдалась в брюшной полости под диафрагмой у 3 пациентов, у одного больного – в толще диафрагмальной мышцы. У одного пациента была установлена комбинированная форма в виде ассоциации экстралобарного и интраабдоминального типов.

Аномальное артериальное кровоснабжение БЛС включало кровоснабжение из грудной аорты у 15 пациентов, из брюшной аорты и ее ветвей – 5 пациентов (чревной ствол – 3, почечная артерия – 1, супраренальная артерия – 1).

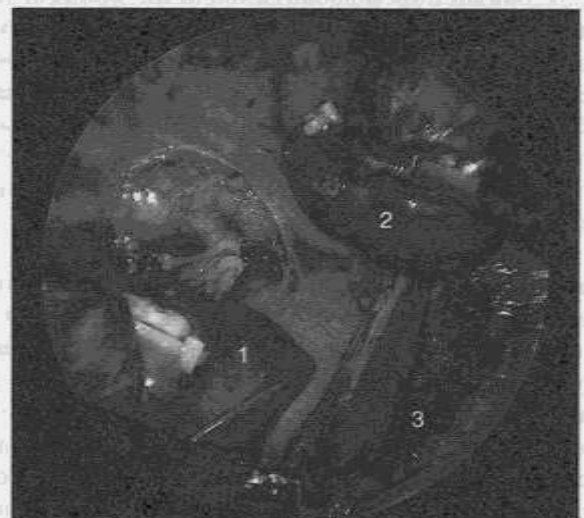


Рис. 4. Торакоскопия: внешний вид удаленных легочных секвестров.

1 – экстралобарная форма БЛС; 2 – экстраплевральная интраабдоминальная форма БЛС; 3 – разрез диафрагмы.

## Анатомические типы БЛС

Тип БЛС	Количество пациентов
Интралобарная форма	10
Экстралобарная форма	5
Экстраплевральная/ интраабдоминальная форма	4
Комбинированная/ множественная форма	1

Таблица 2

## Периоперативные характеристики пациентов с БЛС

Параметры	Среднее значение
Возраст, дни	50,9
Вес, г	4369,4
Длительность операции, мин	61,5
Длительность госпитализации, дни	11,1

Пути оттока венозной крови осуществлялись в легочные вены у 14 пациентов, непарную вену – у одного, нижнюю полую вену – у 5 больных.

Операция прошла успешно у всех 20 пациентов. Торакоскопия была выполнена у 16 пациентов (в том числе у одного пациента с комбинированным типом БЛС), лапароскопия – у 4 больных. Средняя длительность операции составила 61,5 мин (диапазон: 40–100 мин). Интраоперационной кровопотери не отмечалось. Дренажную трубку устанавливали у 10 пациентов с интралобарной формой БЛС. Во всех остальных случаях дренирование плевральной и брюшной полости не производили. Средняя длительность пребывания пациентов в госпитале составила 11,1 дня.

При гистологическом исследовании всех резецированных БЛС установлено, что в половине случаев (10/20) аномалия была связана с другими пороками развития легких (кистоаденоматозный порок развития легких, бронхогенная киста или удвоение кишечника). Эти комплексные пороки, обнаруженные при микроскопии, привели к переоценке сроков лечения БЛС, в основном из-за появления повышенных рисков развития инфекции или злокачественного перерождения, связанных с этими ассоциациями.

В периоде наблюдений на протяжении в среднем 5 лет (диапазон: 1–15 лет) за больными, которым выполнены эндохирургические вмешательства по поводу БЛС, не было отмечено возникновения дыхательных расстройств и нарушений кишечного транзита. Единственным напоминанием о проведенных операциях были следы от мини-разрезов в местах стояния портов на грудной клетке или передней брюшной стенке. Скелетно-мышечные деформации грудной клетки и спаечная кишечная непроходимость в отдаленном периоде наблюдений не регистрировались.

БЛС – редкий врожденный порок развития легких. Она встречается в 0,15–6,4% случаев среди всех врожденных пороков развития дыхательных путей [7]. БЛС – вторая по частоте аномалия легких, которая уступает только кистозным мальформациям. Считается, что БЛС появляется на ранних стадиях развития легких и возникает в результате того, что между 4-й и 8-й неделями беременности происходит патологическое отпочкование легочной ткани, расположенной каудальнее нормального зачатка легкого. Если добавочный легочный зачаток появляется до развития плевры, то он окружается тканью соседствующего легкого и превращается в интралобарную секвестрацию. Однако если сверхштатный зачаток легких формируется после периода формирования плевры, он будет расти отдельно и покрывается собственным плевральным листком, формируя экстралобарную секвестрацию [8, 9]. В некоторых случаях внутридолевой и внедолевой типы БЛС могут возникать одновременно, и заболевание в этом случае носит множественный характер [5]. Другие редкие типы БЛС – легочные секвестры, расположенные в средостении, на шее, в брюшной полости и внутри диафрагмы [4, 5]. В настоящем исследовании доминирующее число БЛС располагалось в грудной клетке (16), затем следовали брюшная полость (4) и диафрагма (1), учитывая одного больного, у которого регистрировалась множественная форма, включающая внутриплевральный экстралобарный тип в сочетании с экстраплевральным интраабдоминальным типом БЛС.

Большинство пациентов с БЛС не имеют симптомов, однако с возрастом большинство больных становятся симптоматичными. Заболевание проявляется лихорадкой и кашлем, будучи источником инфекции нижних дыхательных путей. Пациенты, представленные в нашем исследовании, были все бессимптомными. Увеличению числа бессимптомных случаев БЛС в последнее время способствовал прогресс в пренатальном УЗИ, которое увеличило долю легочных секвестров, выявляемых до момента появления клинических признаков, и сделало возможным раннее хирургическое вмешательство, предназначенное для их удаления.

Визуализация самой аномалии и питающих сосудов предоставляет хирургу ключевую информацию, необходимую для предоперационного планирования объема хирургического вмешательства, доступа и мест размещения троакаров. Мультиспиральная КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества помогает четко определить aberrантные питающие артерии и аномальные вены, будучи, таким образом, предпочтительным методом обследования пациентов с БЛС. Другой неинвазивный метод диагностики БЛС представлен магнитно-резонансной томографией

(МРТ), которая позволяет обнаружить взаимосвязь между легочным секвестром и aberrantными питающими артериями большого круга кровообращения без использования контрастных веществ, однако обладает меньшими возможностями для точной верификации подробностей патологических легочных образований [10]. УЗИ часто используют для исследования внелегочных форм БЛС, расположенных в необычных местах, например в брюшной полости или в толще диафрагмы. В нашем исследовании для визуализации БЛС мы применяли мультиспиральную контрастную КТ и УЗИ. Эхосонаграфия была особенно полезна в тех случаях, когда патологическое образование располагалось под диафрагмой, имитируя опухоли надпочечников.

Основной метод лечения БЛС – хирургическое удаление патологического образования. Имеются разногласия в отношении идеального возраста для хирургического вмешательства. Большинство исследователей считают, что БЛС необходимо удалить в сроки от 3 до 12 месяцев жизни [11, 12]. Основываясь на результатах собственных гистологических исследований, мы убедились, что в более чем половине случаев БЛС сочеталась с другими пороками (кистозные пороки легких, удвоение кишечника), которые склонны к инфицированию и малигнизации, что заставило нас установить идеальные сроки лечения, составляющие 3–6 мес. жизни.

Почти всегда при лечении интралобарной формы БЛС обнаруживается отсутствие четкой границы с нормальной тканью легкого. Когда внутрилегочный секвестр имеет большие размеры и расположен близко к корню легкого, выполняется лобэктомия. Клиновидная резекция выполняется редко и применима у пациентов с ограниченной площадью поражения и расположением сегмента на периферии доли легкого. Анатомическая резекция интралобарной секвестрации у детей сопряжена с трудностями паренхиматозной диссекции и практически неосуществима. Напротив, экстралобарная легочная секвестрация имеет четкую границу с нормальной легочной тканью и поэтому во всех случаях возможно удаление исключительно пораженной легочной ткани.

В прошлом лечение БЛС осуществляли с помощью традиционной торакотомии. Благодаря прогрессу в минимально инвазивной хирургии торакоскопия стала основной хирургической техникой, предназначенной для лечения БЛС [12–14]. Большой вклад в развитие эндохирургической коррекции БЛС внесли российские ученые. Первые сообщения об использовании минимально инвазивной техники для удаления легочных секвестров принадлежат А.Ю. Разумовскому [15–17].

Однако использование торакоскопии справедливо только для наиболее распространенных форм заболевания. Учитывая, что БЛС может располагаться в нескольких участках грудной

клетки, а также в удаленных от нее местах, таких как брюшная полость, средостение и шея, хирургические стратегии, предназначенные для удаления легочных секвестров, также сильно отличаются [11]. Поэтому торакоскопию используют для лечения легочной секвестрации, расположенной внутри грудной клетки, а лапароскопию – для удаления секвестров, расположенных в брюшной полости или в толще диафрагмы. Резекция интраабдоминально расположенных секвестров легкого всегда была серьезным хирургическим вмешательством у детей. Как и хирургия надпочечников, она сопровождается работой в малом анатомическом пространстве, особенно когда образование находится с левой стороны, где оно ограничено селезенкой, левой долей печени и желудком.

Ключевые моменты успеха операции – поиск и идентификация питающих сосудов. Aberrantные сосуды при интралобарном расположении БЛС обычно расположены в нижней легочной связке. Может присутствовать одна или несколько aberrantных питающих артерий. Питающие сосуды при экстралобарной форме БЛС чаще всего отходят от грудной аорты либо в редких случаях – от подключичной артерии, межреберных артерий. Следует обратить внимание на возможность наличия нескольких aberrantных кровеносных сосудов, один из которых может проходить сквозь диафрагму, направляясь к брюшной аорте. Питание интраабдоминальных форм БЛС происходит из ветвей брюшной аорты – чревного ствола, надпочечниковой артерии, почечной артерии.

Некоторые авторы сообщают о применении транскатетерной эмболизации артерий для лечения БЛС [18]. Однако к настоящему времени неизвестны долгосрочные результаты этого нового метода, как и окончательная судьба эмболизированных легочных секвестров.

Таким образом, нами было установлено, что БЛС может быть локализована не только в грудной клетке, но и вне границ плевральной полости, например в брюшной полости или в толще диафрагмы. В настоящее время БЛС все чаще выявляют с помощью пренатального УЗИ, а КТ и УЗИ – основные методы постнатальной диагностики. Эти методы визуализации также могут идентифицировать природу патологического образования, расположенного в грудной клетке или брюшной полости, и избежать ошибочных диагнозов, таких как кистозные пороки легких и опухоли брюшной полости. С этой целью необходимо повсеместно использовать контрастную мультиспиральную КТ для идентификации БЛС и поиска питающих ее артерий – одного из маркеров этой аномалии. Независимо от того, является ли поражение внутридолевой или внедолевой секвестрацией, оно имеет риск инфицирования и малигнизации из-за наличия в части секвестров тканей аномального строения. Возраст от 3 до 6 месяцев – идеальное время для

безопасного выполнения хирургической резекции БЛС. Торакоскопия и лапароскопия имеют ряд преимуществ при лечении БЛС, которые заключаются в лучшей визуализации аномалии, в оптимальном доступе к ключевым структурам легочного секвестра или доли легкого и сопровождаются минимально агрессивным воздействием на организм маленького ребенка.

### Заключение

БЛС – крайне редкое врожденное заболевание. В литературе представлено ограниченное число сообщений, основанных на анализе небольших групп пациентов. Современные хирургические стратегии, предназначенные для коррекции этой аномалии, заключаются в удалении легочных секвестров и реализуются с использованием торако- или лапароскопии. Представленная в настоящем исследовании серия минимально инвазивного лечения пациентов с БЛС демонстрирует эффективность и безопасность такого подхода, особенно для хирургической коррекции тех форм БЛС, когда секвестры располагаются в труднодоступных анатомических пространствах тела.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.


**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Kozlov Yu.A.  0000-0003-2313-897X

Kovalkov K.A.  0000-0001-6126-4198


Poloyan S.S.  0000-0001-7042-6646


Baradieva P.J.  0000-0002-5463-6763


Zvonkov D.A.  0000-0002-7167-2520


Ochirov Ch.B.  0000-0002-6045-1087

Cheremnov V.S.  0000-0001-6135-4054

Stankeev V.A.  0000-0002-8759-7887

Rozhanski A.P.  0000-0001-7922-7600

Kozlov S.Yu.  0000-0001-5834-1674

Sandakov Y.P.  0000-0002-3976-9509

### Список литературы

1. Yang L, Yang G. Extralobar pulmonary sequestration with a complication of torsion: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17; 99 (29): e21104.
2. Lee DI, Shim JK, Kim JH. Pulmonary sequestration with right coronary artery supply. *Yonsei Med. J.* 2008; 49: 507–508.
3. Liu HS, Li SQ, Qin YZ, Zhang ZY, Ren H. Surgical treatment of intralobar pulmonary sequestration. *Chin. Med. Sci. J.* 2010; 25: 53–56.
4. Tovar J, Benavent MI. Diaphragmatic hernia associated with double pulmonary sequestration. *J. Pediatr. Surg.* 1979 Oct; 14 (5): 604–606.
5. Kim HJ, Kim JH, Chung SK, Rhi S, Chung SH. Coexistent intralobar and extralobar pulmonary sequestration: imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1993; 160: 1199–1200.
6. Ferland N, Couture C, Provencher S. Near-fatal haemoptysis as presentation of agiant intralobar pulmonary sequestration. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 155–156.
7. Takeda S, Miyoshi S, Inoue M, Omori K, Okumura M, Yoon HE, et al. Clinical spectrum of congenital cystic disease of the lung in children. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 15: 11–17.
8. Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y. Congenital lung lesions – underlying molecular mechanisms. *Semin. Pediatr. Surg.* 2010; 19: 171–179.
9. Bergero MA, Garcia Marchiñena P, Dipatto F, Carlos D, Pfeiffer H. Thoracoscopic Transdiaphragmatic Approach for Isolated Adrenal Gland Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *J. Endourol. Case Rep.* 2020 Jun 4; 6 (2): 56–59.
10. Walker CM, Wu CC, Gilman MD, Godwin JD, Shepard JAO, Abbott GF. The imaging spectrum of bronchopulmonary sequestration. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2014; 43: 100–114.
11. Zhang N, Zeng Q, Chen C, Yu J, Zhang X. Distribution, diagnosis, and treatment of pulmonary sequestration: Report of 208 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2019; 54: 1286–1292.
12. Rothenberg SS, Middlesworth W, Kadanne-Chiweshe A. Two decades of experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children: standardizing techniques for advanced thoracoscopic surgery. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2015; 25: 423–428.
13. Rothenberg SS. Experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38: 102–104.
14. Rothenberg SS. First decade's experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43: 40–44.
15. Разумовский А.Ю., Гераськин А.В., Шарипов А.М., Батаев С.М., Феоктистова Е.В., Куликова Н.В., Задвернюк А.С., Степаненко Н.С. Эндоскопическое лечение секвестрации легких у детей. *Детская хирургия.* 2012; 5: 4–8.
16. Степаненко Н.С., Разумовский А.Ю. Торакоскопические операции при пороках легких у новорожденных и детей грудного возраста. *Детская хирургия.* 2012; 4: 52–55.
17. Разумовский А.Ю., Шарипов А.М., Батаев С.М., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Феоктистова Е.В., и др. Миниинвазивная хирургия в лечении детей с кистозно-аденоматозной мальформацией легких. *Детская хирургия.* 2013; 2: 2–8.
18. Avsenik J, Stupnik T, Popovic P. Endovascular embolization prior to surgical resection of symptomatic intralobar pulmonary sequestration in an adult. *Eur. J. Radiol. Open* 2015; 3: 12–15.

Р.Н. Храмова<sup>1</sup>, Е.В. Туш<sup>2</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>3</sup>, Т.И. Елисеева<sup>2</sup>, О.В. Халецкая<sup>2</sup>,  
А.Б. Строганов<sup>2</sup>, Е.К. Баранов<sup>2</sup>, В.А. Булгакова<sup>4,5</sup>, И.И. Балаболкин<sup>6</sup>

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА, ОТНОСИТЕЛЬНОГО ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 1, г. Нижний Новгород,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, г. Нижний Новгород,

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, <sup>4</sup>НИИ педиатрии и охраны здоровья детей

ФГБУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва, <sup>5</sup>ФГАОУ ВО Российский  
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва,

<sup>6</sup>ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, г. Москва, РФ



**Цель исследования:** изучение взаимосвязи параметров нутритивного статуса со спирометрическими параметрами, отражающими бронхиальную проходимость у детей с бронхиальной астмой (БА). **Материалы и методы исследования:** проведено ретроспективное нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование 417 детей, 297 мальчиков (71,2%) и 120 девочек (28,8%), возраст 10,5 [10,2; 10,9] года с атопической БА. Всем детям выполняли спирометрию и антропометрию. **Результаты:** повышение массы тела от недостаточной до ожирения сопровождалось статистически значимым снижением отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ от 80,4 [48,8; 97,9]% до 73,7 [47,4; 88,1]%,  $p=0,003$ , МОС<sub>25</sub>% дв от 70,9 [19,4; 171,5]% до 55,1 [20,2; 110,0]%,  $p=0,003$  и СОС<sub>25-75</sub> от 79,2 [28,6; 173,6]% до 65,9 [24,8; 103,5]%,  $p=0,02$ ; при этом отмечается статистически значимое увеличение ФЖЕЛ% дв от 104,88±17,26% до 112,13±16,22%,  $p=0,01$ , что может быть связано с феноменом дисанампсиса. Значения индекса массы тела (ИМТ) и относительного ИМТ отрицательно коррелируют с индексом ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r=-0,20$  и  $r=-0,19$  соответственно,  $p=0,0001$ ). Аналогичные данные общей когорты получены в когорте мальчиков. **Заключение:** показатели нутритивного статуса, как и спирометрические показатели, могут быть важными компонентами объективной оценки состояния детей с БА для определения индивидуальной эффективной терапии болезни.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, избыточная масса тела, ожирение, спирометрия, антропометрия, дети.

**Цит.:** Р.Н. Храмова, Е.В. Туш, Д.Ю. Овсянников, Т.И. Елисеева, О.В. Халецкая, А.Б. Строганов, Е.К. Баранов, В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин. Взаимосвязь индекса массы тела, относительного индекса массы тела и показателей бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 21–27.

R.N. Khramova<sup>1</sup>, E.V. Tush<sup>2</sup>, D.Yu. Ovsyannikov<sup>3</sup>, T.I. Eliseeva<sup>2</sup>, O.V. Khaletskaya<sup>2</sup>,  
A.B. Stroganov<sup>2</sup>, E.K. Baranov<sup>2</sup>, V.A. Bulgakova<sup>4,5</sup>, I.I. Balabolkin<sup>6</sup>

## CONNECTION BETWEEN BODY MASS INDEX, RELATIVE BODY MASS INDEX AND BRONCHIAL PATENCY INDICATORS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Children's City Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, <sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, <sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, <sup>4</sup>Research Institute for Pediatrics and Children's Health, Central Clinical Hospital, RAS, Moscow, <sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, <sup>6</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., проф., проф. каф. госпитальной педиатрии ПИМУ

Адрес: Россия, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Тел.: (831) 465-66-72

eliseevati@yandex.ru

Статья поступила 22.03.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Eliseeva Tatyana Ivanovna – D. Sc. Med., Prof., Prof. Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University

Address: 10/1, BOX-470, Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Phone: (831) 465-66-72

eliseevati@yandex.ru

Received on Mar. 22, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

**Objective of the study:** to study the relationship between nutritional status parameters and spirometric parameters reflecting bronchial patency in children with bronchial asthma (BA). **Materials and methods of research:** a retrospective non-randomized single-center comparative study of 417 children, 297 boys (71,2%) and 120 girls (28,8%), age 10,5 [10,2; 10,9] years with atopic BA. All children underwent spirometry and anthropometry. **Results:** an increase in body weight from underweight to obesity was accompanied by a decrease in the FEV1/FVC ratio from 80,4 [48,8; 97,9]% to 73,7 [47,4; 88,1]%,  $p=0,003$ , MEF 25% (% pred) from 70,9 [19,4; 171,5]% to 55,1 [20,2; 110,0]%,  $p=0,003$  and FEF 25–75 (% pred) from 79,2 [28,6; 173,6]% to 65,9 [24,8; 103,5]%,  $p=0,02$ ; at the same time, there is an increase in FVC% pred from 104,88±17,26 to 112,13±16,22%,  $p=0,01$ , which may be associated with the phenomenon of dysanapsis. The body mass index (BMI) and relative BMI values negatively correlate with the FEV1/FVC index ( $r=-0,20$  and  $r=-0,19$ , respectively,  $p=0,0001$ ). Similar data for the general cohort was collected in the cohort of boys. **Conclusion:** indicators of nutritional status, as well as spirometric indicators, can be important components of an objective assessment of the condition of children with asthma for individual effective therapy of the disease.

**Keywords:** bronchial asthma, overweight, obesity, spirometry, children.

**For citation:** R.N. Khramova, E.V. Tush, D.Yu. Ovsyannikov, T.I. Eliseeva, O.V. Khaletskaya, A.B. Stroganov, E.K. Baranov, V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin. Connection between body mass index, relative body mass index and bronchial patency indicators in children with bronchial asthma. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 21–27.

Ожирение и бронхиальная астма (БА) – распространенные коморбидные хронические заболевания у детей [1, 2]. В их патогенезе большую роль играет хроническое воспаление. Однако, если БА характеризуется преимущественно Th2-зависимым эозинофильным воспалением дыхательных путей (ДП), сопровождаемым синтезом таких интерлейкинов (ИЛ), как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, то при ожирении повышено содержание ИЛ-6, фактора некроза опухоли-альфа [2–4]. Воспаление при ожирении ассоциировано с избыточным синтезом провоспалительных адипокинов, таких как лептин, адипонектин и резистин [5]. Выделяют фенотип БА, ассоциированной с ожирением, который характеризуется более низким уровнем контроля БА и недостаточным ответом на терапию ингаляционными кортикостероидами [2, 6]. Избыточная масса тела (МТ) и ожирение у детей не только отягощают течение уже развившейся БА, но и являются фактором риска ее развития [2, 7]. В свою очередь, и БА негативно влияет на клинические проявления ожирения [8, 9]. Для диагностики избыточной МТ/ожирения ВОЗ рекомендует рассчитывать и оценивать индекс МТ (ИМТ) [10]. Однако ИМТ не содержит поправку на пол и возраст пациентов, поэтому ранее нами был предложен относительный ИМТ (ОИМТ) [11].

Данные о влиянии избыточной МТ и ожирения на показатели спирометрии остаются противоречивыми. D. Rastogi и коллеги обнаружили у пациентов с БА и ожирением обратную корреляцию между индексом Тиффно (ИТ) и выработкой лептина и прямую взаимосвязь ИТ с сывороточной концентрацией адипонектина [5]. Показано, что ожирение вызывает значительные нарушения механики дыхания, ухудшает переносимость физических нагрузок [12, 13]. Отложение жировой ткани в брюшной полости

и грудной стенке сопровождается уменьшением дыхательных объемов, особенно резервного объема выдоха и функциональной остаточной емкости [14, 15]. Однако данные закономерности характерны преимущественно для фенотипа БА в сочетании с ожирением у взрослых пациентов [14]. Хотя негативное влияние ожирения на спирометрические показатели показано как у взрослых [13], так и у детей [16]. E. Forno и J.C. Celedón предполагают, что связь между ожирением и функцией легких у детей и взрослых может различаться [17]. По мнению E. Forno и соавт., среди детей с избыточной МТ и ожирением наблюдается значительное снижение средней объемной скорости форсированного выдоха в интервале 25–75% ( $\text{СОС}_{25-75}$ ) наряду с повышением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [18]. В то же время M.M. Paramichael и соавт. в этой же возрастной группе обнаружили увеличение  $\text{СОС}_{25-75}$  в группе с избыточной МТ/ожирением по сравнению с нормальной МТ [19]. Таким образом, влияние ожирения на спирометрические показатели у детей с БА нельзя считать установленным. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи параметров нутритивного статуса (ИМТ, ОИМТ) со спирометрическими параметрами, отражающими бронхиальную проходимость у детей с БА.

#### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 г. «Основы зако-



нодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Обследованы 417 детей, 297 мальчиков (71,2%) и 120 девочек (28,8%), в возрасте 6–17 лет (медианный возраст 10,5 [10,2; 10,9] лет), находившихся на лечении по поводу атопической БА в Детской городской клинической больнице № 1 Нижнего Новгорода в 2018–2020 гг.

**Дизайн исследования:** ретроспективное нерандомизированное одноцентровое сравнительное. Критерием включения в исследование служил диагноз БА, установленный в соответствии с Глобальной инициативой по БА (GINA) [2]. Критерии исключения: наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки, сахарного диабета, аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов и онкологических заболеваний, пероральный прием глюкокортикостероидов. Лечение БА проводили согласно существующим согласительным документам [2].

Всем детям было проведено общеклиническое обследование. Оценку ИМТ выполняли, учитывая пол и возраст детей, с использованием критериев шкалы Z-score по рекомендациям ВОЗ [20]. В соответствии с данными оценки ИМТ в настоящей работе дети были разделены на 4 группы: 1-я группа – со сниженной МТ (ИМТ  $-1Z$  и менее по шкале Z-score); 2-я группа – с нормальной МТ (медианные значения ИМТ от  $-1Z$  до  $+1Z$ ); 3-я группа – с избыточной МТ (ИМТ от  $+1Z$  до  $+2Z$ ); 4-я группа – с ожирением (превышение ИМТ на  $+2Z$  и более). Также был рассчитан дополнительный показатель, скорректированный по полу и возрасту ребенка, – ОИМТ, предложенный нами ранее [11]. Он представляет собой отношение полученного индивидуального ИМТ к медианному ИМТ для данного возраста и пола (использовали медианные значения ИМТ, рекомендованные ВОЗ).

Для количественной оценки уровня контроля БА использовали тест Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5). Значения теста менее 0,75 балла соответствовали достигнутому уровню контроля, от 0,75 до 1,5 балла – частичному уровню контроля, более 1,5 балла – отсутствию контроля заболевания [21]. Спирометрические исследования проводили с использованием спирометра MasterScreen Pneumo (Jaeger, Германия) в соответствии с международными рекомендациями. Оценивали ФЖЕЛ, основные параметры, позволяющие охарактеризовать бронхиальную проходимость – ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 с), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Тиффно, ИТ, – Генслера), и дополнительные – МОС<sub>25</sub> (максимальная объемная скорость экспираторного потока в точке 25% петли «поток–объем»), СОС<sub>25–75</sub> (средняя объемная скорость экспираторного потока на участке 25–75% петли «поток–объем»). Считается, что вышеуказанные дополнительные параметры более чувствительны, чем ОФВ<sub>1</sub>, для оценки состояния мелких бронхов [22]. Данные регистрировали как в абсолютных значениях показателей, так и в относительных единицах (% от должностующих величин, % дв) с учетом пола, возраста и антропометрических показателей ребенка [23].

Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centu-

tion v. 16.1.17. При проверке выборки на нормальность для количественных признаков выборки были рассчитаны стандартизированная асимметрия (standardized skewness) и стандартизированный эксцесс (standardized kurtosis). Если рассчитанные значения стандартизированной асимметрии и стандартизированного эксцесса выходили за пределы диапазона от  $-2$  до  $+2$ , то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных.

Данные представлены для непараметрических показателей в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, [Q1; Q3] – первый и третий квартили, для параметрических данных в виде  $M \pm \sigma$ , где M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

Различия между двумя независимыми группами определяли с использованием непарного t-критерия Стьюдента для сравнения средних значений двух выборок (для выборок, имевших нормальное распределение) и с использованием U-критерия Манна-Уитни для сравнения медиан двух выборок (для выборок, имевших распределение, отличное от нормального). Для сравнения средних значений нескольких групп (выборки с нормальным распределением) применяли дисперсионный анализ ANOVA (критерий F), для сравнения медиан нескольких групп (выборки с распределением, отличным от нормального) использовали тест Краскела-Уоллиса (критерий KWT). Взаимосвязь между количественными параметрами ФЖЕЛ и показателями нутритивного статуса пациентов (ИМТ, ОИМТ) оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Минимальный объем выборки при уровне значимости 5% для сохранения статистической мощности в 80% составляет 385 участников. Таким образом, выборка в 417 пациентов достаточна для выявления статистически значимых различий.

## Результаты

Анализ проводили как в общей когорте, так и отдельно у мальчиков и девочек. Медианный возраст детей составил 10,5 [10,2; 10,9] лет, мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту,  $p=0,42$  (табл. 1). Несмотря на это, рост, МТ и показатели нутритивного статуса мальчиков были статистически значимо выше, чем у девочек (все  $p < 0,05$ ), что может быть связано с половой дифференциацией роста в период пубертата. Параметры абсолютных значений ФЖЕЛ (л) и ОФВ<sub>1</sub> (л) у мальчиков оказались статистически значимо выше, чем у девочек ( $p=0,0002$  и  $p=0,02$  соответственно). Другие абсолютные спирометрические показатели, отражающие бронхиальную проходимость, такие как МОС<sub>25</sub> (л/с), СОС<sub>25–75</sub> (л/с), не имели статистически значимых гендерных различий (все  $p > 0,05$ ). В то же время относительные спирометрические параметры в целом были выше у девочек, для ФЖЕЛ (% дв), ОФВ<sub>1</sub> (% дв) и ИТ (%) различия были статистически значимы ( $p=0,02$ ,  $p=0,007$  и  $p=0,004$  соответственно). По показателю ACQ-5 мальчики имели контролируемое течение БА,

## Клиническая и функциональная характеристика обследованных детей

Показатели	Все исследуемые дети, n=417	Мальчики, n=297	Девочки, n=120	Статистические различия между мальчиками и девочками
Возраст, годы	10,5 [10,2; 10,9]	10,6 [10,2; 11,0]	10,3 [9,7; 11,0]	U=17215,0; p=0,42
Рост, см	147,3 [145,2; 149,3]	149,2 [146,7; 151,7]	142,5 [139,2; 145,8]	U=14685,0; p=0,005
МТ, кг	43,1 [41,2; 45,0]	44,5 [42,3; 46,8]	39,6 [36,2; 42,9]	U=14955,0; p=0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,8 [18,4; 19,2]	19,0 [18,5; 19,4]	18,5 [17,7; 19,3]	U=15877,0; p=0,08
ОИМТ	1,08 [1,06; 1,10]	1,09 [1,07; 1,11]	1,06 [1,02; 1,10]	U=16063,0; p=0,11
Шкала АСQ-5, баллы	0,68 [0,58; 0,78]	0,65 [0,54; 0,76]	0,76 [0,56; 0,97]	U=8828,0; p=0,56
ФЖЕЛ, л	3,13 [3,00; 3,25]	3,29 [3,14; 3,45]	2,72 [2,54; 2,90]	U=13712,0; p=0,0002
ФЖЕЛ, % дв	110,32±14,41	109,30±14,46	112,90±14,04	t=-2,29; p=0,02
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,41 [2,31; 2,51]	2,52 [2,39; 2,64]	2,15 [2,01; 2,29]	U=14803,0; p=0,007
ОФВ <sub>1</sub> , % дв	101,43 [99,87; 103,00]	100,09 [98,20; 101,99]	104,76 [102,03; 107,48]	U=20991,0; p=0,004
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	77,95 [76,93; 78,96]	77,09 [75,89; 78,30]	80,06 [78,17; 81,95]	U=21163,0; p=0,003
МОС <sub>25</sub> , л/с	1,12 [1,05; 1,19]	1,15 [1,06; 1,24]	1,05 [0,95; 1,14]	U=17539,0; p=0,80
МОС <sub>25</sub> , % дв	65,67 [62,69; 68,65]	65,02 [61,34; 68,69]	67,28 [62,28; 72,28]	U=19352,5; p=0,17
СОС <sub>25-75</sub> , л/с	2,16 [2,05; 2,26]	2,21 [2,07; 2,35]	2,02 [1,87; 2,17]	U=17142,0; p=0,54
СОС <sub>25-75</sub> , % дв	73,80 [71,29; 76,32]	72,94 [69,86; 76,03]	75,93 [71,62; 80,23]	U=19567,0; p=0,12

девочки – частично контролируемое течение (различия статистически незначимы, p=0,56).

При оценке спирометрических показателей у детей с БА, имевших различный нутритивный статус, было установлено, что в общей когорте пациентов с БА по мере увеличения ИМТ наблюдается статистически значимое возрастание ФЖЕЛ (% дв), тогда как ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub> (% дв) и СОС<sub>25-75</sub> (% дв) (табл. 2), напротив, статистически значимо снижаются (все p<0,05). В когорте мальчиков сохраняются аналогичные тенденции – статистически значимое возрастание ФЖЕЛ (% дв), статистически значимое снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub> (% дв) (все p<0,05) и тенденция к снижению СОС<sub>25-75</sub> (% дв) (p=0,07). В когорте девочек статистически значимых изменений ФЖЕЛ (% дв), ОФВ<sub>1</sub> (% дв), МОС<sub>25</sub> (% дв) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в группах, выделенных с учетом величины ИМТ, не установлено (все p>0,05).

Статистически значимых различий в величине ОФВ<sub>1</sub> (% дв) у пациентов с учетом их нутритивного статуса в настоящем исследовании нами не выявлено (p=0,19).

Нами также была проведена оценка корреляции параметров спирометрии, отражающих бронхиальную проходимость, и показателей ИМТ и ОИМТ (табл. 3). Взаимосвязи относительных значений ФЖЕЛ (% дв) и ОФВ<sub>1</sub> (% дв) с параметрами ИМТ в данной выборке пациентов с БА не установлено. Однако выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь параметров ИМТ с индексом ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОИМТ с МОС<sub>25</sub> (% дв), с СОС<sub>25-75</sub> (% дв) в общей когорте и когорте мальчиков. У девочек была выявлена отрицательная взаимосвязь ИМТ и индекса ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОИМТ и МОС<sub>25</sub> (% дв).

## Обсуждение

В работе сопоставлены показатели нутритивного статуса (ИМТ, ОИМТ) со спирометрическими параметрами, отражающими бронхиальную проходимость, у детей с БА. Количество пациентов, включенных в исследование, превышает рассчитанный минимальный объем выборки, что позволяет выявить статистически значимые различия. В данной работе было установлено, что при изменении нутритивного статуса от пониженной МТ до нормальной, избыточной МТ и далее до ожирения отмечается статистически значимое снижение показателей бронхиальной проводимости – отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ от 80,4 [48,8; 97,9]% до 78,8 [45,9; 100,0]%, 76,3 [54,8; 77,5]% и 73,7 [47,4; 88,1]% соответственно, p=0,003, МОС<sub>25</sub> % дв от 70,9 [19,4; 171,5]% до 69,1 [11,1; 176,9]%, 59,0 [13,5; 114,5]% и 55,1 [20,2; 110,0]% соответственно, p=0,003 и СОС<sub>25-75</sub> от 79,2 [28,6; 173,6]% до 75,4 [12,8; 149,6]%, 70,1 [26,1; 119,2]% и 65,9 [24,8; 103,5]% соответственно, p=0,02.

В нашем исследовании была установлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между величиной ИМТ и соотношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, отражающим бронхиальную проходимость. Данные закономерности были характерны как для общей когорты пациентов (r=-0,20, p=0,0001), так и отдельно для мальчиков (r=-0,17, p=0,003) и девочек (r=-0,23, p=0,01). Полученные данные согласуются с данными Т.С. Yao и соавт. [24], G.S.J. Duncan и соавт. [25] и нашего пилотного исследования [26]. Важно отметить, что нами установлена статистически значимая отрицательная связь и между ОИМТ и МОС<sub>25</sub> (% дв). Кроме того, в общей когорте и когорте мальчи-

Спирометрические показатели у детей с БА с учетом их нутритивного статуса  
(группировка по ИМТ, оценка по Z-score, ВОЗ)

Параметры	Пониженная МТ (1-я группа)	Нормальная МТ (2-я группа)	Избыточная МТ (3-я группа)	Ожирение (4-я группа)	Статистические различия между группами
Все исследуемые, n=417					
Количество пациентов, n	61	220	92	44	—
ФЖЕЛ, % дв	104,88±17,26	110,63±13,58	112,36±12,66	112,13±16,22	F=3,83; p=0,01
ОФВ <sub>1</sub> , % дв	99,1 [59,2; 140,1]	102,7 [55,9; 138,5]	101,8 [61,9; 130,2]	97,8 [71,8; 125,3]	KWT=1,60; p=0,19
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	80,4 [48,8; 97,9]	78,8 [45,9; 100,0]	76,3 [54,8; 77,5]	73,7 [47,4; 88,1]	KWT=4,71; p=0,003
МОС <sub>25</sub> , % дв	70,9 [19,4; 171,5]	69,1 [11,1; 176,9]	59,0 [13,5; 114,5]	55,1 [20,2; 110,0]	KWT=4,71; p=0,003
СОС <sub>25-75</sub> , % дв	79,2 [28,6; 173,6]	75,4 [12,8; 149,6]	70,1 [26,1; 119,2]	65,9 [24,8; 103,5]	KWT=3,15; p=0,02
Мальчики, n=297					
Количество пациентов, n	40	153	69	35	—
ФЖЕЛ, % дв	102,19±17,30	109,78±13,60	111,34±11,69	111,28±17,44	F=4,05; p=0,008
ОФВ <sub>1</sub> , % дв	97,0 [59,2; 136,9]	101,6 [55,9; 138,1]	100,0 [61,9; 130,2]	96,9 [71,8; 125,3]	KWT=1,32; p=0,27
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	79,9 [54,8; 97,9]	78,1 [45,9; 99,3]	75,1 [54,8; 94,1]	73,4 [47,4; 88,1]	KWT=3,76; p=0,01
МОС <sub>25</sub> , % дв	69,8 [23,5; 171,5]	69,1 [11,1; 176,9]	57,3 [13,5; 114,5]	57,1 [20,2; 110,0]	KWT=3,22; p=0,02
СОС <sub>25-75</sub> , % дв	79,0 [28,6; 173,6]	74,9 [12,8; 149,6]	68,5 [26,1; 119,2]	66,2 [24,8; 103,5]	KWT=2,35; p=0,07
Девочки, n=120					
Количество пациентов, n	21	67	23	9	—
ФЖЕЛ, % дв	109,99±16,37	112,59±13,43	115,42±15,08	115,84±9,12	F=0,63; p=0,60
ОФВ <sub>1</sub> , % дв	103,1 [59,9; 140,1]	105,0 [62,5; 138,5]	107,0 [85,9; 125,6]	100,9 [87,6; 113,9]	KWT=0,46; p=0,71
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	81,3 [48,8; 95,2]	80,4 [47,0; 100,0]	80,0 [66,6; 93,8]	74,9 [59,6; 81,7]	KWT=0,84; p=0,48
МОС <sub>25</sub> , % дв	73,0 [19,4; 124,4]	69,1 [13,5; 127,9]	64,4 [25,5; 109,6]	47,6 [24,4; 72,0]	KWT=2,06; p=0,11
СОС <sub>25-75</sub> , % дв	79,5 [31,0; 126,2]	76,7 [24,4; 121,3]	75,0 [39,0; 107,9]	65,0 [37,2; 87,5]	KWT=0,82; p=0,48

ков была выявлена отрицательная взаимосвязь между ОИМТ и СОС<sub>25-75</sub> (% дв). Так как параметры МОС<sub>25</sub> (% дв) и СОС<sub>25-75</sub> (% дв) принято рассматривать в качестве косвенных показателей проходимости мелких бронхов, следует полагать, что БА, ассоциированная с избыточной МТ и ожирением, сопровождается снижением проходимости дистальных ДП. Это согласуется с данными Е.Е. Минеевой и соавт., выявившими у пациентов с БА, сочетающейся с ожирением, дисфункцию малых ДП методом бодиплетизмографии [22].

Снижение параметров бронхиальной проходимости по мере возрастания ИМТ в нашем исследовании сопровождалось не снижением ФЖЕЛ, как это наблюдается у взрослых пациентов с астмой и ожирением [14], а, напротив, статистически значимым увеличением ФЖЕЛ (% дв). ФЖЕЛ (% дв) составил в

общей когорте 104,88±17,26% у детей с низкой МТ, 110,63±13,58% у детей с нормальной МТ, 112,36±12,66% у детей с избыточной МТ и 112,13±16,22% у детей с ожирением, p=0,01. Более высокие показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> и более низкие значения ИТ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) в разных популяциях детей с избыточной МТ/ожирением были отмечены ранее в исследованиях Т.С. Yao и соавт. [24], М.Н. Jones и соавт. [27], Y.Y. Han и соавт. [28]. Тенденцию детей с избыточной МТ/ожирением иметь более высокие ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ и более низкое соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, чем их сверстники без избыточной МТ/ожирения, в настоящее время в основном связывают с феноменом, известным как дизанапсис [18]. М. Green и соавт. ввели термин «дизанаптический рост» (неравный рост) для описания концепции диспропорционального роста между паренхимой легких и калибром ДП [29]. Ожирение в ранние

Взаимосвязь относительных параметров спирографии и показателей ИМТ, ОИМТ у пациентов с БА

Параметры	ФЖЕЛ, % дв	ОФВ <sub>1</sub> , % дв	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	МОС <sub>25</sub> %, % дв	СОС <sub>25-75</sub> %, % дв
Все исследуемые, n=417					
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,06 (0,20)	-0,06 (0,26)	-0,20 (0,0001)	-0,06 (0,26)	-0,06 (0,22)
ОИМТ	0,12 (0,02)	-0,04 (0,37)	-0,19 (0,0001)	-0,18 (0,0002)	-0,15 (0,003)
Мальчики, n=297					
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,05 (0,43)	-0,05 (0,40)	-0,17 (0,003)	-0,004 (0,95)	-0,02 (0,70)
ОИМТ	0,11 (0,06)	-0,05 (0,37)	-0,19 (0,0008)	-0,16 (0,007)	-0,14 (0,01)
Девочки, n=120					
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,12 (0,19)	-0,05 (0,58)	-0,23 (0,01)	-0,18 (0,05)	-0,15 (0,11)
ОИМТ	0,17 (0,06)	0,01 (0,93)	-0,16 (0,07)	-0,25 (0,007)	-0,15 (0,11)

Данные представлены в виде R(p), где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости.

годы жизни может способствовать дисрегуляции развития и роста легких с помощью механизмов, которые еще предстоит выяснить [30]. Один из возможных патогенетических механизмов формирования дизанапсиса – действие лептина [31]. Гендерные различия, возможно, связаны с разнонаправленным изменением композиции тела у девушек и юношей в период пубертата.

К ограничениям нашего исследования следует отнести его ретроспективный характер, а также существенную гетерогенность больных в отношении стадии полового созревания подростков. В период пубертата происходят существенные изменения композиции тела, различающиеся у юношей и девушек, что могло иметь влияние на взаимосвязь нутритивного статуса и спирографических параметров и требует дополнительных исследований.

### Заключение

Повышение значений ИМТ и ОИМТ сопровождается значительным снижением показателей бронхиальной проходимости у детей с БА, оцениваемой на основании отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub> (% дв) и СОС<sub>25-75</sub> (% дв), что может препятствовать достижению контроля БА. При этом отмечается увеличение ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, вероятно, за счет дизанаптического роста. Мы полагаем, что показатели нутритивного статуса, как и спирометрические показатели, – важные компоненты объективной оценки состояния детей с БА. Важно мультидисциплинарное изучение фенотипа детей, страдающих БА, с повышенной МТ/ожирением для лучшего понимания

механизмов развития БА у этих детей и решения вопроса об индивидуальной эффективной терапии болезни.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Khramova R.N.  0000-0002-2396-5054


Tush E.V.  0000-0002-5961-9794

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X


Eliseeva T.I.  0000-0002-1769-3670

Khaletskaya O.V.  0000-0002-8531-3174

Stroganov A.B.  0000-0002-4633-2364

Baranov E.K.  0000-0002-2451-8600

Bulgakova V.A.  0000-0003-4861-0919

Balabolkin I.I.  0000-0001-8324-5270

### Список литературы

1. Sansone F, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F. Asthma and Obesity in Children. *Biomedicines*. 2020; 8 (7): 231. doi: 10.3390/biomedicines8070231.

2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2020. www.ginasthma.org. 2020.

3. Mal XM, Chen Y, Krewski D. Does leptin play a role in obesity-asthma relationship? *Pediatric Allergy and*

*Immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2009; 20 (3): 207–212. Epub 2009/05/21. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00812.x.

4. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Wood LG. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *The European Respiratory Journal*. 2013; 42 (4): 1012–1019. Epub 2013/01/26. doi: 10.1183/09031936.00124912.

5. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB.

Rubinstein A, Arens R. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012; 141 (4): 895–905. Epub 2011/10/08. doi: 10.1378/chest.11-0930.

6. Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146 (4): 685–693. Epub 2020/10/10. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.

7. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatric Obesity*. 2019; 14 (9): e12532. Epub 2019/04/30. doi: 10.1111/ijpo.12532.

8. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert review of respiratory medicine*. 2018; 12 (9): 755–767. Epub 2018/07/31. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.

9. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, Peters U, Dixon AE, Suratt BT. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017; 14 (Suppl. 5): S395–S398. Epub 2017/11/22. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-122AW.

10. Obesity and overweight. WHO, 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

11. Елисеєва Т.И., Генне Н.А., Игнатов С.К., Соодяева С.К., Туш Е.В., Халецкая О.В. и др. Индекс относительной массы тела как новый инструмент оценки состояния питания у детей и подростков с бронхиальной астмой. Современные технологии в медицине. 2017; 9 (1): 135–148. doi: <http://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.18>.

12. Kamal R, Kesavachandran CN, Bihari V, Sathian B, Srivastava AK. Alterations in Lung Functions Based on BMI and Body Fat % Among Obese Indian Population at National Capital Region. *Nepal Journal of Epidemiology*. 2015; 5 (2): 470–479. Epub 2016/02/26. doi: 10.3126/nje.v5i2.12829.

13. Kasteleyn MJ, Bonten TN, de Mutsert R, Thijs W, Hiemstra PS, le Cessie S, et al. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study. *Respiratory Research*. 2017; 18 (1): 205. Epub 2017/12/08. doi: 10.1186/s12931-017-0684-9.

14. Beuther DA. Obesity and asthma. *Clinics in Chest Medicine*. 2009; 30 (3): 479–488, viii. Epub 2009/08/25. doi: 10.1016/j.ccm.2009.05.002.

15. Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, Montgomery MD, Ball GD, Egbogah S, Eves ND. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatric Pulmonology*. 2014; 49 (10): 1003–1010. Epub 2013/10/30. doi: 10.1002/ppul.22915.

16. Somashekar AR, Sowmya AN. Co-Relation of Body Mass Index with the Prevalence and Severity of Asthma in Urban Children Aged 7–12 Years. *J. Pediatr. Care*. 2016; 2 (2): 8–11. doi: 10.21767/2471-805X.100012.

17. Forno E, Celedon JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 17 (2): 123–130. Epub 2016/12/29. doi: 10.1097/ACI.0000000000000339.

18. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedon JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults—A Meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. 2018; 6 (2): 570–581 e10. Epub 2017/10/03. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.010.

19. Papamichael MM, Katsardis C, Tsoukalas D, Erbas B, Itsiopoulos C. Weight Status and Respiratory Health in Asthmatic Children. *Lung*. 2019; 197 (6): 777–782. Epub 2019/09/16. doi: 10.1007/s00408-019-00273-w.

20. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open*. 2014; 4 (1): e003735. Epub 2014/01/10. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003735.

21. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine*. 2006; 100 (4): 616–621. Epub 2005/10/18. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.012.

22. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 61–63. Epub 2019/05/16. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000031.

23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal*. 2005; 26 (2): 319–338. Epub 2005/08/02. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.

24. Yao TC, Tsai HJ, Chang SW, Chung RH, Hsu JY, Tsai MH, et al. Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow and exhaled nitric oxide in children. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0174691. Epub 2017/04/05. doi: 10.1371/journal.pone.0174691.

25. Duncan G, Gharbawi N, Viskaduraki M, Gaillard E, Beardsmore C. P90 How does bmi status influence spirometry and respiratory muscle strength in children? *Thorax*. 2017; 72 (Suppl. 3): A132–A132. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210983.232.

26. Khramova RN, Tush EV, Khramov AA, Ovsyannikov DY, Popov KS, Dolbin IV, et al. Relationship of Nutritional Status and Spirometric Parameters in Children with Bronchial Asthma. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2020; 12 (3): 12–25. doi: <http://dx.doi.org/10.17691/stm2020.12.3.02>.

27. Jones MH, Roncada C, Fernandes MTC, Heinzmann-Filho JP, Sarria Icaza EE, Mattiello R, et al. Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis. *Frontiers in Pediatrics*. 2017; 5: 270. Epub 2018/01/13. doi: 10.3389/fped.2017.00270.

28. Han YY, Forno E, Celedon JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 190 (1): 32–39. Epub 2014/06/13. doi: 10.1164/ajrccm.201403-0565OC.

29. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *Journal of Applied Physiology*. 1974; 37 (1): 67–74. doi: 10.1152/jappl.1974.37.1.67.

30. Arismendi E, Bantula M, Perpina M, Picado C. Effects of Obesity and Asthma on Lung Function and Airway Dysanapsis in Adults and Children. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (11): 3762. doi: 10.3390/jcm9113762.

31. Jutant EM, Tu L, Humbert M, Guignabert C, Huetas A. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest*. 2021; 159 (1): 239–248. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.075.

К.А. Егошина<sup>1</sup>, Е.В. Туш<sup>1</sup>, К.С. Попов<sup>1</sup>, А.В. Гордина<sup>1</sup>, М.В. Болдова<sup>2</sup>, А.В. Прахов<sup>1</sup>,  
О.В. Халецкая<sup>1</sup>, И.В. Долбин<sup>3</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>4</sup>, Н.Г. Виноградова<sup>1,3</sup>, Т.И. Елисеева<sup>1</sup>

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ НАДЖЕЛУДОЧКОВОГО КОМПОНЕНТА ЭКГ И БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород,

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород,

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38 г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород,

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ



Неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) связано с риском возникновения нарушений ритма сердца. Цель исследования: проанализировать электрокардиографические параметры предсердного комплекса и атриовентрикулярной проводимости и оценить их взаимосвязь с изменениями спирометрических показателей в тестах с дозированной физической нагрузкой (ФН), отражающих бронхиальную гиперреактивность (БГР) у детей с БА. Материалы и методы исследования: оценка параметров наджелудочкового компонента ЭКГ в сопоставлении с изменениями спирометрических показателей в тестах с дозированной ФН выполнена 55 детям 6–17 лет с атопической БА. Для нивелирования влияния возраста на показатели ЭКГ введен индекс «относительный PQ» (rPQ), рассчитанный как соотношение длительности интервала PQ пациента к медианным значениям PQ, характерным для данного возраста и пола. Результаты: установлено, что снижение индекса Тиффно (ИТ) в тестах с ФН сопровождается статистически значимым увеличением индекса rPQ, удлинением сегмента PQ (sPQ) и увеличением доли интервала PQ в структуре интервала R–R (PQ/R–R), аналогичные закономерности получены и при сопоставлении изменчивости мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 25% жизненной емкости легких (МОС<sub>25</sub>). Анализ имеющихся данных свидетельствует о статистически значимом удлинении интервала PQ и sPQ, а также об увеличении индексов rPQ и PQ/R–R у детей с БА по мере усиления постнагрузочных изменений со стороны мелких бронхов, косвенно оцениваемых по МОС<sub>25</sub>. Заключение: у детей с БА, имеющих спирометрические признаки БГР в пробе с ФН, могут быть электрокардиографические признаки замедления наджелудочкового проведения.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, электрокардиография, проводящая система сердца, аритмия, фибрилляция предсердий, дети.

**Цит.:** К.А. Егошина, Е.В. Туш, К.С. Попов, А.В. Гордина, М.В. Болдова, А.В. Прахов, О.В. Халецкая, И.В. Долбин, Д.Ю. Овсянников, Н.Г. Виноградова, Т.И. Елисеева. Взаимосвязь параметров наджелудочкового компонента ЭКГ и бронхиальной гиперреактивности у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 28–34.

К.А. Egoshina<sup>1</sup>, E.V. Tush<sup>1</sup>, K.S. Popov<sup>1</sup>, A.V. Gordina<sup>1</sup>, M.V. Boldova<sup>2</sup>, A.V. Prakhov<sup>1</sup>,  
O.V. Khaletskaya<sup>1</sup>, I.V. Dolbin<sup>3</sup>, D.Yu. Ovsyannikov<sup>4</sup>, N.G. Vinogradova<sup>1,3</sup>, T.I. Eliseeva<sup>1</sup>

## CONNECTION BETWEEN THE PARAMETERS OF ECG SUPRAVENTRICULAR COMPONENT AND BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, <sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, <sup>3</sup>Nizhny Novgorod City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod, <sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Контактная информация:

**Виноградова Надежда Георгиевна** – доц.  
каф. терапии и кардиологии Приволжского  
исследовательского медицинского университета,  
руководитель центра хронической сердечной  
недостаточности Городской клинической больницы  
№ 38 г. Нижний Новгород  
Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1  
Тел.: (831) 422-13-85  
vinogradovang@yandex.ru  
Статья поступила 11.01.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

**Vinogradova Nadezhda Georgievna** – assist. prof.,  
Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky  
Research Medical University, Head, Center for  
Chronic Heart Failure, Nizhny Novgorod City  
Clinical Hospital № 38  
Address: 10/1, Minin and Pozharsky pl.,  
Nizhny Novgorod, 603950, Russia  
Phone: (831) 422-13-85  
vinogradovang@yandex.ru  
Received on Jan. 11, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Uncontrolled course of bronchial asthma (BA) is associated with the risk of heart rhythm disturbances. Objective of the study: to analyze the electrocardiographic parameters of the atrial complex and atrioventricular conduction and to assess their relationship with changes in spirometric parameters in tests with dosed physical activity (PA), reflecting bronchial hyperreactivity (BHR) in children with BA. Materials and methods of research: assessment of the parameters of the supraventricular component of the ECG in comparison with changes in spirometric parameters in tests with dosed PA was performed in 55 children aged 6–17 years with atopic asthma. To level the effect of age on ECG indices, the «relative PQ» (rPQ) index was introduced, calculated as the ratio of the patient's PQ interval duration to the median PQ values characteristic of a given age and gender. Results: it was found that a decrease in the Tiffno index (TI) in tests with PA is accompanied by a statistically significant increase in the rPQ index, an increase in the PQ segment (sPQ) and an increase in the proportion of the PQ interval in the structure of the R–R interval (PQ/RR); similar patterns were obtained when comparing the variability instantaneous volumetric expiratory flow rate at the level of 25% of the vital capacity of the lungs (MOS<sub>25</sub>). Analysis of the available data indicates a statistically significant lengthening of the PQ and sPQ intervals, as well as an increase in the rPQ and PQ/R–R indices in children with BA as the afterload changes in the small bronchi, indirectly assessed by MOC<sub>25</sub>. Conclusion: children with asthma who have spirometric signs of BHR in the test with PA may have electrocardiographic signs of a slowdown in supraventricular conduction.

**Keywords:** bronchial asthma, electrocardiography, cardiac conduction system, arrhythmia, atrial fibrillation, children.

**For citation:** K.A. Egoshina, E.V. Tush, K.S. Popov, A.V. Gordina, M.V. Boldova, A.V. Prakhov, O.V. Khaletskaya, I.V. Dolbin, D.Yu. Ovsyannikov, N.G. Vinogradova, T.I. Eliseeva. Connection between the parameters of ECG supraventricular component and bronchial hyperreactivity in children with bronchial asthma. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 28–34.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, его ведущие клинические проявления – обратимая бронхиальная обструкция и бронхиальная гиперреактивность (БГР) [1]. Цель терапии БА – достижение контроля над симптомами болезни. Препятствовать этому могут различные коморбидные заболевания [2, 3]. С другой стороны, неконтролируемое течение БА может быть причиной развития патологических изменений в различных органах, включая сердце [4]. Так, неконтролируемое течение БА ассоциировано с риском возникновения наджелудочковых нарушений ритма (ННР) и фибрилляции предсердий (ФП), о чем свидетельствуют результаты Норвежского популяционного исследования HUNT [5]. Предполагается, что одним из механизмов их формирования становится патологическое ремоделирование миокарда предсердий [6, 7]. Связь БА и ННР, включая ФП, отмечена в ряде исследований [5, 8, 9]. Во взрослой популяции нарушения сердечного ритма встречаются значительно чаще у пациентов с БА, чем при ее отсутствии [6, 8, 10, 11]. Несмотря на то что ФП диагностируется преимущественно у взрослых пациентов с БА, иные ННР описаны у пациентов с БА детского возраста [12, 13]. Имеются исследования, где демонстрируются развитие ремоделирования миокарда и изменение электрофизиологических свойств предсердий у детей с БА [12, 14]. Можно предполагать, что предпосылки для развития серьезных ННР у взрослых пациентов с БА могут сформироваться в детском возрасте, а выявление предикторов формирования ННР у детей с БА позволит прогнозировать их развитие и предупреждать кардиальные осложнения астмы, как у детей, так и у взрослых. В исследовании M. Ciftel и соавт. было установлено,

что для пациентов с БА характерны нарушения электрофизиологических свойств правого предсердия (ПП) в виде увеличения внутри- и межпредсердного времени проведения, что оценивается авторами как возможный предиктор развития ННР у пациентов с БА, риск появления которых возрастает по мере увеличения тяжести и длительности неконтролируемого течения астмы [14].

Универсальный скрининговый метод оценки состояния миокарда проводящей системы сердца – метод электрокардиографии (ЭКГ). По мнению D.M. Gergman и соавт., анализ предсердного компонента ЭКГ и атриовентрикулярной проводимости у пациентов с БА – важный компонент их ведения, особенно в педиатрической практике [15]. В связи с этим актуально изучение особенностей ЭКГ и ее наджелудочкового компонента у детей с БА. Имеющиеся исследования свидетельствуют, что фактором риска формирования ННР у пациентов с БА служит недостаточный уровень контроля заболевания, в том числе БГР [16], которая может быть объективно измерена с использованием метода спирометрии в ходе выполнения бронхопровокационных тестов. Наиболее физиологичен для детей при определении выраженности БГР тест с физической нагрузкой (ФН) [16, 17].

Цель исследования: проанализировать электрокардиографические показатели предсердного комплекса и атриовентрикулярной проводимости и оценить их взаимосвязь с изменениями спирометрических показателей в тестах с дозированной ФН, отражающих БГР, у детей с БА.

#### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г.

(Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), одобрено Комитетом по этике Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 13 от 10.10.16 г.). Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Обследованы 55 детей в возрасте от 6 до 17 лет, находившихся на лечении по поводу БА в Детской городской клинической больнице № 1 г. Нижнего Новгорода. Из них мальчиков – 69% (38/55), девочек – 31% (17/55). Исследование пилотное нерандомизированное ретроспективное сравнительное одноцентровое обсервационное, открытое. Критерии включения: диагноз БА, поставленный в соответствии с действующими согласительными документами; наличие синусового ритма по результатам анализа ЭКГ [1, 18]. Критерии исключения: SpO<sub>2</sub> ниже 98%, острые инфекционные заболевания и лихорадка, сахарный диабет, аутоиммунные расстройства, первичные иммунодефициты и онкологические заболевания, пероральный прием глюкокортикостероидов, отсутствие контроля БА в течение предшествующего месяца. Лечение БА проводили в соответствии с существующими согласительными документами с учетом современных терапевтических стратегий [1].

Помимо общеклинического и аллергологического обследований, всем пациентам были выполнены спирометрические и электрокардиографические исследования. Оценку SpO<sub>2</sub> проводили с помощью пульсоксиметрии. Исследование функции внешнего дыхания выполнено с использованием спирометра MasterScreenPneumo (Jaeger, Германия) в соответствии с существующими рекомендациями [19]. Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), мгновенную объемную скорость выдоха на уровне 25% жизненной емкости легких (МОС<sub>25</sub>), индекс Тиффно (ИТ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) – 100% [19]. Данные регистрировали в абсолютных значениях и в относительных единицах – процентах от расчетных значений (% от должествующей величины, % дв) с учетом гендерных, возрастных и антропометрических показателей ребенка. Всем детям при выполнении спирометрии выполняли пробу с ФН для оценки БГР. Рассчитывали коэффициент БГР (КБГР) для ИТ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и МОС<sub>25</sub> по формуле: КБГР = (показатель после пробы с ФН – показатель до пробы с ФН)/показатель до пробы с ФН – 100%, где показатель – значения исследуемых параметров спирометрии. При оценке БГР с использованием дозированной ФН тест считали положительным, если наблюдалось снижение исследуемого параметра на 10% и более по сравнению с исходными значениями [20].

Запись ЭКГ проводили на многоканальном электрокардиографе Cardiofax S (NihonKonden, Япония) при скорости движения бумаги 50 мм/с. Предсердный

комплекс ЭКГ и атриовентрикулярную проводимость анализировали по высоте зубца Р (мм), общей длительности зубца Р (с), длительности интервала PQ (с), длительности сегмента sPQ (с) во II стандартном отведении, при этом величину sPQ (с) определяли как разницу между интервалом PQ (с) и продолжительностью зубца Р (с). Для нивелирования влияния возраста на показатели ЭКГ нами был введен индекс «относительный PQ» (rPQ), рассчитанный как соотношение длительности интервала PQ пациента к медианным значениям PQ, характерным для данного возраста и пола [21]. Также рассчитывали долю интервала PQ (с) в общей продолжительности сердечного цикла (R–R, с) – индекс PQ/R–R. Известно, что некоторые параметры ЭКГ имеют взаимосвязь с антропометрическими характеристиками пациентов и их возрастом [22]. Поэтому рассмотрение данных параметров в виде единой выборки в общей когорте детей разного возраста некорректно. В связи с этим нами были дополнительно введены относительные величины для характеристики зубца Р (с), интервала PQ (с) и RR (с) – rP, rPQ и rRR соответственно, нормированные к медианным показателям данных параметров с учетом возраста и роста пациентов [21, 22]. Относительные показатели представляют собой выражения:  $rP = P/P_{med} \times 100\%$ , где P – значения P (с) пациента, P<sub>med</sub> (с) – медианные значения P, характерные для детей данного возраста;  $rPQ = PQ/PQ_{med} - 100\%$ , где PQ – значения PQ (с) пациента, PQ<sub>med</sub> (с) – медианные значения PQ, характерные для детей данного возраста.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centurion v. 16.1.17. Так как исследование было пилотным, то расчет размера выборки не выполняли. Для количественных признаков с целью определения нормальности выборки проводили тест Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test), при показателе  $p < 0,05$  гипотезу о нормальности распределения отвергали. Критериям нормальности соответствовала только выборка ФЖЕЛ% (% дв), поэтому дальнейший анализ проводили с использованием непараметрических критериев. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, [Q1; Q3] – нижний и верхний квартили. Различия между двумя независимыми выборками рассчитывали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (критерий W, сравнение медиан двух выборок), между тремя и более независимыми выборками – с использованием критерия Крускала–Уоллиса (критерий KWT, сравнение медиан нескольких выборок). Оценку взаимосвязи между независимыми выборками проводили с расчетом коэффициента корреляции r Спирмена. За уровень статистической значимости принимали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены дети от 6 до 17 лет, медианный возраст 12,0 (10,0; 16,0) лет, мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям, включая рост, массу тела и индекс массы тела (табл. 1). Как можно видеть из табл. 1, гендерных разли-



## Клиническая и функциональная характеристика обследованных пациентов с БА

Показатели	Мальчики	Девочки	Статистические критерии различия
Количество пациентов	38	17	-
Возраст, годы	13,0 [10,0; 16,0]	12,0 [10,0; 14,0]	W=292,5, p=0,58
Рост, см	162,0 [147,0; 176,0]	159,0 [144,0; 160,0]	W=244,0, p=0,15
Масса, кг	56,2 [39,0; 61,5]	46,5 [35,0; 56,0]	W=252,0, p=0,19
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,4 [16,8; 21,1]	19,6 [16,1; 21,5]	W=324,0, p=0,99
ФЖЕЛ, л	4,2 [2,9; 5,4]	3,2 [2,7; 3,9]	W=208,0, p=0,037
ФЖЕЛ %, % дв	113,6 [108,5; 121,7]	113,7 [109,2; 118,4]	W=318,0, p=0,93
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,3 [2,6; 4,4]	2,9 [2,2; 3,2]	W=220,5; p=0,06
ОФВ <sub>1</sub> %, % дв	112,5 [104,6; 120,8]	111,7 [108,4; 119,7]	W=334,0, p=0,84
Индекс Тиффно, %	82,3 [78,9; 87,3]	84,8 [80,9; 89,3]	W=388,0, p=0,24
МОС <sub>25</sub> , л	1,6 [1,2; 2,3]	1,5 [1,2; 1,7]	W=269,0, p=0,33
МОС <sub>25</sub> %, % дв	85,0 [74,4; 100,6]	76,6 [71,1; 99,5]	W=290,0, p=0,55
ЧСС, уд/мин	75,0 [67,0; 80,0]	77,0 [69,0; 83,0]	W=381,0, p=0,29
RR, с	0,79 [0,72; 0,94]	0,82 [0,7; 0,92]	W=309,5, p=0,81
P, с	0,08 [0,06; 0,1]	0,08 [0,06; 0,1]	W=299,5, p=0,66
PQ, с	0,14 [0,13; 0,15]	0,13 [0,12; 0,14]	W=246,0, p=0,15
sPQ, с	0,05 [0,04; 0,07]	0,05 [0,04; 0,07]	W=294,0, p=0,59

ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких; ФЖЕЛ % – процент от прогнозируемой ФЖЕЛ; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ<sub>1</sub> % – процент от прогнозируемого ОФВ<sub>1</sub>; МОС<sub>25</sub> – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25% жизненной емкости легких; МОС<sub>25</sub> % – процент от прогнозируемого МОС<sub>25</sub>; ЧСС – частота сердечных сокращений; RR – длительность сердечного цикла, P – продолжительность зубца P; PQ – продолжительность интервала PQ; sPQ – длительность сегмента PQ.

чий величины показателей, характеризующих предсердный комплекс ЭКГ и атриовентрикулярную проводимость, включая продолжительность зубца P, интервала PQ и sPQ, не установлено. Параметры спирометрии, измеренные в абсолютных показателях и в относительных единицах (% дв), также не имели статистически значимых гендерных различий за исключением ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, которые у мальчиков были выше, чем у девочек (p=0,028 и p=0,049 соответственно). Учитывая, что большинство исследуемых показателей ЭКГ и спирометрии в имеющейся выборке не имели гендерных различий, далее анализ показателей выполнен в общей выборке пациентов без учета их пола.

Были исследованы корреляционные взаимосвязи показателей ЭКГ, характеризующих наджелудочковую проводимость, с выраженностью изменений некоторых параметров спирометрии в тестах с дозированной ФН, отражающих БГР (табл. 2). Статистически значимой взаимосвязи продолжительности зубца P, гP с изменениями показателей спирометрии в тестах с ФН выявлено не было. При этом выраженность снижения ИТ в тестах с ФН сопровождалась статистически значимым увеличением индекса гPQ, удлинением sPQ и увеличением доли интервала PQ в структуре интервала R–R. Это позволяет предполагать, что детям с БА, имеющим спирометрические признаки постнагрузочного бронхоспазма, может быть свойственно удлинение наджелудочковой проводимости [12]. Аналогичные закономерности получены и при сопоставлении изменчивости МОС<sub>25</sub>, косвенно отражающей БГР со стороны мелких бронхов, с наджелудочковыми параметрами ЭКГ. Проведенный анализ свиде-

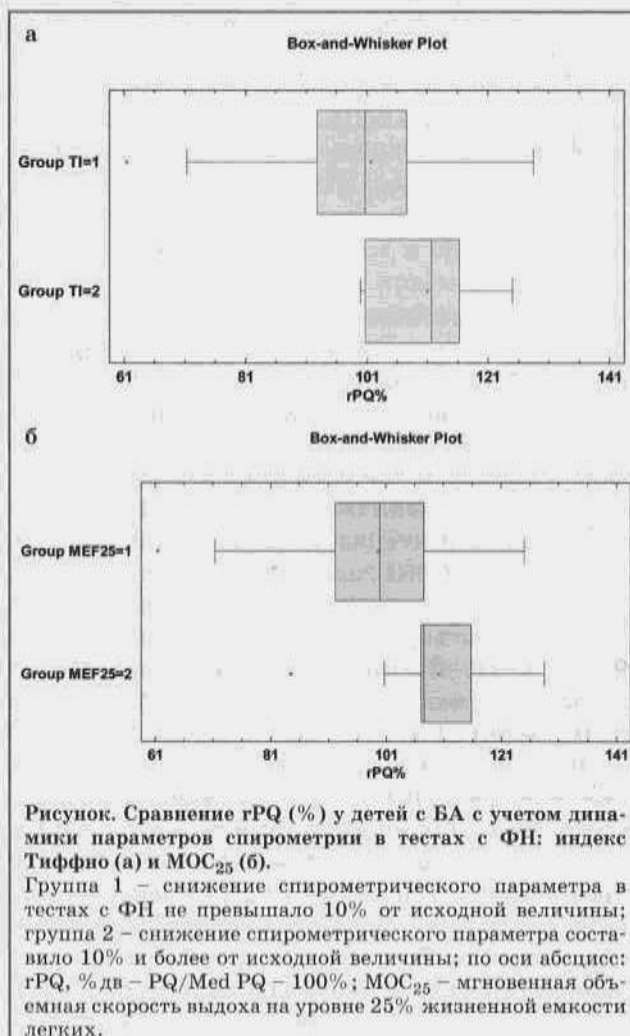
тельствует о статистически значимом удлинении интервалов PQ и sPQ, а также об увеличении индексов гPQ и PQ/R–R у детей с БА по мере усиления постнагрузочных изменений со стороны мелких бронхов, косвенно оцениваемых по МОС<sub>25</sub>. При этом статистически значимых взаимосвязей изменения ОФВ<sub>1</sub> в тестах с ФН и показателями, характеризующими наджелудочковый компонент ЭКГ, не было выявлено (p>0,05). Таким образом, интервал PQ, нормированный к возрастным нормативам (гPQ), а также sPQ и индекс PQ/R–R отрицательно взаимосвязаны с выраженностью изменений ИТ и МОС<sub>25</sub> в тестах с ФН у детей с БА.

В дальнейшем анализе мы использовали именно индекс гPQ, поскольку работ, в которых приводились бы нормативные значения sPQ и индекса PQ/R–R в зависимости от возраста и/или антропометрических показателей ребенка, нами найдено не было. Мы сопоставили величины индекса гPQ в группах детей с различным спирометрическим ответом на ФН (см. рисунок). Пациента относили к группе 1 по изменению показателя спирограммы в тесте с ФН, если снижение спирометрического показателя составило менее 10% от исходного (тест отрицательный), либо к группе 2, если снижение спирометрического параметра в тесте с ФН составляло 10% и более от исходной величины (тест положительный). Значимое снижение ИТ в пробе с ФН было выявлено у 6 детей с БА (группа 2), индекс гPQ у них имел тенденцию к повышению, составив 111,7 [100,8; 116,3]% против 100,8 [92,9; 107,7]% у детей, снижение ИТ у которых в тесте с ФН было менее 10% от исходной величины (W=208,5, p=0,098). Значимое снижение МОС<sub>25</sub>

Взаимосвязь показателей наджелудочкового компонента ЭКГ и изменений спирометрических параметров в тестах с ФН у детей с БА

Показатели	Изменение в тестах с ФН		
	ОФВ <sub>1</sub>	индекс Тиффно	МОС <sub>25</sub>
P, с	r=-0,10, p=0,42	r=-0,13, p=0,35	r=-0,03, p=0,81
rP, %	r=-0,10, p=0,42	r=-0,13, p=0,35	r=-0,03, p=0,81
PQ, с	r=-0,09, p=0,4	r=-0,17, p=0,19	r=-0,27, p=0,045
rPQ, %	r=-0,14, p=0,28	r=-0,29, p=0,027	r=-0,30, p=0,024
sPQ, с	r=-0,02, p=0,87	r=-0,28, p=0,038	r=-0,27, p=0,046
Индекс PQ/R-R, с	r=-0,08, p=0,55	r=-0,33, p=0,014	r=-0,24, p=0,07

r – коэффициент корреляции; p – уровень статистической значимости; rP=P/med x 100%, rPQ=PQ/med PQ – 100%; индекс PQ/R-R – доля интервала PQ (с) в общей продолжительности сердечного цикла (R-R, с); ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; МОС<sub>25</sub> – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25% жизненной емкости легких.



в пробе с ФН было выявлено у 40 детей с БА (группа 2), индекс rPQ у них был статистически значимо выше – 107,7 [107,1; 115,8]% против 100,0 [92,3; 100,0]% у детей, снижение МОС<sub>25</sub> у которых в тесте с ФН составляло менее 10% от исходной величины (15 пациентов, W=450,5, p=0,004).

### Обсуждение

В данном исследовании изучали взаимосвязи БГР, оцениваемой по изменениям спирометрических показателей в тестах с ФН, с наджелудоч-

ковой проводимостью у детей с БА. В качестве спирометрических параметров для оценки БГР в тестах с ФН использовали изменения ОФВ<sub>1</sub>, ИТ и МОС<sub>25</sub>. Известно, что последний параметр обладает избыточной вариабельностью, однако, по данным других исследований, хорошо отражает функцию малых дыхательных путей [23]. Нами получены статистически значимые данные, свидетельствующие об отрицательной корреляции индекса rPQ и изменчивости ИТ и МОС<sub>25</sub> в тестах с ФН. Длительность sPQ и доля интервала PQ в интервале RR также значимо отрицательно коррелировали с изменениями ИТ и МОС<sub>25</sub> в пробе с ФН. Таким образом, у детей с БА по мере усиления БГР на ФН по данным спирометрии наблюдалось прогрессирующее увеличение интервала PQ, sPQ, индексов rPQ и PQ/R-R. Увеличение времени наджелудочкового проведения (удлинение интервала PQ и rPQ), а также замедление атриовентрикулярного проведения (удлинение sPQ), выявленные у пациентов с БА, имеющих спирометрические признаки БГР в пробе с ФН, требуют пристального внимания. Наши данные согласуются с результатами, полученными в исследовании M. Ciftel и соавт. по оценке влияния выраженности бронхиальной обструкции на функционирование проводящей системы сердца у детей с БА. Авторами с использованием метода тканевой доплерэхокардиографии было установлено, что у пациентов с БА имеется статистически значимое увеличение времени межпредсердного проведения и времени проведения по ПП по сравнению со здоровыми детьми [14]. Аналогично этим данным повышение времени проведения в ПП было зафиксировано у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, что может свидетельствовать об универсальности явления удлинения времени наджелудочкового проведения, ассоциированного с бронхиальной обструкцией [24]. С другой стороны, удлинение времени внутрисердечного и межпредсердного проведения характерно и для пациентов с предсердными аритмиями, включая ФП [25]. Одним из механизмов данной коморбидности может быть генетическая пред-

расположенность. Так, дефект ванилоидных рецепторов TRPV (transient receptor potential vanilloid) может быть ассоциирован, по данным литературы, как с ФП, так и с определенными фенотипами астмы [26].

При этом корреляции между продолжительностью зубца Р и выраженностью БГР в нашем исследовании не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Это согласуется с данными Y. Ghandi и соавт. [12], в чьем исследовании при сравнении пациентов с БА и здоровых было установлено, что максимальная и минимальная продолжительность Р-волны была идентична у субъектов обеих групп, хотя дисперсия волны Р была выше у пациентов с астмой. Вместе с тем, по другим данным, была выявлена тенденция к удлинению максимальной длительности волны Р при анализе в 12 отведениях ЭКГ у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми детьми [27]. Таким образом, оценка волны Р у пациентов с астмой еще требует детализации с расширением группы пациентов, стратификацией их по возрасту, полу и выраженности БГР. Суммируя вышеизложенное, нельзя исключить, что удлинение наджелудочкового проведения у пациентов с БГР может рассматриваться в качестве потенциального предиктора формирования в последующем ННР, включая ФП. Это согласуется с результатами исследования Y. Shibata и соавт., показавших, что респираторная дисфункция у пациентов с БА – независимый фактор риска развития ФП. При этом механизм формирования ФП у пациентов с обструктивными заболеваниями легких остается еще во многом неясным. Это препятствует формированию надежных программ предупреждения данных серьезных нарушений ритма у пациентов с БА [28]. В настоящее время большое значение придается феномену короткого интервала PQ, ассоциированного с синдромом внезапной смерти. В нашем исследовании БГР сопровождается, напротив, удлинением интервалов PQ и sPQ.

К числу значимых патофизиологических механизмов формирования ННР относят растяжение и расширение предсердий. U. Schotten и соавт. было показано, что это приводит к неоднородному наджелудочковому распространению импульсов от синусового узла, формированию возвратных сокращений в предсердиях (механизм re-entry) [29]. Хотя БА в настоящее время не рассматривается как причина легочной гипертензии у детей, вероятно, при тяжелом неконтролируемом течении заболевания развитие острого легочного сердца, сопровождаемого дилатацией ПП и, соответственно, ННР, по-прежнему возможно [30].

Известно также, что на проводящую систему сердца влияет гипоксия, вызывая выраженные электрофизиологические изменения в миокарде (нарушение реполяризации, снижение электрической активности), развитие ремоделирования миокарда с уменьшением сердечного выброса, нарушение кислотно-щелочного равновесия, что

является триггером возникновения аритмий. Вместе с тем в нашу работу не были включены пациенты с  $SpO_2$  ниже 98% на момент обследования. Электрокардиографические изменения, сопровождающие БГР, могут быть обусловлены и вегетативными механизмами. При БА наблюдается повышение тонуса парасимпатической нервной системы, при этом аномальная активность парасимпатической нервной системы может быть тесно связана с патогенезом астмы [1]. Парасимпатические влияния замедляют ритм сердца, удлиняют интервал PQ. Мы полагаем, что вагусное влияние – не единственный механизм замедления проведения наджелудочкового импульса у пациентов с БА.

### Заключение

В исследовании продемонстрировано, что у детей с БА, имеющих БГР в пробе с ФН, по данным спирометрии, зарегистрированы электрокардиографические признаки замедления наджелудочкового и внутрипредсердного проведения. Учитывая имеющиеся клинические и патофизиологические исследования в данной области, можно рассматривать удлинение наджелудочковой проводимости в качестве предикторов формирования ННР, в том числе, вероятно, серьезных, у пациентов с БА по мере прогрессирования болезни. Полученные данные расширяют представления о коморбидности и мультиморбидности БА у детей. Данное исследование должно быть повторено с расчетом необходимого объема выборки, наблюдением пациентов в динамике, в том числе с учетом динамики спирометрических показателей, отражающих БГР. Ограничение нашего исследования – отсутствие изучения изменения параметров ЭКГ под влиянием ФН у детей. Нам встретилась всего одна работа, авторы которой указывали на изменение амплитуды зубца Р у детей с БА на фоне ФН [31]. Кроме того, мы не учитывали занятия детей спортом, что потенциально могло сопровождаться удлинением интервала PQ. Также у нас не было возможности провести генетическое тестирование детей с удлинением интервалом PQ.

*Вклад авторов:* все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

*Финансирование:* все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

*Конфликт интересов:* все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


*Примечание издателя:* ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


*Authors' contributions:* all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


*Funding:* all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Egoshina K.A.  0000-0002-1236-6638

Tush E.V.  0000-0002-5961-9794


Popov K.S.  0000-0002-3062-5752

Gordina A.V.  0000-0002-5966-6419

Boldova M.V.  0000-0002-8132-0844

Prakhov A.V.  0000-0002-7978-3831

Khaletskaya O.V.  0000-0002-8531-3174

Dolbin I.V.  0000-0002-3062-5752

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

Vinogradova N.G.  0000-0002-3391-7937

Eliseeva T.I.  0000-0002-1769-3670

## Список литературы

1. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *The European Respiratory Journal*. 2019; 54 (2): 1900598.
2. Lee LK, Obi E, Paknis B, Kavati A, Chipps B. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J. Asthma*. 2018; 55 (2): 208–219.
3. Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М., Алексеева О.В., Артюков О.П., Ахвердиева Ф.Э. и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 127–137.
4. Jany B, Bals R, Dreher M, Held M, Jany L, Rembert Koczulla A, et al. Expert Workshop COPD: Lungs and Heart - Quite Often Ill Together. *Pneumologie*. 2019; 73 (11): 651–669.
5. Cepelis A, Brumpton BM, Malmo V, Laugsand LE, Loennechen JP, Ellekjaer H, et al. Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiology*. 2018; 3 (8): 721–728.
6. Bozkurt Yilmaz HE, Yilmaz M, Sen N, Altin C, Unsal ZE, Tekin A, Akcay S. Assessment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia risk in patients with asthma by P wave/corrected QT interval dispersion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22 (3): 756–762.
7. Соловьева И.А., Собко Е.А., Рязанова Н.Г., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Демко И.В. Взаимосвязь нарушения функции внешнего дыхания и ремоделирования правых отделов сердца у больных атопической бронхиальной астмой. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (10): 24–30.
8. Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA, Lammers JW, de Boer A, Hoes AW, de Bruin ML. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J. Asthma*. 2012; 49 (9): 942–946.
9. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Cardiology*. 2015; 199: 264–273.
10. Chan WL, Yang KP, Chao TF, Huang CC, Huang PH, Chen YC, et al. The association of asthma and atrial fibrillation – a nationwide population-based nested case-control study. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (2): 464–469.
11. Tattersall MC, Dasiewicz AS, McClelland RL, Gepner AD, Kalscheur MM, Field ME, et al. Persistent Asthma Is Associated With Increased Risk for Incident Atrial Fibrillation in the MESA. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020; 13 (2): e007685.
12. Ghandi Y, Habibi D, Abasi M. The Effect of Bronchial Asthma on Interatrial Electromechanical Delay Coupling Obtained Using Tissue Doppler Imaging. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2019; 44 (3): 196–203.
13. Gordina AV, Egoshina KA, Eliseeva TI, Vinogradova NG, Ovsyannikov DY, Tush EV, et al. The Relationship Between Bronchial Patency and Parameters of ECG Supraventricular Component in Children With Bronchial Asthma. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 8: 576.
14. Ciftel M, Yilmaz O, Kardelen F, Kahveci H. Assessment of atrial electromechanical delay using tissue Doppler echocardiography in children with asthma. *Pediatric Cardiology*. 2014; 35 (5): 857–862.
15. German DM, Kabir MM, Dewland TA, Henrikson CA, Tereshchenko LG. Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2016; 21 (1): 20–29.
16. Елисеева Т.И., Князева Е.В., Генне Н.А., Балаболкин И.И. Взаимосвязь спирмографических параметров и бронхиальной гиперреактивности с уровнем контроля астмы у детей (по результатам тестов АСQ-5 и АСТ-С). *Современные технологии в медицине*. 2013; 5 (2): 47–52.
17. Brannan JD, Kippelen P. Bronchial Provocation Testing for the Identification of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2020; 8 (7): 2156–2164.
18. Sattar Y, Chhabra L. *Electrocardiogram*. Stat Pearls. Treasure Island (FL), 2020.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal*. 2005; 26 (2): 319–338.
20. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2018; 28 (1): 31.
21. Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Калинин Л.А., Абдулатипова И.В., Осокина Г.Г., Деев А.Д., и др. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации». *Кардиология*. 2009; 49 (10): 47–54.
22. Макаров Л.М., Коломятова В.Н., Киселева И.И., Федина И.И., Беспорточный Д.А., Дмитриева А.В., Зокиров Н.З. Нормативные параметры ЭКГ у детей. М.: ИД «МЕД-ПРАКТИКА-М», 2018.
23. Pellegrino R, Vlegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European Respiratory Journal*. 2005; 26 (5): 948–968.
24. Caglar IM, Dasli T, Turhan Caglar FN, Teber MK, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 101 (8): 599–606.
25. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: implications for cardiac pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27 (4): 507–525. Epub 2004/04/14. doi:10.1111/j.1540-8159.2004.00473.x.
26. Duzen IV, Yavuz F, Vurushan E, Saracoglu E, Poyraz F, Goksuluk H, et al. Leukocyte TRP channel gene expressions in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 9272.
27. Yucler O, Yildiz M, Altinkaynak S, Sayan A. P-wave dispersion and P-wave duration in children with stable asthma bronchiale. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2009; 9 (2): 118–122.
28. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8 (7): 514–522.
29. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial fibrillation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003; 82 (1–3): 151–162.
30. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Неудахин Е.В. Легочная гипертензия и легочное сердце. *Детская пульмонология: национальное руководство*. В.М. Блохин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 681–711.
31. A. Ahonen, A. R. Sovijarvi and L. Karhumaki: ECG changes in exercise-induced asthma. *Respiration*. 1982; 43 (3): 186–193.

К.Е. Белозеров<sup>1</sup>, А.Д. Купреева<sup>1</sup>, И.С. Аврусин<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, Т.Л. Корнишина<sup>1</sup>,  
Е.А. Исупова<sup>1</sup>, Л.С. Снегирева<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, Д.А. Малекон<sup>1</sup>, А.В. Поздняков<sup>1</sup>,  
В.Г. Часнык<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1,2</sup>

## ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, СВЯЗАННЫМ С SARS-CoV-2: ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, <sup>2</sup>НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, РФ



Мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, ассоциированный с SARS-CoV-2 (МВС-Д), – это новый вызов для педиатров всего мира. Ежедневно обновляются научные данные и разрабатываются схемы лечения пациентов. Вовлечение сердца в воспалительный процесс осложняет течение заболевания и дальнейшую реабилитацию. В статье описаны 12 пациентов с поражением сердца в структуре МВС-Д, которым проводили лабораторные тесты и инструментальные исследования, в том числе магнитно-резонансная томография сердца, а также представлены подробные описания трех клинических наблюдений и обзор данных литературы.

**Ключевые слова:** мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19, тоцилизумаб, кардит, миокардит, дети.

**Цит.:** К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, И.С. Аврусин, В.В. Масалова, Т.Л. Корнишина, Е.А. Исупова, Л.С. Снегирева, О.В. Калашникова, Д.А. Малекон, А.В. Поздняков, В.Г. Часнык, М.М. Костик. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2: описание серии клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 35–45.

К.Е. Belozеров<sup>1</sup>, А.Д. Kupreeva<sup>1</sup>, I.S. Avrusin<sup>1</sup>, V.V. Masalova<sup>1</sup>, T.L. Kornishina<sup>1</sup>,  
Е.А. Isupova<sup>1</sup>, L.S. Snegireva<sup>1</sup>, O.V. Kalashnikova<sup>1</sup>, D.A. Malekov<sup>1</sup>, A.V. Pozdnyakov<sup>1</sup>,  
V.G. Chasnyk<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1,2</sup>

## HEART INJURY IN PATIENTS WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2: A DESCRIPTION OF A SERIES OF CLINICAL CASES

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University,  
<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents associated with SARS-CoV-2 (MBS-D) is a new challenge for pediatricians around the world. Scientific data is updated daily and patient treatment regimens are developed. The involvement of the heart in the inflammatory process complicates the course of the disease and further rehabilitation of patients. The article describes 12 patients with heart disease in the structure of MVS-D, who underwent laboratory tests and instrumental studies, including MRI of the heart, and also provides detailed descriptions of three clinical cases and a review of literature data.

**Keywords:** multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, tocilizumab, carditis, myocarditis, children.

**For citation:** K.E. Belozеров, A.D. Kupreeva, I.S. Avrusin, V.V. Masalova, T.L. Kornishina, E.A. Isupova, L.S. Snegireva, O.V. Kalashnikova, D.A. Malekov, A.V. Pozdnyakov, V.G. Chasnyk, M.M. Kostik. Heart injury in patients with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2: a description of a series of clinical cases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 35–45.

### Контактная информация:

**Белозеров Константин Евгеньевич** – клинический ординатор каф. госпитальной педиатрии СПбГПМУ  
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
Тел.: (911) 754-38-57  
biancolago@bk.ru  
Статья поступила 22.07.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

**Konstantin Evgenievich Belozеров** – clinical resident, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Address: 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 2194100, Russia  
Phone: (911) 754-38-57  
biancolago@bk.ru  
Received on Jul. 22, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д), связанный с COVID-19 (код по МКБ 10 U10.9), – это системный воспалительный процесс с полиорганным поражением, ассоциированный с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции эта патология становится все более актуальной в педиатрической практике.

Патофизиологической основой для мультисистемного воспаления в ответ на воздействие SARS-CoV-2 может служить гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-18; активация молекул миелоидного и лимфоцитарного хемотаксиса (CCL3, CCL4 и CCL11); нарушение факторов местного иммунитета на слизистых оболочках (ИЛ-17A, CCL20, CCL28), а также гиперэкспрессия ICAM-1 (inter cellular adhesion molecule 1) и Fc- $\gamma$  рецептора 1 на мембране нейтрофилов и макрофагов [1]. Предполагается, что специфический S (spike)-белок SARS-CoV-2, обладающий свойствами, схожими с бактериальными суперантигенами (эндотоксином В стафилококка), способен вызвать пролиферацию Т-клеток, индуцируя цитокиновый шторм [2–5]. Иммунологически воспалительная реакция при МВС-Д имеет несколько общих черт с болезнью Кавасаки, однако кардинально отличается от этого состояния в отношении субпопуляций Т-клеток, ИЛ-17A и биомаркеров, связанных с повреждением коронарных артерий [6, 7]. По результатам британского обзора детей с признаками МВС-Д (n=791) выявлено, что в большинстве случаев, когда было проведено кардиологическое обследование, поражение сердца было очевидным. Так, у 82% обследованных (212/259) зафиксирована тахикардия, а у 61% (255/420) – гипотензия, медикаментозная поддержка, в том числе инотропная, требовалась в 77% случаев (531/688) [8]. Увеличенные значения тропонина отмечены у 68% (308/454), а повышенный уровень натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide – NT-proBNP) – у 77% пациентов (378/490); у 59% (369/628) при эхокардиографическом исследовании фиксировались изменения, в частности коронарные аневризмы и выпот в перикарде [8].

Целью нашего исследования было описать случаи поражения сердечно-сосудистой системы в структуре МВС-Д и выполнить обзор данных литературы.

#### Материалы и методы исследования

Диагноз МВС-Д был установлен у всех включенных в исследование пациентов согласно критериям ВОЗ и/или Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [9, 10]. Включали пациентов с МВС-Д, у которых диагностировалось поражение миокарда на основании изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) или лабораторных признаков вовлечения миокарда в процесс.

#### Результаты

В исследование включены 12 пациентов (8 мальчиков – 67% и 4 девочки – 33%). Среднее время от момента заболевания до перевода в отделение анестезиологии и реанимации составило 7 дней, а до момента стабилизации и перевода в педиатрическое отделение – 9 дней.

#### Клинические проявления

У наблюдаемых пациентов МВС-Д, как правило, дебютировал с общих симптомов интоксикации, таких как слабость, утомляемость, учащенное сердцебиение, одышка и повышение температуры тела до субфебрильных значений. Далее развитие болезни сопровождалось усилением лихорадки до фебрильных и пиретических цифр (n=12; 100%), возникновением экзантемы, в частности диффузной эритемы, разлитых пятнистых, мелкоочечных или полиморфных элементов сыпи (n=11; 92%). Больные жаловались на боли в животе, грудной клетке, мышцах и суставах. Четверо пациентов (33%) госпитализированы в инфекционное отделение с направительным диагнозом «Псевдотуберкулез? Иерсиниоз?», один ребенок по поводу абдоминального синдрома был госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит, еще один поступил в стационар с подозрением на острый коронарный синдром. В динамике у пациентов отмечались распространение кожного синдрома, сохранение лихорадки и появление отеков верхних и нижних конечностей у семи детей. Регистрировались диспептические явления – тошнота, рвота и жидкий стул без патологических примесей (n=11; 92%). Один пациент (8%) предъявлял жалобы на сильные боли за грудиной. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) установлены явления склерита у каждого больного (100%), хейлита у 7 пациентов (58%); фиксировались лимфаденопатия и гепатоспленомегалия у 58% пациентов (n=7); у одного пациента прослеживалась тенденция к гипотермии (8%), а признаки плеврита описаны в 50% случаях (n=6). При дальнейшем наблюдении отмечены признаки дыхательных нарушений – одышка, тахипноэ, признаки гипоксии, снижение сатурации и цианоз (n=9; 75%), а также поражение ЦНС, в частности головная боль, тошнота, гиперестезия кожных покровов, явления менингизма (n=8; 67%) (головная боль, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского и др.). Двум пациентам (17%) по результатам клинико-лабораторных обследований и данных исследования спинномозговой жидкости диагностировали менингит (n=1; 8%) и менигоэнцефалит (n=1; 8%). За время нахождения в ОРИТ среди характерных клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы отмечались приглушенность сердечных тонов, отечный синдром, снижение артериального давления (АД), тахикардия, ригидный ритм, одышка, болевой корональный синдром. При переводе в педиатрическое отделение каждый

ребенок был ослаблен, астенизирован, сохранялись остаточные клинические явления сердечно-сосудистой недостаточности (головокружение при вертикализации тела, пастозность конечностей). Аускультативно отмечались сохранение приглушения тонов сердца (n=5), систолический шум по левому краю грудины, не изменяющийся при перемене положения тела (n=1), и усиление третьего тона с формированием «ритма галопа» (n=1). Также наблюдались шелушения ладоней и стоп, остаточные явления хейлита, склерита и сыпи. По совокупности клинико-инструментальных и лабораторных данных были диагностированы такие поражения, как миокардит (n=11; 92%), аритмии сердца (n=9; 75%), перикардит (n=4; 33%) и кардиогенный шок (n=6; 50%).

#### Лабораторные особенности

В клиническом анализе крови у пациентов были следующие изменения: анемия (n=10; 83%), минимально до 78 г/л; тромбоцитопения (n=5; 42%), минимально до  $21 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз (n=5; 42%), максимально до  $568 \times 10^9$ /л; лейкоцитоз (n=6; 50%), максимально до  $38,9 \times 10^9$ /л, относительная и абсолютная лимфопения (n=6; 50%) (из них с нормальным или незначительно увеличенным уровнем лейкоцитов было 3 пациента – 3/6; 50%), увеличение СОЭ (n=7; 58%), максимальные значения 79 мм/ч (норма от 2 до 20 мм/ч). По результатам биохимических исследований отмечались: увеличение С-реактивного белка (СРБ) (n=11; 92%), максимально до 334,9 мг/л (норма менее 5 мг/л), диспротеинемия (n=12; 100%), гиперферментемия, в частности повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 216 ЕД/л и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 192,3 ЕД/л (n=7; 58%), увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 966,9 ЕД/л (n=11; 92%) и гиперферритинемия (100%), максимально до 5703,5 мкг/л. Высокий

уровень маркеров повреждения миокарда, а именно тропонина Hs, был зарегистрирован в 50% случаях (n=6), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) – в одном случае (8%).

Детальные значения лабораторных параметров представлены в табл. 1.

При исследовании аутоантител (n=8) установлено, что повышение антимиеокардиальных антител с миофибриллярным типом свечения было у 1/8 (13%); положительные антитела к протеиназе-3, к эластазе, лактоферрину – у 1/8 (13%); увеличение титров антиядерного фактора – у 1/8 (13%). Уровень ИЛ-6 был измерен у одного пациента в ОРИТ – 611,7 пг/мл (норма <7,0 пг/мл).

#### Инструментальные данные

##### А. ЭКГ

По данным ЭКГ у всех пациентов были нарушения ритма сердца и проводимости, в частности желудочковая экстрасистолия (n=2; 17%), эктопический предсердный ритм (n=2; 17%), Атриовентрикулярная (АВ)-блокада I степени (n=2; 17%), полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) (n=2; 17%), удлинение интервала QT (n=2%; 17%), нарушение процессов реполяризации (n=7; 58,3%) и депрессия сегмента ST (n=1; 8%).

##### Б. ЭхоКГ

Эхокардиографические параметры были отклонены у каждого пациента. Наиболее важные из них – снижение глобальной сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) (n=7; 58%), диастолическая дисфункция I-го типа (n=3; 25%), симметричное утолщение стенок миокарда (n=2; 17%), митральная регургитация (n=2; 17%), трикуспидальная регургитация (n=4; 33%), свободная жидкость в полости перикарда (n=2; 17%). Подробная характеристика ЭКГ и ЭхоКГ изменений представлена в табл. 2.

Таблица 1

Лабораторные изменения у пациентов с МВС-Д

№ пациента	Возраст, годы	Тропонин, тах, пг/мл	КФК-МВ, тах, пг/мл	СРБ, тах, мг/л	Ферритин, тах, мкг/л	СОЭ, тах, мм/ч	Гемоглобин, min, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л*	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л*
1	8	506,9	9,6	284,4	1696,5	40	108	15,5	70
2	5	65,2	1,4	190,8	5703,5	9	78	16,1	21
3	14	4,3	0,5	66,1	417,5	20	129	15,5	467
4	16	3,1	0,3	12,5	137,2	45	115	9	537
5	9	116,2	нд	223	265	8	86	12	138
6	9	215,6	нд	238	330,2	79	94	20,2	234
7	8	860,8	11,5	286	456,8	8	78	30,3	82
8	10	0,2	нд	нд	128,5	4	124	5,7	514
9	11	135,4	0,5	287,4	1666,9	48	107	18,5	128
10	11	4,5	1,8	283,5	494,0	6	111	12	188
11	16	нд	0,5	96	649	50	103	28	581
12	2	5,3	0,7	26,40	301,4	50	83	38,9	568
Медиана (25–75%)		116,2 (3; 861)	0,7 (0,3; 11,5)	223 (13; 287)	494 (265; 5704)	30 (4; 79)	105 (78; 129)	15,8 (5,7; 39)	211 (21; 581)
Норма		0–17,5	0,0–3,4	0–5	15–120	0–20	110–160	4–9	150–350

\*В дебюте заболевания; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, нд – нет данных, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

В. МСКТ органов грудной клетки в ангиорежиме

По данным МСКТ органов грудной клетки (n=5; 42%) описаны следующие изменения: гидроперикард (n=2/5; 40%), признаки кистовидного образования вдоль правых камер сердца, жиросодержащее образование на уровне желудочко-предсердного перехода справа (n=1/5; 20%), (рис. 1). Со стороны легких – ателектазы (n=3/5; 60%), округлые очаги уплотнения легочной ткани (n=1/5; 20%), гидроторакс (n=2/5; 40%).

Г. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

МРТ сердца выполнена 6 пациентам (50%); из них 5 детям – спустя месяц от дебюта болезни, а 6-й пациентке – спустя 4 месяца. Среди пациентов, кому МРТ была выполнена в дебюте (n=5; 42%), выявлены признаки текущего миокардита (удлинение T1 времени релаксации с нативным T1-картированием миокарда) (n=2/5; 40%); увеличение объема внеклеточного пространства (n=1/5; 20%); жидкость в полости перикарда (n=1/5; 20%); выраженная аритмия и утолщение

Таблица 2

Инструментальные изменения у пациентов с МВС-Д

№ пациента	ЭКГ	ЭхоКГ
1	Синусовая тахикардия, снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях, изменения морфологии QRS с уширением комплекса; нарушение процессов реполяризации; локальные нарушения внутрижелудочковой проводимости по нижней стенке ЛЖ	Снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, регургитация на МК до 2-й степени, ФВ 41%
2	Предсердный эктопический ритм с участками миграции наджелудочкового водителя ритма; АВ-проведение на верхней границе нормы; метаболические изменения с нарушением процессов реполяризации в области верхушки ЛЖ	Без особенностей, ФВ 62%
3	Полная блокада ПНПГ, нарушение процессов реполяризации по передне-боковой и нижней стенке ЛЖ	Гипокинезия средней трети стенки ПЖ, гемодинамически не значимый гидроперикард, ФВ 65%
4	Синусовая брадиаритмия; отклонение ЭОС влево, блокада ПНПГ, одиночные наджелудочковые экстрасистолы	Аневризма МПП с точечным дефектом, ФВ 60%
5	Синусовая тахикардия; горизонтальное положение ЭОС; электролитные изменения процессов реполяризации, АВ-блокада 1-й степени, однократный эпизод АВ-блокада 2-й степени Мобитц 2	Гипокинезия базального и перегородочного сегментов МЖП, снижение глобальной сократительной способности и дилатация ЛЖ, ФВ 67%
6	Синусовая брадиаритмия, нарушения процессов реполяризации	Гипокинезия базальных сегментов МЖП; симметричное утолщение стенок миокарда без обструкции выводного тракта ЛЖ; систолическая функция ЛЖ снижена, диастолическая дисфункция 1-го типа, ФВ 39%
7	Удлинение интервала QT; желудочковая экстрасистолия; депрессия сегмента ST по нижне-боковой стенке миокарда ЛЖ	Без особенностей, ФВ 55%
8	Синусовая брадиаритмия, эпизоды транзитной АВ-блокады 1-й степени	Регургитация 1-й степени на ТК и ПК, ФВ 55%
9	Внутрижелудочковая блокада по нижней стенке ЛЖ, удлинение QT, метаболические изменения	Снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, ФВ 34%
10	Миграция наджелудочкового водителя ритма, удлинение QT; эктопический предсердный ритм	Систолическая функция миокарда ЛЖ умеренно снижена, диастолическая дисфункция 1-й степени; симметричное утолщение стенок миокарда без обструкции выводного тракта ЛЖ, ФВ 54%
11	Метаболические нарушения процессов реполяризации, удлинение интервала QT; нарушение процессов реполяризации в нижне-боковой стенке и верхушке ЛЖ	Легочная регургитация 1-й степени; признаки диастолической дисфункции 1-го типа, ФВ 60%
12	Умеренные диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ	В области крепления задней створки ТК, фиброзного кольца, ПП гиперэхогенное образование округлой формы; признаки гидроперикарда без нарушения гемодинамики, ФВ 65%

ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, МК – митральный клапан, МПП – межпредсердная перегородка, ПЖ – правый желудочек, ПК – пульмональный клапан, ПКА – правая коронарная артерия, ПНПГ – правая ножка пучка Гиса, ТК – трехстворчатый клапан, ФВ – фракция выброса, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭОС – электрическая ось сердца, ЭПС – электрическая позиция сердца, ЭхоКГ – эхокардиография



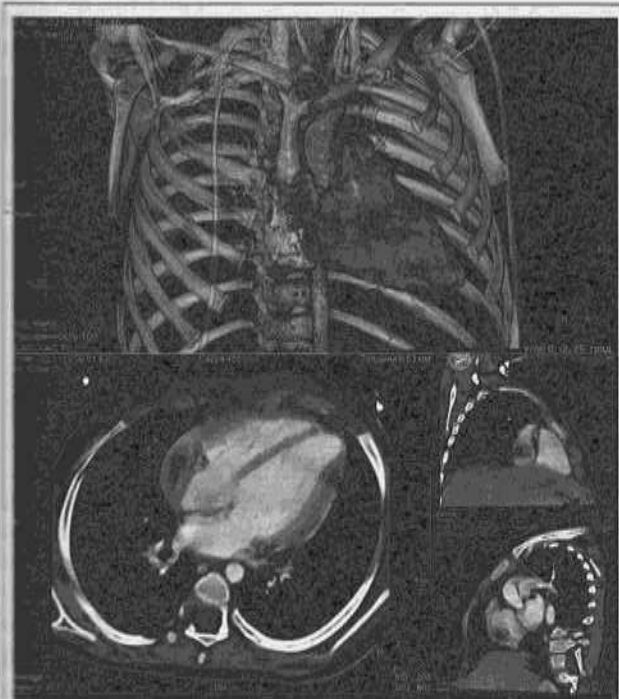


Рис. 1. МСКТ области груди у пациентки Г.: признаки кистовидного образования вдоль правых камер сердца, жиросодержащее образование на уровне желудочко-предсердного перехода справа.

стенок межжелудочковой перегородки ( $n=1/5$ ; 20%); пограничное значение фракции выброса (ФВ) правого желудочка ( $n=1/5$ ; 20%). У шестой пациентки спустя 4 месяца от дебюта описаны признаки воспаления в задней стенке миокарда, глобальная систолическая функция желудочков сохранена, признаков повреждения или фиброза миокарда по ишемическому и неишемическому типу не выявлено.

#### Лечение

Наблюдаемые нами пациенты получали дезагрегантную, антикоагулянтную, антибактериальную, кортикостероидную и иммунологическую терапию (табл. 3). На этапе ОРИТ одному пациенту (8%) потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), двум (17%) назначена вазопрессорная терапия (норадреналин) и трем – инотропная (25%) поддержка (допамин). В качестве дезагрегантов использовали препараты ацетилсалициловой кислоты в дозах 3–5 мг/кг в сутки, а для антикоагулянтной терапии – низкомолекулярные гепарины в возрастных дозах. Иммуномодулирующую терапию назначали пациентам с малым эффектом от введения глюкокортикостероидов (ГКС) или в связи с тяжестью общего состояния. Использовали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) 1 г/кг ( $n=5$ ; 42%) и ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в виде однократной инфузии ( $n=2$ ; 17%). Терапия низкомолекулярными гепаринами продолжалась до нормализации уровня D-димера под контролем параметров коагулограммы.

#### Исходы

Продолжительность пребывания в стационаре составила от 17 до 41 дня, в среднем 28 дней; из них в ОРИТ дети находились от 3 до 22 суток,

в среднем 9 дней (32% от времени госпитализации). Все пациенты были выписаны с рекомендациями диспансерного наблюдения кардиологом, ревматологом и специалистами в зависимости от пораженных органов и систем (неврологом, гематологом, пульмонологом). Пациентам с тромбоцитозом был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты, продолжительность которого зависела в том числе и от наличия ЭхоКГ-признаков поражения коронарных артерий.

#### Клинические наблюдения

**Пациент 1** (мальчик, 8 лет) в ноябре 2020 г. находился на карантине по контакту с COVID-19. В начале декабря 2020 г. почувствовал слабость и утомляемость. В конце декабря 2020 г. у пациента отмечалось появление лихорадки (до 40° С), мелкоочечной сыпи на голенях, неяркой гиперемии конъюнктив, явления хейлита. С диагнозом «Псевдотуберкулез?» ребенок госпитализирован в инфекционное отделение СПбГПМУ. На следующий день в тяжелом состоянии переведен в ОРИТ. Выполнена МСКТ органов грудной клетки: признаки двусторонних изменений в виде участков уплотнения легочной ткани, скопления жидкости на уровне дорзальных реберно-диафрагмальных синусов с обеих сторон. Лабораторно: увеличение СРБ до 284,4 мг/л (норма до 5,80 мг/л), ферритина до 1696,5 мкг/л (норма до 120 мкг/л), повышение D-димера в 16 раз, гиперферментемия: АСТ – в 3 раза (верхняя граница нормы, ВГН, – 37,00 ЕД/л), АЛТ – в 2,5 раза (ВГН 42,00 ЕД/л), ЛДГ – в 3 раза (ВГН 450,00 ЕД/л) и увеличение тропонина I до 506,9 пг/мл (норма до 17,5 пг/мл). При ЭхоКГ признаки снижения глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ до 41%, митральная регургитация 2-й степени; на ЭКГ – снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях. Антитела к SARS-CoV-2 IgG: титр 7,03 ( $\geq 1,4$  – положительный). Установлен диагноз МВС-Д, кардит в структуре основного заболевания. Назначено лечение: дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в 3 приема внутривенно, иммунотерапия (ВВИГ), антикоагулянтная терапия. На следующий день – нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности: интубирован, седатирован, переведен на ИВЛ. Назначена высокодозная кортикостероидная терапия из расчета 30 мг/кг/сутки, разделенная на 4 введения. Через 4 дня экстубирован. ФВ по ЭхоКГ восстановилась на 10-е сутки до 70%, ЭКГ – нарушение процессов реполяризации по нижней стенке ЛЖ. Переведен на пероральный прием ГКС с последующим снижением дозы до полной отмены в течение 1 месяца. Спустя 20 дней от дебюта МВС-Д впервые исследован уровень NT-proBNP: 55 пг/мл (норма). По данным динамической ЭхоКГ-признаков кардита не отмечено. После стабилизации общего состояния пациента (на 27-й день) проведена МРТ сердца с контрастным усилением. Выявлены признаки удлинения T1 времени релаксации при нативном T1-картировании миокарда, что может быть проявлением текущего миокардита. Признаков повреждения или фиброза миокарда по ишемическому или неишемическому типу на изображениях позднего контрастирования не выявлено. Глобальная систолическая функция желудочков сохранена (рис. 2). Незначительное количество

## Терапия и исходы у детей с МВС-Д

№ пациента	ОРИТ	ГКС ВД	ВВИГ	ГИБТ	Восстановление по данным ЭКГ и ЭхоКГ, дни
1	+	+	+	-	11
2	+	+	+	+	9
3*	+	+	-	-	16
4	-	-	-	-	13
5	+	+	+	-	8
6	+	+	-	-	4
7	+	+	-	-	6
8	+	+	-	-	13
9	+	+	-	-	8
10	+	+	-	-	5
11	+	+	+	+	22
12	+	+	+	-	5

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, ГКС ВД – глюкокортикостероиды в высоких дозах, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография.

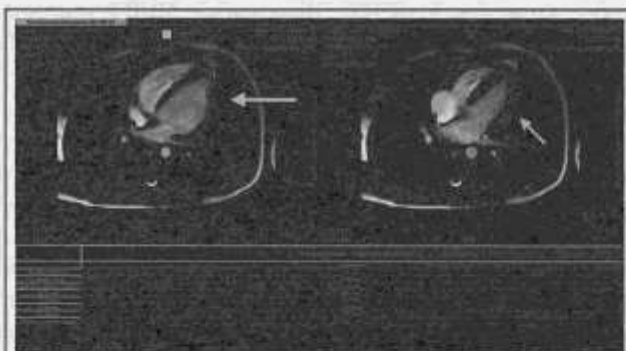


Рис. 2. МРТ сердца пациента № 1: оценка ФВ ЛЖ.



Рис. 3. Сыпь на неизменном фоне кожи туловища, конечностей у пациента № 2.

жидкости в полости перикарда. Данный пример указывает на диссоциацию данных ЭхоКГ и МРТ, а именно наличие МР-признаков кардита при отсутствии клинических и ЭхоКГ-признаков.

**Пациент 2** (мальчик, 5 лет) заболел 30.01.2021 остро с повышением температуры тела до 40° С, экзантемой по типу перчаток и носков, жидким стулом. Контакт с больными COVID-19 отрицает. Госпитализирован в инфекционное отделение СПбГПМУ на 3-и сутки заболевания с диагнозом «Псевдотуберкулез?». При осмотре на неизменном

фоне кожи лица, туловища, конечностей – розовая мелкая пятнисто-папулезная сыпь, сгущающаяся за ушными раковинами, в подмышечных областях, паховой области, вокруг коленных суставов, на кистях и стопах. Отечность и гиперемия кистей и стоп, в динамике нарастали. Склерит. Шейная лимфаденопатия. Слизистые оболочки полости рта без энантемы, в ротоглотке умеренная, разлитая гиперемия. ЧД 23 в мин, сатурация 97%. Дыхание жесткое. Тоны сердца: ясные, ритмичные, ЧСС 120 в мин. Гепатомегалия +2,0 см. В анализах крови: тромбоцитопения (до  $79 \times 10^9$ /л), повышение КФК до 3238 ЕД/л (норма до 168 ЕД/л), ЛДГ до 510 ЕД/л (норма до 220 ЕД/л), ферритина до 3415,3 мкг/л (норма до 120 мкг/л), диспротеинемия, гиперферментемия (АСТ 6,5 ВГН, АЛТ 2 ВГН, ЛДГ 5 ВГН), повышение СРБ до 129,6 мг/л (норма до 5 мг/л). Ухудшение 2.02.2021: снижение АД до 77/45 мм рт. ст., появление менингеальных знаков. Ребенок переведен в ОРИТ, выполнена люмбальная пункция – белок 0,3 г/л, глюкоза 2,9 ммоль/л, цитоз 21/3: нейтрофилы 14, лимфоциты 1, макрофаги 6. Сохранялась сыпь на теле (рис. 3).

На фоне антибактериальной терапии азитромицином отмечалась брадикардия до 62 ударов в минуту, феномен удлиненного интервала QT в пределах +10% от ВГН. Выявлены положительные антитела класса IgG к SARS-CoV-2, диагностирован МВС-Д. Начата пульс терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг внутривенно в 4 приема. В динамике нарастание отеочного синдрома, тромбоцитопения, снижение фибриногена до 0,5 г/л (норма 2–4 г/л). Выявлено повышение ИЛ-6 до 611,7 пг/мл (норма <7,0 пг/мл). Введен блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг с последующим введением ВВИГ в дозе 1 г/кг. На фоне иммунобиологической терапии купирована лихорадка, отмечена тенденция к нормализации лабораторных показателей. Через 8 дней ребенок переведен в педиатрическое отделение. Кожные покровы с отцветающей петехиальной сыпью на туловище и конечностях, пастозность век, кистей и стоп, хейлит, склерит. Через 10

дней от предыдущего измерения уровня ИЛ-6 равны 43,2 пг/мл. Проведена МСКТ органов грудной полости – признаки субсегментарных ателектазов справа и слева, гидроторакс с обеих сторон, гидроперикард. На 10-й день болезни лабораторные показатели нормализовались. К концу госпитализации отмечено появление на стопах и ладонях крупнопластинчатого шелушения. Значимое улучшение процессов реполяризации и нормализация сердечного ритма достигнуты к 20-му дню от дебюта МВС-Д.

**Пациент 3** (мальчик, 14 лет) болен с 21.12.2020 г., когда появились лихорадка до 40° С, однократное рвота желудочным содержимым, жидкий стул. С 26.12.2020 г. стал жаловаться на давящие боли за грудиной. По данным ЭКГ заподозрен острый коронарный синдром, ребенок госпитализирован по месту жительства. Лабораторно выявлены лейкоцитоз  $10,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 46 мм/ч, СРБ 255 мг/л (норма до 5 мг/л), повышение уровня тропонина до 122,0 пг/мл (норма до 17,5 пг/мл), ферритин 417 мкг/л (норма до 120 мкг/л), D-димер увеличен в 3 раза. По данным МСКТ грудной клетки от 26.12.2020 г. без патологии. Проведен экспресс-тест на антитела к SARS-CoV-2, результат положительный. По месту жительства начата терапия ГКС. С подозрением на МВС-Д переведен в СПбГПМУ. Клинически обращало на себя внимание приглушение сердечных тонов. По данным клинического анализа крови лейкоцитоз до  $15,2 \times 10^9$ /л, лимфопения до  $1,30 \times 10^9$ /л, СОЭ до 36 мм/ч; в биохимических тестах – СРБ до 66,10 мг/л (норма до 5 мг/л), АЛТ до 131,00 ЕД/л (норма до 55 ЕД/л), ЛДГ 282 ЕД/л (норма 125–220 ЕД/л). ЭКГ: полная блокада ПНПГ с нарушением процессов реполяризации по нижней боковой стенке и в области верхушки ЛЖ. На рентгенограммах органов грудной полости легочный рисунок сгущен, усилен с обеих сторон за счет выраженных перибронхиальных и периваскулярных изменений. В базальных отделах с обеих сторон определялись интерстициальные изменения. Корни легких реактивны. По данным ЭхоКГ выявлены гипокинезия средней трети правого желудочка, гидроперикард. УЗ-признаков изменений коронарных артерий нет. Получал антикоагулянтную и кортикостероидную терапию. Проведена МСКТ-ангиография с визуализацией коронарных артерий, по результатам которой изменений коронарных артерий не выявлено. Учитывая воспалительную активность, изменения на ЭКГ, увеличение уровня лабораторных маркеров повреждения миокарда и УЗ-признаки гипокинезии средней трети передней стенки правого желудочка, гидроперикард, а также положительные серологические тесты на SARS-CoV-2, установлен диагноз миокардита в структуре МВС-Д. На фоне лечения отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: лихорадка купирована, снижены уровни воспалительных маркеров в крови. По данным ЭКГ сохранялись полная блокада ПНПГ, нарушение процессов реполяризации по передне-боковой и нижней стенке ЛЖ, по данным ЭхоКГ – нормализация показателей. По данным суточного мониторинга ЭКГ, на протяжении всей записи регистрировался синусовый ритм с полной блокадой ПНПГ со сред-

ней ЧСС 96 уд/мин. Регистрировалось удлинение скорректированного QT интервала за счет полной блокады ПНПГ, скорректированный модифицированный QT (QTcm) по формуле Bazett в пределах нормальных значений. Нарушений атриовентрикулярного проведения не зарегистрировано. С улучшением выписан под амбулаторное наблюдение. Клиническое наблюдение 3 показывает возможность дебюта миокардита под маской острого коронарного синдрома, требующего дальнейшей дифференциальной диагностики двух этих состояний.

### Обсуждение

Кардиомиоциты в настоящее время рассматриваются как одна из возможных мишеней для вируса SARS-CoV-2. Есть разные данные о тропности коронавируса к миокарду. Так, при исследовании образцов миокарда 5 пациентов, умерших от COVID-19, не было обнаружено РНК вируса или лимфоцитарной инфильтрации, характерной для кардиотропных вирусных агентов, однако отмечалось увеличенное количество макрофагов [11]. В то же время в исследовании, в котором проводилась эндокардиальная биопсия, описаны слабовыраженное интерстициальное и эндокардиальное воспаление, вакуолизованные CD68+ макрофаги, а при ультраструктурном исследовании обнаружены одиночные или небольшие группы вирусных частиц с морфологией, характерной для коронавируса (плотная круглая вирусная оболочка и электронно-плотные шиповидные структуры на их поверхности, размером от 70 до 120 нм) [12]. Предполагается, что SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), представленными в легких, сердце, сосудах, почках, мозге и кишечнике. Помимо роли в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, этот фермент участвует в деградации других пептидов, в частности апелина, который осуществляет кардиопротективную функцию, и брадикининов, способствующих воспалению [11]. В острой фазе COVID-19 повышаются уровни провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, факторов некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и  $\beta$ . При летальном исходе увеличивались уровни ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$  и хемокинов CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10, что может быть предиктором тяжести течения инфекции [13]. Предполагается, что, помимо ФНО- $\alpha$ , вирус SARS активизирует передачу сигналов TGF- $\beta$ , что активизирует процесс фиброобразования легочной ткани, вероятно, такой же путь развития и интерстициального фиброза в миокарде [14]. Также предполагается, что гиперпродукция интерферонов и усиленный цитокиновый ответ хелперных Т-клеток 1-го и 2-го типов способствуют дисфункции миокарда [14, 15]. Вероятно, вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к рецептору В-клеток, экспрессирующим на своей поверхности рецептор CD20 и обычно располагающихся в лимфатических узлах средостения и желудоч-

но-кишечного тракта [16]. Имеются данные об обнаружении широкого спектра аутоантител, связывающихся с эндотелиальными, интерстициальными и иммунокомпетентными клетками, а также иммунными комплексами, состоящими из антител к S-протеину и самого белка, вызывающих активацию макрофагов [6, 7].

ВОЗ и Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) предложили критерии для диагностики МВС-Д [9, 10]. При дифференциальной диагностике необходимо исключить заболевания, в частности системный вариант ювенильного идиопатического артрита, синдром активации макрофагов и болезнь Кавасаки. Есть мнение о возможной инфекционной природе возникновения МВС-Д, ассоциированной с персистенцией вируса в желудочно-кишечном тракте, что связано с высокой аффинностью энтероцитов к SARS-CoV-2, а у некоторых пациентов с МВС-Д был обнаружен мезаденит [17].

В настоящее время большинство исследователей считают, что от момента подтвержденной новой коронавирусной инфекции (или контакта с больным) до развития МВС-Д проходит в среднем 3–4 недели [17–19]. Американские коллеги описывают, что у 5 из 68 (7,3%) умерших от COVID-19 пациентов причиной смерти стали поражение миокарда и недостаточность кровообращения [14]. Отмечается, что пациенты с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой системы имеют более высокий риск смерти [16]. Интервал от дебюта мультисистемного воспаления до вовлечения миокарда в процесс составил в среднем 6 дней [18]. Сообщается, что 67% тяжелобольных людей с COVID-19 нуждались в вазопрессорной терапии, а у 33% развивалась кардиомиопатия [20].

Для диагностики воспалительных изменений миокарда используют различные неинвазивные инструментальные тесты, среди самых распространенных и доступных выделяют ЭКГ и ЭхоЭКГ, однако их чувствительность явно ниже по сравнению с МРТ сердца, и есть опасность неверифицировать поражение миокарда у пациентов без явного поражения сердца. Для детальной диагностики вовлечения сердечной мышцы и коронарных сосудов в мультисистемный воспалительный процесс возможно проведение МСКТ сердца с ангиографией, сцинтиграфии миокарда или МРТ сердца. Учитывая оправданное стремление педиатров снизить лучевую нагрузку и улучшить качество диагностирования морфологических изменений миокарда в детской практике, целесообразно применение МРТ сердца с внутривенным контрастированием и кардиосинхронизацией. Согласно временным рекомендациям Американской ассоциации ревматологов МРТ сердца необходимо проводить спустя 2–6 месяцев от дебюта МВС-Д [9].

Необходимо учитывать, что препараты, используемые при лечении МВС-Д, в частности ГКС, могут иметь нежелательные влияния на

сердечно-сосудистую систему. Так, метилпреднизолон изменяет фармакокинетику антикоагулянтов, увеличивает риск развития тромбозов, аритмий и артериальной гипертензии, а также способствует изменению электролитного гомеостаза и возникновению отеков [21]. Среди побочных явлений использования моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 чаще регистрировали артериальную гипертензию, лейко/нейтропению, повышение уровней печеночных ферментов и риски инфекционных осложнений [21].

Есть данные об успешном применении иммунобиологических препаратов у пациентов с неинфекционным поражением сердца. Так, в серии исследований, где пациентам с дилатационной кардиомиопатией проводили эндокардиальную биопсию (ЭМБ), показаны преобладание CD20+ клеточных инфильтратов (>7 клеток/мм<sup>2</sup>) и отсутствие признаков вирусной инфекции [22, 23]. Это послужило патогенетическим обоснованием применения блокатора CD20-лимфоцитов ритуксимаба. Два пациента с более коротким анамнезом заболевания дали наилучший ответ, в то время как у пациента с большим стажем болезни ответ был менее убедительным [22]. Самое высокое количество CD20+ лимфоцитов описано в исходной ЭМБ у пациентов с меньшим стажем болезни и, напротив, менее выраженная инфильтрация CD20+ у пациентов с более длительным анамнезом [22]. Известно, что ГКС неэффективно блокируют CD20+ лимфоциты [24]. По данным ЭМБ у 63% пациентов, резистентных к ГКС, сохраняется инфильтрация CD20+ лимфоцитами. При отсутствии персистенции кардиотропных вирусов ритуксимаб может значительно снизить признаки и симптомы сердечной недостаточности [24]. Также имеются данные о применении ритуксимаба при лечении гигантоклеточного миокардита, возникшего повторно у пациентки с уже трансплантированным сердцем, а по результатам контрольной ЭМБ подтверждено полное исчезновение воспаления [25].

У пациентов с текущим COVID-19 на развитие поражения миокарда указывают повышенный уровень тропонина-I и данные инструментальной диагностики. Результаты биопсии сердца описывают интерстициальную инфильтрацию миокарда мононуклеарными клетками и лимфоцитарную инфильтрацию с доказательствами активного вирусного заболевания [26]. На сегодняшний день по результатам гистологического исследования острый миокардит, связанный с COVID-19, в подавляющем большинстве случаев описывается как лимфоцитарный и редко как эозинофильный в отличие от миокардита при МВС-Д, ассоциированного с SARS-CoV-2, при котором лимфоцитарная инфильтрация отсутствует, но отмечается присутствие макрофагальных клеток [11, 26]. Случаи острого миокардита у пациентов с COVID-19 проявляются в основном во время или в первые 2 недели заболевания, в то

время как МВС-Д развивается спустя 3–4 недели [17–19, 26, 27].

Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с МВС-Д, пожалуй, наиболее значимое органное поражение, определяющее тактику лечения, краткосрочный и долгосрочный прогноз. Следует отметить, что частота поражения сердечно-сосудистой системы у детей с МВС-Д – одна из самых высоких среди известных в настоящее время заболеваний. «Необычность» поражения сердца проявляется полиморфизмом клинических синдромов (аритмии, кардит, перикардит, поражение коронарных артерий), их сочетанием между собой, молниеносностью развития сердечно-сосудистой катастрофы, а также быстрой обратной динамикой на фоне массивной кортикостероидной терапии. В доковидную эпоху схемы лечения кардитов включали в себя немедикаментозные подходы, такие как постельный режим и диета, а также этиотропную терапию при выявлении возбудителя, в частности антибактериальную терапию препаратами широкого спектра, проведение индивидуально обоснованной патогенетической терапии с учетом генеза заболевания и тяжести состояния, в том числе противовоспалительной (нестероидными противовоспалительными средствами, ГКС), иммуносупрессивной (азатиоприн, циклоспорин), антикоагулянтной, дезинтоксикационной, иммунотерапии (ВВИГ) и симптоматической терапии, в частности коррекции электролитных нарушений. Рутинное применение противовоспалительных средств, в том числе ГКС, в настоящее время не рекомендовано [28]. Никогда ранее до эпохи COVID-19 не использовалась так широко иммуномодулирующая терапия, как при самом инфекционном процессе, так и при его иммуновоспалительном осложнении, чем и является МВС-Д. Исходя из накопленного опыта, ГКС, низкомолекулярные гепарины и ВВИГ хорошо зарекомендовали себя в терапии МВС-Д, тогда как роль генно-инженерных биологических препаратов требует изучения.

Отечественный и международный опыт показывает успешное применение патогенетической биологической терапии блокирования ИЛ-1, ИЛ-6 и ВВИГ. Применение кортикостероидной терапии помогает скорейшему выходу пациентов из состояния острого поражения миокарда, но, учитывая побочные явления и влияние ГКС на миокард, возможно, необходимо рассматривать особые протоколы реанимационной помощи для детей с кардитами при МВС-Д. Следует отметить, что в нашей серии пациентов с явным поражением сердца удавалось стабилизировать их только с помощью высокодозной кортикостероидной терапии. Современные данные об использовании ГКС при инфекции COVID-19 противоречивы, однако стандартная кортикостероидная терапия, рекомендованная рядом профессиональных сообществ, таких как Американская академия педиатрии, Европейский центр профилактики

и контроля заболеваний, CDC и Американская коллегия ревматологов, хорошо показала себя у пациентов с системными проявлениями – лихорадкой, острофазовой воспалительной активностью, цитопенией, гемофагоцитарным синдромом, гепатитом, но не всегда оказывается достаточной при вовлечении в системный процесс миокарда [29]. В международных рекомендациях прописан блокатор ИЛ-1 анакинра, показавший свою эффективность в терапии юношеского артрита с системным началом, осложненного случаями синдрома активации макрофагов [9, 27], состояния патогенетически наиболее близкого к МВС-Д, однако в Российской Федерации анакинры в реальной клинической практике до сих пор нет. Также проходят исследования по использованию другого ингибитора ИЛ-1 канакинумаба, одобренного Итальянским агентством по лекарственным средствам (AIFA) при пневмонии COVID-19 [30]. Учитывая увеличение ИЛ-6 в патогенезе МВС-Д, врачи всего мира исследуют возможность использования блокатора этого цитокина, в частности тоцилизумаба, сарилумаба, силтуксимаба [30, 31]. Попытка перенять опыт применения тоцилизумаба из практики лечения тяжелой инфекции SARS-CoV-2 у взрослых, с учетом успешного применения этого препарата в детской ревматологии при юношеском артрите с системным началом, требует дальнейшего изучения [31]. Во временных рекомендациях Американской коллегии ревматологов уточняется, что использование тоцилизумаба в педиатрической практике нежелательно ввиду длительного периода элиминации, а, следовательно, дальнейшего ограничения фармакологических возможностей при недостаточной эффективности блокирования ИЛ-6 и вероятности возникновения бактериальных и грибковых осложнений [9]. Продолжаются исследования в отношении ингибитора интерферона-гамма эмалумаба для лечения тяжелых форм COVID-19 [30]. Также проходят клинические испытания в отношении гимсилумаба (MORAb-022) – экспериментального полностью человеческого моноклонального антитела IgG<sub>1</sub>, нацеленного на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, CSF2), фактор роста, участвующий в патогенезе аутоиммунных заболеваниях, в частности ревматоидного артрита. Препарат проходит испытания у пациентов с поражением легких или с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным COVID-19 [30]. 3 сентября 2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации включило отечественный препарат, блокирующий рецептор ИЛ-6, левилимаб в методические рекомендации [32, 33]. Также этот препарат и другой российский представитель ингибиторов ИЛ-6 – олокизумаб – вошли в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [34].

Исследователи обнаружили, что ключевые для патогенеза рецепторы ACE2 существуют на

поверхности макрофагов и указали на взаимодействие SARS-CoV-2 с макрофагами CD68+, что указывает на прямую вирусную инфекцию этих клеток [35]. Продолжающиеся исследования патогенеза COVID-19 предполагают ключевую роль макрофагов (CD68+ клеток). Существуют некоторые совпадения между клиническими характеристиками, описанными при тяжелой форме COVID-19, и критериями для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) (HLH-2004). Вероятно, SARS-CoV-2, как и другие респираторные вирусы, можно рассматривать в качестве потенциального этиологического триггера ГЛГ. Пациенты с COVID-19 со стойкой высокой лихорадкой, прогрессирующей панцитопенией и гепатоспленомегалией, а также с характерной триадой лабораторных отклонений (гиперферритинемия, гипертриглицеридемия и гипофибриногенемия) требуют исключения гематофагоцитарного синдрома [36]. Данный сценарий затрагивает менее 5% людей, инфицированных SARS-CoV-2, однако стоит отметить, что статистика в данном случае (с учетом специфики инфекции и невозможности полной диагностики) может оказаться неполной [36]. В нашей выборке признаки, характерные для ГЛГ, имели двое пациентов (HScore составил 204 и 239).

В условиях постоянно модифицирующихся рекомендаций по диагностике и ведению больных COVID-19 и МВС-Д и получения новых научных данных происходит накопление клинического опыта для расширения возможностей помощи и предикции возникновения МВС-Д у детей после COVID-19, формирования так называемых групп риска. Связь во времени появления и увеличения числа случаев МВС-Д с числом случаев инфекции COVID-19 в популяции, преобладание случаев в осенне-зимне-весеннее время требуют готовности практикующих врачей к новым подъемам заболеваемости МВС-Д, а также решения стратегически важного вопроса – попытки управлять частотой МВС-Д через массовую вакцинацию популяции. Врачам также предстоит оценивать отсроченные реакции организма и дальнейшую адаптацию пациентов, перенесших МВС-Д, разработать конкретные схемы диспансерного наблюдения.

Наибольшие опасения у практикующих педиатров, кардиологов, ревматологов вызывают вопросы диагностики поражения миокарда. Наличие диссоциации между данными ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца указывает на вероятно большую долю детей с миокардитом в структуре МВС-Д, а, возможно, и самой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Это требует пересмотра диагностических стандартов, а также пристального наблюдения за пациентами, перенесшими МВС-Д не только с поражением сердца, но и без явного кардита, а, возможно, и за всей группой детей, перенесших COVID-19, даже в латентной форме. Отсутствие отдаленных результатов не

позволяет делать прогноз в отношении «доброкачественности» исходов таких кардитов, мы не знаем, повлечет ли за собой пандемия увеличение числа детей со стойкими нарушениями сердечного ритма, кардиомиопатиями, ранними формами ишемической болезни сердца ввиду увеличения числа детей с поражением сердечно-сосудистой системы в структуре МВС-Д.

Необходимо разработать конкретные диагностические алгоритмы для накопления научных данных о природе этого состояния и оценки динамических изменений тех или иных параметров, в том числе и маркеров повреждения миокарда, NT-proBNP и цитокинового профиля. Для неинвазивной диагностики использование МРТ сердца спустя месяц после дебюта поражения миокарда помогает оценить степень вовлеченности сердечной мышцы в процесс и назначить необходимую сопутствующую симптоматическую терапию на период реабилитации. На наш взгляд, целесообразны контрольные обследования МР-морфологии, функции и маркеров повреждения миокарда в динамике спустя 3 месяца, а затем 6 месяцев от выписки и, возможно, далее. Во время наших наблюдений удалось провести МРТ сердца одной пациентке спустя 4 месяца. По результатам обследования у ребенка сохранились признаки миокардита – изменение сигнала на T2-взвешенных изображениях по задней стенке, однако признаков повреждения или фиброза миокарда не отмечалось, глобальная систолическая функция желудочков сохранена.

### Заключение

МВС-Д, ассоциированный с COVID-19, – это новый вызов для педиатров и исследователей всего мира. Пациенты, подвергшиеся МВС-Д, требуют тщательного контроля и дальнейшего наблюдения врачей разных специальностей. Вовлечение сердца требует особой осторожности у всех пациентов с МВС-Д как на этапе острых клинических проявлений, так и в ходе долгосрочного наблюдения.

*Вклад авторов:* все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

*Финансирование:* исследование поддержано грантом РФФИ № 18-515-57001.





*Конфликт интересов:* все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.









*Примечание издателя:* ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

*Authors' contributions:* all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.







*Funding:* this work was supported by the RFBR grant 18-515-57001.

*Conflict of Interest:* the authors declare that they have no conflict of interest.

Belozherov K.E.  0000-0001-9598-1638  
Kupreeva A.D.  0000-0002-1369-6196  
Avrissin I.S.  0000-0002-4919-0939  
Masalova V.V.  0000-0002-3703-4920

Kornishina T.L.  0000-0002-6238-4121  
Isupova E.A.  0000-0002-0911-7817  
Snegireva L.S.  0000-0001-6778-4127  
Kalashnikova O.V.  0000-0002-8683-4270  
Malekov D.A.  0000-0002-1358-4725  
Pozdnyakov A.V.  0000-0002-1110-066X  
Chasnyk V.G.  0000-0001-5776-1490  
Kostik M.M.  0000-0002-1180-8086

## Список литературы

1. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183 (4): 982–995.e14.
2. Tan W, Abouhossn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2020; 309: 70–77.
3. Sharma A, Garcia G Jr, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugaswami V, et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell. Rep. Med*. 2020; 1 (4): 100052.
4. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Mase A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (4): 347–358.
5. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditt M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv* [Preprint]. 2020 May 21; 2020.05.21.109272.
6. Constiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183 (4): 968–981.e7.
7. Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, Allahverdiyeva S, Manz XD, de Taeye SW, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Sci. Transl. Med*. 2021; 13 (596): eabf8654.
8. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev*. 2021; 38: 51–57.
9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (4): e13–e29.
10. URL: <https://www.who.int/publications/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения 08.07.2021).
11. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020; 106: 1127–1131.
12. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Bellato M, Scuto F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail*. 2020; 22 (5): 911–915.
13. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Егоровова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А. и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 острой фазе заболевания в фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (2): 311–326.
14. Babapoor Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bogorznia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020; 253: 117723.
15. Caldarale F, Giacomelli M, Garrafa E, Tamassia S, Morraletta A, Poli P, et al. Plasmacytoid Dendritic Cells Depletion and Elevation of IFN- $\gamma$  Dependent Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Front. Immunol*. 2021; 12: 654587.
16. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front. Immunol*. 2020; 11: 2055.
17. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Paschhof J, Breugem TJ, Ravelli RBG, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369 (6499): 50–54.
18. Belhadjer Z, Mout M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Kornishina T.L.  0000-0002-6238-4121  
Isupova E.A.  0000-0002-0911-7817  
Snegireva L.S.  0000-0001-6778-4127  
Kalashnikova O.V.  0000-0002-8683-4270  
Malekov D.A.  0000-0002-1358-4725  
Pozdnyakov A.V.  0000-0002-1110-066X  
Chasnyk V.G.  0000-0001-5776-1490  
Kostik M.M.  0000-0002-1180-8086
19. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20 (8): 453a454.
20. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT Jr, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (9): 1463–1471.
21. Long B, Brady WJ, Koffman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med*. 2020; 38 (7): 1504–1507.
22. Almo A, Tavoni A, Buda G, Emdin M. Rituximab as a novel treatment for heart failure: evidence from a case series. *Eur. Heart J. Case. Rep*. 2019; 3 (4): 1–2.
23. Tschöpe C, Van Linthout S, Spillmann F, Posch MG, Reinke P, Volk HD, et al. Targeting CD20+ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *Eur. Heart J. Case Rep*. 2019; 3 (3): ytz131. doi: 10.1093/ehjcr/ytz131.
24. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ. Res*. 2019; 124 (11): 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
25. Toscano G, Tartaro P, Fedrigo M, Angellini A, Marcolongo R. Rituximab in recurrent idiopathic giant cell myocarditis after heart transplantation: a potential therapeutic approach. *Transpl. Int*. 2014; 27 (5): e38–42. doi: 10.1111/tri.12270.
26. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021; 17 (6): 315–332.
27. Tissières P, Teboul JL. SARS-CoV-2 post-infective myocarditis: the tip of COVID-19 immune complications? *Ann. Intensive Care*. 2020; 10 (1): 98.
28. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT Jr, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 7: CIR0000000000001001.
29. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc. Rev. Med*. 2021; 23: 107–113.
30. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res*. 2020; 286: 198070.
31. Kiss A, Ryan PM, Mondal T. Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive literature review. *Prog. Pediatr. Cardiol*. 2021; 101381.
32. URL: <https://ria.ru/20200904/preparat-1576725965.html> (дата обращения 18.07.2021).
33. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/09/03/14827-minzdrav-rossii-vypustil-8-versiyu-metodrekomendatsiy-po-koronavirusu> (дата обращения 18.07.2021).
34. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/10/14/15187-preparaty-dlya-lecheniya-covid-19-voshli-v-perechen-zhivlp> (дата обращения 18.07.2021).
35. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat. Rev. Nephrol*. 2021; 17 (1): 46–64.
36. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas MJ, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin. Rheumatol*. 2021; 40 (4): 1233–1244.

Н.Ю. Черных<sup>1</sup>, А.А. Тарасова<sup>2</sup>, О.С. Грознова<sup>1</sup>, И.М. Шигабеев<sup>3</sup>**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕГМЕНТАРНОЙ ДЕФОРМАЦИИ  
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ  
С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

<sup>1</sup>ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
МЗ РФ (и.о. директора д.м.н., проф. В.В. Длин), <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (ректор д.м.н., проф., член-корр. РАН Д.А. Сычев),  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»  
(ректор д.э.н. А.А. Черникова), г. Москва, РФ



Оценка сегментарной деформации миокарда – перспективное и актуальное направление в диагностике ранних нарушений сократимости левого желудочка (ЛЖ) у детей с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Цель исследования: оценить показатели сегментарной деформации миокарда у детей с ГКМП. Материалы и методы исследования: проведено проспективное, открытое, нерандомизированное, контролируемое исследование. 61 пациенту с асимметричной формой ГКМП в возрасте от 7 до 17 лет (медиана 9 [7,6; 13,2]) выполнена эхокардиография по стандартной методике с определением сегментарной продольной, радиальной, циркулярной деформаций миокарда ЛЖ в режиме 2D спекл-трекинг. У 45 (74%) детей отмечалась необструктивная форма (НФ) ГКМП, у 16 (26%) – обструктивная форма (ОФ). Обструкция определялась на уровне выходного тракта ЛЖ с градиентом давления 30–50 мм рт. ст. Результаты: при оценке сегментарной деформации миокарда было выявлено снижение показателей продольной деформации меньше нормативных значений в передне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах у детей с НФ ГКМП при компенсаторном увеличении значений деформации в контралатеральных сегментах (нижне-перегородочных, нижне-боковых и нижних). В аналогичных сегментах у детей с ОФ отмечалось значительное снижение деформации, при этом в контралатеральных сегментах определялось менее выраженное компенсаторное увеличение деформации, а также снижение минимальных значений показателей деформации. При анализе сегментарной радиальной и циркулярной деформаций определялось статистически значимое преобладание показателей во всех сегментах, кроме передне-боковых, в группе с НФ по сравнению с ОФ ГКМП. Было установлено снижение деформаций в передне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах, но менее выраженное по сравнению с показателями продольной деформации, а также компенсаторное увеличение значений деформации в контралатеральных сегментах (нижне-перегородочных, нижне-боковых и нижних). Было выявлено, что широко используемая в клинической практике оценка значений глобальной деформации может быть недостаточно оптимальной, так как отбрасывается и усредняется слишком много значений сегментарной деформации, которые распределяются неравномерно, в связи с чем оценка деформации в каждом сегменте миокарда у детей с асимметричной формой ГКМП приобретает важное диагностическое значение. Заключение: изменения показателей сегментарной деформации миокарда отражают нарушения сократительной функции ЛЖ и наиболее выражены при ОФ по сравнению с НФ ГКМП. Их изучение у детей имеет важное значение для своевременного начала терапии и улучшения прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** дети, гипертрофическая кардиомиопатия, эхокардиография, 2D спекл-трекинг, деформация миокарда, ранняя диагностика.

**Цит.:** Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова, О.С. Грознова, И.М. Шигабеев. Оценка показателей сегментарной деформации миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 46–52.

**Контактная информация:**

**Черных Надежда Юрьевна** – врач-консультант консультативно-диагностического отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2  
Тел.: (917) 331-78-61  
chernykh-nauka@mail.ru  
Статья поступила 5.07.21  
Принята к печати 24.09.21

**Contact Information:**

**Chernykh Nadezhda Yurievna** – consultant, Consultative and Diagnostic Department, Veltischev Research Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: 2 Taldomskaya ul., Moscow, 125412, Russia  
Phone: (917) 331-78-61  
chernykh-nauka@mail.ru  
Received on Jul. 5, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021



## ASSESSMENT OF SEGMENTAL MYOCARDIAL STRAIN OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN CHILDREN WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

<sup>1</sup>Academician Yu. E. Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <sup>3</sup>National University of Science and Technology «MISIS», Moscow, Russia

Assessment of segmental myocardial strain is a promising and relevant direction in the diagnosis of early impairments of left ventricular (LV) contractility in children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Objective of the study: to assess the indicators of segmental myocardial strain in children with HCM. Materials and methods of research: prospective, open-label, non-randomized, controlled. 61 patients with asymmetric HCM aged 7 to 17 years (median 9 [7,6; 13,2]) underwent echocardiography according to the standard technique with the determination of segmental longitudinal, radial, circular LV myocardium in 2D speckle tracking mode. 45 (74%) children had a non-obstructive form (NF) of HCM, 16 (26%) children had an obstructive form (OF). Obstruction was detected at the level of the LV outflow tract with a pressure gradient of 30-50 mm Hg. Results: when assessing segmental myocardial strain, a decrease in longitudinal strain was found less than the normative values in the antero-septal, anterior, antero-lateral segments in children with NF HCM with a compensatory increase in strain values in the contralateral segments (inferior septal, inferior lateral and lower). In similar segments in children with OF, there was a significant decrease in deformity, while in the contralateral segments a less pronounced compensatory increase in deformity was determined, as well as a decrease in the minimum values of strain indicators. Assessment of segmental radial and circular strain, a statistically significant predominance of indicators in all segments, except for anterolateral, in the group with NF compared to the OF HCM was determined. A decrease in strain in the antero-septal, anterior, antero-lateral segments was found, but less pronounced compared to the indicators of longitudinal strain, as well as a compensatory increase in strain in the antero-septal values in the contralateral segments (inferior septal, inferior lateral and inferior). It has been found that the assessment of global strain values widely used in clinical practice might not be optimal enough, since too many segmental strain values are discarded and averaged, which are unevenly distributed, and therefore the assessment of strain in each segment of the myocardium in children with an asymmetric form of HCM acquires important diagnostic value. Conclusion: changes in the indicators of segmental myocardial strain reflect violations of LV contractile function and are most pronounced in OF compared with NF HCM. Their study in children is important for the timely initiation of therapy and improving the prognosis of the disease.

**Keywords:** children, hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, 2D speckle tracking, myocardial deformation, early diagnosis.

**For citation:** N.Yu. Chernykh, A.A. Tarasova, O.S. Groznova, I.M. Shigabev. Assessment of segmental myocardial strain of the left ventricular myocardium in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 46–52.

Оценка систолической функции сердца и диагностика ранних признаков ее нарушений имеют важное значение при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [1]. Рутинное эхокардиографическое исследование позволяет оценить толщину миокарда межжелудочковой перегородки и стенок желудочков, глобальной и сегментарной систолической функции миокарда. Традиционно для оценки систолической функции используют фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) левого желудочка (ЛЖ) [2–4]. Данные показатели играют заметную роль в принятии диагностических решений, но остаются зависимыми от качества изображения и геометрии ЛЖ [5–7].

Между тем необходимо отметить, что, прежде чем стать глобальными, т.е. отразиться в целом на систолической функции ЛЖ, нарушения функции при ГКМП первоначально возникают в отдельных сегментах ЛЖ. Причиной

возникновения нарушений сегментарной систолической функции является такое утолщение миокарда в конкретном сегменте, при котором уже не хватает резерва емкости ветвей коронарных артерий для обеспечения адекватного кровотока в сегменте, вследствие чего возникают очаги локальной ишемии миокарда, снижающие его функциональные возможности [8, 9]. И только когда в патологический процесс вовлекается большинство сегментов ЛЖ, диагностируют изменение глобальной систолической функции миокарда [5–7].

К одним из современных показателей количественной оценки глобальной и сегментарной сократительной функции относится деформация миокарда, или стрейн (strain), которая представляет собой изменение исходной геометрии миокарда в процессе сокращения и может быть измерена в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, в субэндокардиальных и субэпи-

кардиальных слоях миокарда. Оценку показателя проводят с помощью различных методов лучевой диагностики: магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и ультразвуковыми методами, которые включают тканевую доплеркардиографию, векторное скоростное изображение и спекл-трекинг. Наиболее распространен спекл-трекинг, при помощи которого можно отследить траекторию движения в течение сердечного цикла акустических маркеров миокарда или спеклов независимо от угла выведения камер сердца в двух- и/или трехмерном изображении и оценивать механику ЛЖ и других полостей сердца на основе показателей деформации миокарда [3, 10–13].

Наибольшее применение получила оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ, которую Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации рекомендуют использовать наряду с ФВ вследствие высокой воспроизводимости и дополнительной прогностической ценности в различных клинических ситуациях [4].

Изменения деформации миокарда ЛЖ при ГКМП в основном изучены у взрослой когорты пациентов. Установлено, что уменьшение глобальной продольной деформации происходит пропорционально появлению клинической симптоматики [14]. При снижении глобальной продольной деформации менее –15,6% отмечается больший риск развития сердечной недостаточности [15]. У пациентов с асимметричной формой ГКМП и артериальной гипертензией глобальная продольная деформация ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем артериального давления [16]. Кроме того, при значении глобальной продольной деформации менее –10% чувствительность выявления заболевания составляет 80%, специфичность – 95% [17].

Чрезвычайно актуальна оценка деформации миокарда у детей с различными формами ГКМП. По данным тканевой доплеркардиографии было выявлено, что у детей с ГКМП (медиана возраста 8,5 [7,9; 12,2] года), несмотря на нормальные эхокардиографические показатели глобальной систолической функции ЛЖ, регионарные продольная и радиальная систолические деформации миокарда были снижены по сравнению с группой контроля без ГКМП. Снижение деформации миокарда было неоднородно и более выражено в более гипертрофированных сегментах. Нарушения регионарной систолической деформации коррелировали со снижением переносимости физической нагрузки и более заметны у пациентов с желудочковой аритмией [18].

По результатам МРТ сердца у детей с ГКМП (средний возраст – 12,5±4,6 года) показано снижение всех видов глобальной деформации миокарда (продольной, циркулярной, радиальной) и их производных (скоростей), особенно выраженное в гипертрофированных сегментах ЛЖ. Большинство показателей деформаций ЛЖ

были существенно снижены у детей с обструктивной формой (ОФ) ГКМП по сравнению с пациентами с необструктивной формой (НФ) заболевания. Изменения показателей механики миокарда, по-видимому, были связаны со степенью обструкции ЛЖ, а не с массой миокарда или степенью фиброза [19].

В предыдущей работе с применением метода спекл-трекинг у детей с ГКМП (медиана возраста 9 [7,6; 13,2] года) мы определили, что показатели глобальной деформации миокарда более чувствительны в оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с традиционными ФВ и ФУ. Об этом свидетельствовало снижение продольной деформации и ее скорости в 100% случаев, радиальной и циркулярной деформации и их скоростей – в 100% случаев при ОФ ГКМП и в 86,6% случаев при НФ. При этом ФВ и ФУ были ниже релевантных значений в 11,1% случаев при НФ ГКМП и в 100% случаев при ОФ заболевания. Кроме того, отмечалось статистически значимое отличие ( $p=0,002$ ) показателей деформации и их скоростей у детей с НФ ГКМП по сравнению с ОФ заболевания. Были получены обратные корреляционные связи разной степени между показателями глобальной деформации миокарда, ФВ и ФУ левого желудочка и биохимическими маркерами ишемии миокарда (миоглобина, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы МВ, тропонинов М, I), хронической сердечной недостаточности (натрийуретический пептид типа В). Более выраженные тесные связи наблюдались при ОФ ГКМП по сравнению с НФ заболевания, между показателями деформации миокарда, ФУ и тропонинами М, I, НУП типа В сыворотки крови [20].

Таким образом, оценка деформации миокарда – перспективное и актуальное направление в диагностике ранних нарушений сократимости миокарда ЛЖ.

Цель исследования – провести оценку показателей сегментарной деформации миокарда у детей с ГКМП.

#### Материалы и методы исследования

61 пациент – 14 (23%) девочек, 47 (77%) мальчиков; медиана возраста 9 [7,6; 13,2] лет в диапазоне 7–17 лет с асимметричной формой ГКМП проходили обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении Научно-исследовательского института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, г. Москва с 2014 по 2018 гг. С НФ ГКМП были обследованы 45 (74%) детей, с ОФ – 16 (26%). Обструкция определялась на уровне выходного тракта ЛЖ с градиентом давления 30–50 мм рт. ст. как в покое, так и при нагрузочном тесте. Латентных форм выявлено не было. Также критерием включения была гипертрофия сегментов миокарда ЛЖ (толщины миокарда) в перерасчете на относительные единицы стандартного отклонения в популяции (Z-score factor). Проводили автоматическую



Рис. 1. Продольная деформация миокарда ЛЖ в режиме 2D спекл-трекинг представлена в виде графика во времени (справа) (апикальная четырехкамерная позиция).

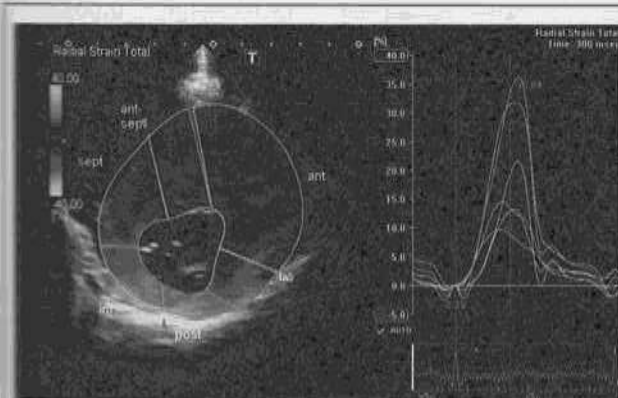


Рис. 2. Радиальная деформация миокарда ЛЖ в режиме 2D спекл-трекинг представлена в виде графика во времени (справа) (парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц митрального клапана).

оценку Z-score factor гипертрофии миокарда ЛЖ относительно площади поверхности тела (BSA).

Для решения поставленной задачи было проведено проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Исследование проводили после подписания законными представителями ребенка информированного согласия.

Ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппарате Artida фирмы Canon (Япония) по стандартной методике с использованием матричного датчика с диапазоном частот 4–6 МГц. Оценка деформации производили *of-line* в режиме 2D спекл-трекинг [13]. Определяли продольную, циркулярную и радиальную деформацию миокарда в 12 сегментах базального и срединного отделов ЛЖ, в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях миокарда.

Для измерения продольной деформации использовали апикальные двух- и четырехкамерные позиции, позицию по длинной оси ЛЖ (рис. 1).

Для оценки радиальной и циркулярной деформации применяли парастеральные позиции по короткой оси ЛЖ на уровне створок и папиллярных мышц митрального клапана (рис. 2).

Параллельно осуществляли запись электрокардиограммы (ЭКГ). Все дети имели частоту сердечных

сокращений и частоту дыхания в пределах релевантных значений. Анализ интегральных кривых деформации миокарда в момент систолы проводили с помощью программного обеспечения COR в автоматическом и полуавтоматическом режимах от зубца R в ЭКГ в трех сердечных циклах с получением среднего результата.

При использовании метода 2D спекл-трекинг детей с ГКМП есть ряд ограничений. Предпочтительнее применение приборов, у которых предусмотрено деление ЛЖ на 16 или 18 сегментов. Деление на 17 сегментов не рекомендуется для оценки кинетики миокарда у детей, так как оценка движения апикальных сегментов будет не совсем адекватной. Это связано отсутствием унифицированного подхода, особенностями строения мышечных волокон (у детей они петлеобразные), а также из-за непрямоугольной формы сегментов (в детской популяции в основном форма треугольная) [12, 22]. В используемом нами аппарате Artida предусмотрено деление ЛЖ на 16 сегментов что предпочтительнее при проведении исследования у детей. При использовании метода 2D спекл-трекинг существует определенная зависимость адекватности анализа результатов от дыхательных движений и числа сердечных сокращений (не более 120 ударов в минуту) [12, 22, 23]. Это следует принимать во внимание при применении данного метода у детей с ГКМП так как часто при выраженной гипертрофии возникают аритмогенные нарушения в миокарде. Учитывая вышеперечисленные ограничения, исследуемые нами дети имели частоту ритма сердца и дыхания в пределах релевантных значений согласно полу и возрасту либо брадикардию.

Статистический анализ выполняли в программной среде статистического модуля R – версия 3.6.3 (Окленд, Новая Зеландия) в интеграции SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, USA). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Результаты номинальных данных выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 рассчитывали точный критерий Фишера.

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) были отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна–Уитни (Manna–Whitney U). Результаты представлены в виде медианы Me и нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений (min–max). Построена диаграмма размаха («ящик с усами») для анализа и сравнения распределения значений.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным и меньше 0,05.

## Результаты

У 40 (66%) детей с ГКМП отмечалась умеренная гипертрофия 2–3-го сегментов миокарда ЛЖ (толщина миокарда в диастолу=10–20 мм; Z-score=2–4,24), у 21 (34%) ребенка – выражен-

Показатели сегментарной продольной, радиальной, циркулярной деформации у детей с ГКМП (n=61)

Сегменты	НФ ГКМП (n=45)			ОФ ГКМП (n=16)			Значимость различий, p, по Mann-Whitney U-Test
	медиана	нижний – верхний квартиль	мин. – макс. значения	медиана	нижний – верхний квартиль	мин. – макс. значения	
<b>Продольная деформация (strain), %</b>							
Передне-перегородочный базальный	-12*	-9-13	-7,12-15,3	-9	-5-10	-0,30-12,14	0,0018
срединный	-11*	-9-14	-7,16-15,9	-9	-6-10	-0,60-12,42	0,0024
Нижне-перегородочный базальный	-33*	-30-34	-24,6-34,7	-27	-22-25	-19,42-29,1	0,013
срединный	-32*	-28-33	-23,9-33,9	-26	-21-26	-19,61-29,1	0,016
Нижний базальный	-37*	-34-37	-32,6-39,8	-29	-23-30	-18,64-33,9	0,0011
срединный	-38*	-32-37	-30,7-40,3	-30	-24-31	-18,22-33,1	0,0012
Нижне-боковой базальный	-32*	-31-35	-31,9-36,1	-29	-25-30	-19,30-30,4	0,015
срединный	-33*	-32-34	-32,3-35,9	-28	-23-29	-19,63-30,1	0,018
Передне-боковой базальный	-14*	-11-14	-9,7-14,9	-10	-8-11	-0,88-12,77	0,0011
срединный	-13*	-10-14	-9,1-14,8	-10	-7-11	-0,84-12,91	0,0014
Передний базальный	-12*	-9-13	-6,93-14,1	-8	-6-10	-0,79-11,33	0,0026
срединный	-12*	-8-13	-6,6-13,7	-9	-6-10	-0,66-10,91	0,0028
<b>Радиальная деформация (strain), %</b>							
Передне-перегородочный базальный	15*	13-17	9,4-18,9	12	6-18	1,10-19,33	0,0014
срединный	15*	13-17	9,1-18,6	13	-6-18	0,93-19,12	0,0016
Нижне-перегородочный базальный	37*	35-38	33,5-39,1	31	25-33	20,10-34,32	0,0027
срединный	36*	35-39	33,9-39,2	30	25-33	20,42-34,96	0,0029
Нижний базальный	39*	37-41	30,1-47,5	32	27-34	20,91-35,31	0,011
срединный	39*	37-41	29,8-46,9	32	27-34	21,1-35,92	0,0123
Нижне-боковой базальный	37*	35-39	31,4-43,2	31	25-32	20,6-34,42	0,0013
срединный	37*	35-39	31,6-44,1	30	23-32	20,8-34,93	0,00136
Передне-боковой базальный	14	12-17	8,9-18,8	13	7-16	0,80-20,91	0,06
срединный	14	12-17	8,4-18,1	12	7-16	0,78-20,70	0,064
Передний базальный	15*	13-16	7,6-17,4	13	6-15	0,69-17,12	0,0011
срединный	15*	13-16	7,3-17,6	12	6-14	0,71-16,94	0,0012
<b>Циркулярная деформация (strain), %</b>							
Передне-перегородочный базальный	-14*	-10-16	-8,7-17,5	-10	-7-12	-0,9-16,1	0,0023
срединный	-13*	-10-16	-8,5-17,7	-11	-7-13	-0,82-15,9	0,0028
Нижне-перегородочный базальный	-35*	-31-33	-29,5-37,5	-29	-24-31	-19,9-32,1	0,024
срединный	-34*	-30-32	-29,3-36,6	-28	-23-31	-20,0-32,3	0,023
Нижний базальный	-38*	-34-40	-31,8-43,9	-31	24-32	-20,2-34,6	0,02
срединный	-38*	-34-40	-30,7-44,1	-31	23-31	-19,8-34,8	0,018
Нижне-боковой базальный	-35*	-33-38	-32,0-40,0	-29	-23-31	-19,9-32,9	0,024
срединный	-35*	-33-37	-32,4-39,8	-28	-24-31	-20,1-32,6	0,022
Передне-боковой базальный	-14	-11-16	-9,51-17,2	-13	-7-14	-0,95-17,1	0,063
срединный	-14	-11-16	-9,33-16,9	-12	-7-14	-0,93-16,9	0,061
Передний базальный	-13*	-10-14	-7,51-16,1	-11	-6-13	-0,84-14,4	0,0022
срединный	-14*	-11-15	-7,39-15,8	-10	-6-13	-0,88-14,1	0,002

\*Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ ; НФ – необструктивная форма ГКМП; ОФ – обструктивная форма ГКМП.

ная гипертрофия 3–7-го сегментов (толщина миокарда в диастолу = 21–50 мм; Z-score = 4,53–6,13). При анализе степени выраженности гипертро-

фии было выявлено, что гипертрофия миокарда преобладала в передне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах, что сопровож-

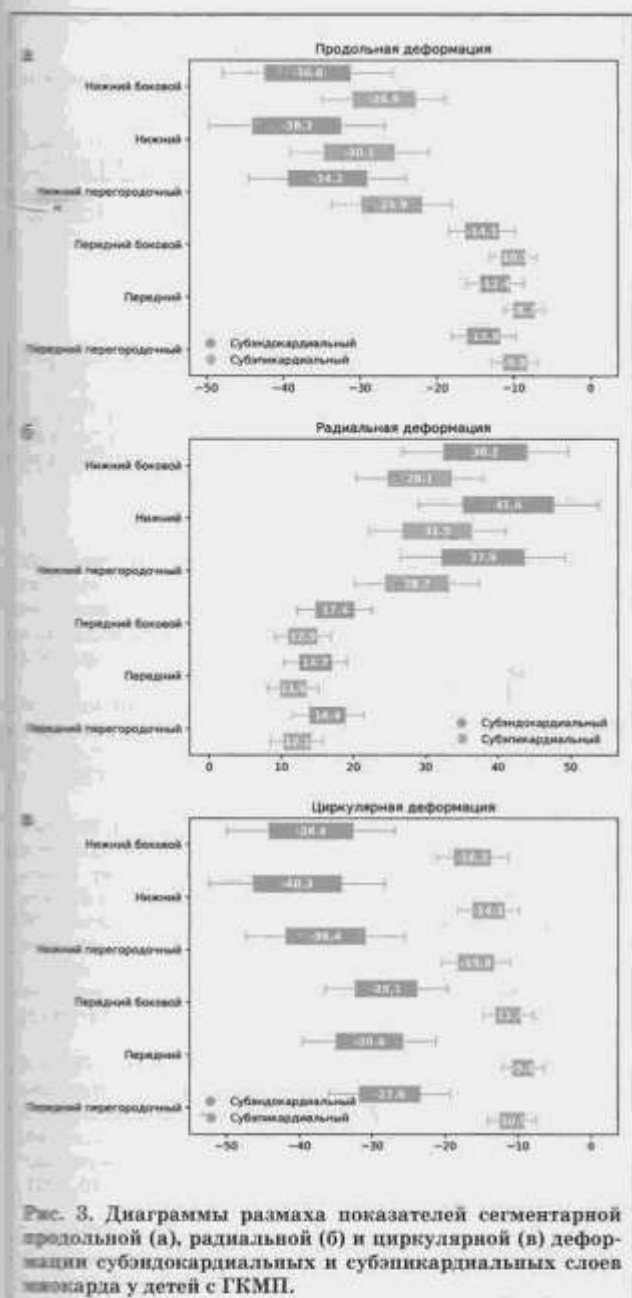


Рис. 3. Диаграммы размаха показателей сегментарной продольной (а), радиальной (б) и циркулярной (в) деформации субэндокардиальных и субэпикардиальных слоев миокарда у детей с ГКМП.

ждалось изменениями показателей сегментарной деформации миокарда ЛЖ.

При оценке сегментарной деформации миокарда были выявлены статистически значимые отличия показателей продольной деформации во всех исследуемых сегментах в группе с НФ по сравнению с ОФ ГКМП (см. таблицу). Были снижены значения продольной деформации менее нормативных, что опубликовано нами ранее [21], в передне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах у детей с НФ ГКМП при компенсаторном увеличении значений деформации в контралатеральных сегментах (нижне-перегородочных, нижне-боковых и нижних). В аналогичных сегментах у детей с ОФ ГКМП отмечалось статистически значимое снижение деформации, при этом в контралатеральных сегментах было менее выраженное компенсаторное увеличение деформации, а также снижение минимальных значений показателей

деформации, что, по-видимому, свидетельствует об ухудшении кинетики сердца у данной когорты пациентов.

При анализе сегментарной радиальной и циркулярной деформаций определялось статистически значимое преобладание показателей во всех сегментах, кроме передне-боковых, в группе с НФ по сравнению с ОФ ГКМП (см. таблицу). Было выявлено снижение деформаций в передне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах, но менее выраженное по сравнению с показателями продольной деформации, а также компенсаторное увеличение значений деформации в контралатеральных сегментах (нижне-перегородочных, нижне-боковых и нижних). В целом полученные результаты могут свидетельствовать о более чувствительном характере изменений сегментарной продольной деформации у детей с ГКМП по сравнению с радиальной и циркулярной деформациями.

При анализе диаграмм размаха значений сегментарной продольной, радиальной и циркулярной деформации субэндокардиального и субэпикардиального слоев миокарда у детей с ГКМП отмечались более высокие показатели в субэндокардиальном слое миокарда по сравнению с субэпикардиальным слоем (рис. 3). По-видимому, это связано с укорочением субэндокардиальных волокон и одновременным растяжением субэпикардиальных волокон, в результате чего степень деформации увеличивается по направлению к субэндокарду, и, как следствие, более высокие значения наблюдаются в субэндокарде по сравнению с субэпикардом. Эта разница не отражает различия в сократимости между слоями стенки, а является следствием геометрии и несжимаемости ткани, что ранее было описано в литературе [12].

Согласно нашим исследованиям у детей с ГКМП широко используемая в клинической практике оценка значений глобальной деформации может быть недостаточно оптимальной, так как отбрасывается и усредняется слишком много значений сегментарной деформации, которые распределяются у них неравномерно, что подтверждено в литературе у взрослой когорты пациентов [12]. В связи с этим оценка деформации в каждом сегменте миокарда у детей с асимметричной формой ГКМП приобретает важное диагностическое значение.

К ограничениям исследования следует отнести его нерандомизированный характер и малый размер выборки.

### Заключение

Изменения показателей сегментарной деформации миокарда отражают нарушения сократительной функции ЛЖ и наиболее выражены при ОФ по сравнению с НФ ГКМП. Их изучение у детей имеет важное значение для своевременного начала терапии и улучшения прогноза заболевания.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Chernykh N.Yu.  0000-0003-2014-4012

Tarasova A.A.  0000-0002-8033-665X

Groznova O.S.  0000-0002-7511-3240

Shigabev I.M.  0000-0002-1951-1113

## Список литературы

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 36 (39): 2735–2739. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019; 32 (1): 1–64. doi: 10.1016/j.jecho.2018.06.004.
3. Omto K.M. Клиническая эхокардиография: Практическое руководство. 5-е изд. М.М. Галагудза, Т.М. Домнишкая, М.М. Зеленикини, Т.Ю. Кулагина, В.С. Никифоров, В.А. Сандриков, ред. М.: Логосфера, 2019: 1352.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilano J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (3): 233–270. doi: 10.1016/j.jecho.2014.10.003.
5. Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Echocardiogr.* 2020; 18 (2): 77–85. doi: 10.1007/s12574-019-00454-9.
6. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: The Role of Conventional and Emerging Technologies. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2008; 1 (6): 787–800. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.002.
7. Klæboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J. Echocardiogr.* 2019; 17: 10–16. doi: 10.1007/s12574-018-0405-5.
8. Olivetto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 315–321. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02713-4.
9. Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, Prasad SK, Cecchi F, Udelson JE, et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 866–875. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.072.
10. Алексин М.Н. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017; 4: 101–111.
11. Бокерия Л.А., Алексин М.Н., Машина Т.В., Мрикаев Д.В., Галукова Е.З. Современные ультразвуковые технологии в кардиологии и кардиохирургии. М.: ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 2018: 140.
12. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011; 12: 167–205. doi: 10.1016/j.jecho.2011.01.015.
13. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize formation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16: 1–11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
14. Carasso S, Yang H, Woo A, Vannan MA, Jamorski M, Wigle ED, et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21: 675–683. doi: 10.1016/j.jecho.2007.10.021.
15. Beant P, Mirabel M, Lloyd G, Peyrou J, Lopez Ayala JM, Dichie S, et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2016; 102 (10): 741–747. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308576.
16. Павлюкова Е.Н., Терешенкова Е.К., Карлов П.С. Деформация в продольном направлении и по окружности, ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка у пациентов с асимметричной гипертрофией левого желудочка. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2014; 29 (3): 55–62.
17. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Langer C, Plehn G, Meissner A, et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2011; 27 (1): 91–100. doi: 10.1007/s10554-010-9665-5.
18. Ganame J, Mertens L, Eidem BW, Claus P, D'hooge J, Haemmen LM, et al. Regional myocardial deformation in children with hypertrophic cardiomyopathy: morphological and clinical correlations. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (23): 2886–2894. doi.org/10.1093/eurheartj/ehm444.
19. Mazurkiewicz L, Ziolkowshab L, Petrykac J, Spiewak M, Malek L, Kubik A, et al. Left-ventricular mechanics in children with hypertrophic cardiomyopathy. *CMR study. Magnetic Resonance Imaging.* 2017; 43: 56–65. doi.org/10.1016/j.mri.2017.07.003.
20. Черных Н.Ю., Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабев И.М. Биохимические маркеры ишемии, сердечной недостаточности и деформация миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Педиатрия (Прилож. к Consilium Medicum).* 2018; 4: 80–84. doi: 10.26442/24138460.2018.4.1.80151.
21. Черных Н.Ю., Тарасова А.А., Грознова О.С. Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking у здоровых детей и подростков. *Медицинский совет.* 2020; 18: 152–161. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-152-161.
22. Levy PT, Machejsky A, Sanchez AA, Petel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29: 209–225. doi: 10.1016/j.jecho.2015.11.016.
23. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J.* 2013; 65: 117–123. doi: 10.1016/j.ihj.2012.12.004.

М.И. Каледа, И.П. Никишина, С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Е.В. Николаева

## СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, РФ



Синдром активации макрофагов (САМ) – редкое жизнеугрожающее осложнение ревматических заболеваний (РЗ), требующее раннего распознавания и адекватного немедленного лечения. Цель исследования: выявить особенности дебюта РЗ у пациентов, развивших САМ, клинико-лабораторные характеристики САМ, возможные триггерные факторы и сроки развития. Материалы и методы исследования: в ретроспективное сплошное нерандомизированное исследование были включены 57 пациентов (20 мальчиков и 37 девочек) с РЗ, развивших САМ: 36 (63%) с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), 19 (33%) – с системной красной волчанкой (СКВ), 1 (2%) – с ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ), 1 (2%) – с перекрестным синдромом. Результаты: в структуре больных сЮИА пациенты, имевшие указание на САМ в анамнезе, составили 28%, среди пациентов с СКВ – 7,6%. Медиана возраста на момент дебюта сЮИА в исследуемой группе – 2,6 года [1,5; 5,75], пациентов с СКВ – 11,8 года [8,6; 13,95]. Соотношение мальчиков и девочек в исследуемой группе составило 1:1,85. Зарегистрировано 70 эпизодов САМ: 48 – при сЮИА, 20 – при СКВ, по одному эпизоду при ЮДМ и перекрестном синдроме. Единственный эпизод САМ в дебюте имели 22% пациентов с сЮИА, 47% – с СКВ, САМ в течение заболевания – 55% и 47%, повторные эпизоды САМ – 25% и 5% пациентов соответственно. Клинические проявления САМ включали лихорадку у 91% детей, гепатомегалию – у 54%, перикардит – у 51%, поражение кожи – у 68%, поражение ЦНС – у 44%, поражение легких – у 33%, гиперферритинемию – у 96%, тромбоцитопению – у 79%, повышение трансаминаз – у 89%, гипертриглицеридемию – у 53%. Пациенты с сЮИА и САМ имели статистически значимо более ранний дебют ( $p=0,047$ ), большее число системных проявлений ( $p=0,012$ ), типичную экзантему ( $p<0,0001$ ) и меньшее число активных суставов ( $p=0,041$ ). 83% из них имели эпизоды САМ до начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Не выявлено статистически значимой взаимосвязи развития САМ с применением ГИБП при отчетливой положительной связи с нарушением схемы терапии. 19% пациентов с сЮИА и САМ имели инфузионную реакцию на тоцилизумаб в анамнезе, у 8% в дальнейшем выявлено интерстициальное поражение легких. Пациенты с СКВ и САМ в дебюте статистически значимо чаще имели серозиты ( $p=0,0028$ ), язвы слизистой оболочки полости рта ( $p<0,0001$ ), нейropsychические нарушения ( $p=0,0024$ ), положительную пробу Кумбса ( $p=0,026$ ). Все пациенты получали терапию глюкокортикоидами, опыт применения ГИБП в исследуемой группе был ограниченным. Заключение: САМ у детей чаще развивается при сЮИА, доминирующим провоцирующим фактором является активность основного заболевания. Подавляющее большинство пациентов развивали САМ на протяжении заболевания, реже – в дебюте. Для пациентов с историей САМ при сЮИА характерны более ранний возраст дебюта, преобладание системных проявлений, потребность в раннем назначении терапии ГИБП, склонность к инфузионной реакции на тоцилизумаб. На фоне ГИБП возможно субклиническое течение САМ с отсутствием лихорадки. Риск развития САМ при СКВ выше у пациентов, имевших в дебюте серозиты, язвы слизистой оболочки полости рта, нейropsychические нарушения, положительную пробу Кумбса. Случаи САМ выявлены при высокой активности СКВ в дебюте, нарушении протокола лечения.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит с системным началом, системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, перекрестный синдром, синдром активации макрофагов, дети.

### Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста  
 НИИР им. В.А. Насоновой  
 Адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А  
 Тел.: (495) 109-29-10  
[kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)  
 Статья поступила 12.07.21  
 Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Kaleda Maria Igorevna – Cand. Sc. Med., senior researcher, Laboratory of Rheumatic Diseases of Childhood, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
 Address: 34A Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russia  
 Phone: (495) 109-29-10  
[kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)  
 Received on Jul. 12, 2021  
 Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Цит.: М.И. Каледа, И.П. Никишина, С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Е.В. Николаева. Синдром активации макрофагов при ревматических заболеваниях у детей: ретроспективное исследование. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 53–61.

M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, S.O. Salugina, E.S. Fedorov, E.V. Nikolaeva

## MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN: A RETROSPECTIVE STUDY

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Macrophage activation syndrome (MAS) is a rare life-threatening complication of rheumatic diseases (RD) that requires early recognition and adequate immediate treatment. Objective of the study: to identify the features of onset of RD in patients who developed MAS, the clinical and laboratory characteristics of the MAS, possible trigger factors and the timing of development. Materials and methods of research: 57 patients (20 boys and 37 girls) with RD who developed MAS were included in a retrospective continuous non-randomized study: 36 (63%) with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA), 19 (33%) with Systemic lupus erythematosus (SLE), 1 (2%) – with juvenile dermatomyositis (JDM), one (2%) – with overlapping syndrome. Results: in the structure of patients with sJIA, patients with a history of MAS accounted for 28%, among patients with SLE – 7.6%. The median age at the time of sJIA debut in the study group was 2.6 years [1.5; 5.75], patients with SLE – 11.8 years [8.6; 13.95]. The ratio of boys and girls in the study group was 1:1.85. 70 MAS episodes were recorded: 48 – with sJIA, 20 – with SLE, one episode each for JDM and crossover syndrome. A single episode of MAS at the onset had 22% of patients with sJIA, 47% – with SLE, MAS during the course of the disease – 55% and 47%, repeated episodes of MAS – 25% and 5% of patients, respectively. Clinical manifestations of MAS included fever in 91% of children, hepatomegaly in 54%, pericarditis in 51%, skin lesions in 68%, CNS damage in 44%, lung damage in 33%, hyperferritinemia in 96%, thrombocytopenia – in 79%, increased aminotransferases – in 89%, hypertriglyceridemia – in 53%. Patients with sJIA and MAS had statistically significantly earlier onset ( $p=0,047$ ), a greater number of systemic manifestations ( $p=0,012$ ), a typical exanthema ( $p<0,0001$ ), and a smaller number of active joints ( $p=0,041$ ). 83% of them had episodes of MAS before the initiation of therapy with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). There was no statistically significant relationship between the development of MAS with the use of bDMARDs with a clear positive relationship with the violation of the therapy regimen. 19% of patients with sJIA and MAS had a history of infusion reaction to tocilizumab, 8% later had interstitial lung damage. Patients with SLE and MAS at the onset were statistically significantly more likely to have serositis ( $p=0,0028$ ), ulcers of the oral mucosa ( $p<0,0001$ ), neuropsychiatric disorders ( $p=0,0024$ ), positive Coombs' test ( $p=0,026$ ). All patients received glucocorticoid therapy; experience with the use of GIBP in the study group was limited. Conclusion: MAS in children develops more often with sJIA; the dominant provoking factor is the activity of the underlying disease. The overwhelming majority of patients developed MAS during the course of the disease, less often at the onset. Patients with a history of MAS with sJIA are characterized by an earlier age of onset, a predominance of systemic manifestations, the need for early administration of bDMARDs therapy, and a tendency to infusion reaction to tocilizumab. Against the background of bDMARDs, a subclinical course of MAS with the absence of fever is possible. The risk of developing MAS along with SLE is higher in patients with onset of serositis, ulcers of the oral mucosa, neuropsychiatric disorders, and a positive Coombs' test. MAS cases were detected with high SLE activity at the onset, violation of the treatment protocol.

**Keywords:** systemic onset juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, cross syndrome, macrophage activation syndrome.

**For citation:** M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, S.O. Salugina, E.S. Fedorov, E.V. Nikolaeva. Macrophage activation syndrome in rheumatic diseases in children: a retrospective study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 53–61.

Синдром активации макрофагов (САМ) – редкое жизнеугрожающее осложнение ревматических заболеваний (РЗ), требующее раннего распознавания и адекватного немедленного лечения [1]. САМ относится к группе заболеваний, объединенных термином «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» (ГЛГ), который подразделяется на первичный и вторичный. Первичный, или семейный, ГЛГ – наследственное заболевание,

тогда как вторичный ГЛГ – осложнение ряда других заболеваний, включая иммуновоспалительные и инфекционные, а также злокачественные новообразования [1, 2]. Впервые термин «синдром активации макрофагов» был использован в 1985 г. для описания 7 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), внезапно развивших гепатит, коагулопатию и неврологические нарушения, у которых при



морфологическом исследовании биоптата печени был выявлен феномен активации макрофагов [3]. Первоначально САМ связывали с системным ЮИА (сЮИА), однако позднее стало понятно, что это не уникальное осложнение РЗ, а вариант вторичного ГЛГ [4–6]. Наиболее распространенными РЗ, ассоциированными с САМ, являются сЮИА, болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Кавасаки и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) [4, 5]. Развитие САМ обусловлено дисбалансом иммунной системы, приводящим к аномальной гиперактивации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с развитием системного воспалительного ответа [7]. Симптомы САМ очень похожи на симптомы целого ряда РЗ или тяжелого сепсиса, что существенно затрудняет диагностику [1, 2, 5]. Классические признаки САМ – стойкая фебрильная лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия и геморрагические проявления [1, 4, 6]. При лабораторном обследовании выявляются цитопения, коагулопатия и гиперферритинемия [1, 4, 6]. Однако эти отличительные особенности обычно проявляются на поздних стадиях САМ, что приводит к задержке диагностики этого осложнения и, соответственно, ухудшает жизненный прогноз. САМ по-прежнему недооценивается, и его лечение обычно откладывают, что закономерно ведет к высокой летальности. Таким образом, раннее распознавание САМ представляется крайне важным и служит ключом к снижению заболеваемости и смертности, обусловленной развитием САМ.

Частота и распространенность САМ при РЗ в Российской Федерации в настоящее время практически не изучены, данные отдельных российских исследователей не систематизированы. Принимая во внимание актуальность своевременной диагностики САМ и адекватного подхода к терапии этого жизнеугрожающего осложнения РЗ, нам представляется целесообразным подробнее остановиться на анализе собственного опыта наблюдения подобных случаев в реальной клинической практике.

Цель исследования: выявить особенности дебюта РЗ у пациентов, развивших САМ, клинико-лабораторные характеристики САМ, возможные триггерные факторы и сроки развития САМ.

#### Материалы и методы исследования

В ретроспективное одноцентровое сплошное нерандомизированное исследование были включены все пациенты с РЗ, имевшие указание на САМ в анамнезе, находившиеся под наблюдением в лаборатории РЗ детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2010 по 2020 гг. Диагноз САМ верифицировали у пациентов с сЮИА в соответствии с классификационными критериями САМ 2016 г. (табл. 1) [8], у пациентов с СКВ – в соответствии с предварительными

Таблица 1

#### Классификационные критерии САМ при сЮИА, 2016 г. [8]\*

Лихорадка (>38° С)
Гиперферритинемия (>684 нг/мл)
Снижение тромбоцитов <181×10 <sup>9</sup> /мл
Повышение АСТ>48 Ед/л
Повышение триглицеридов>156 мг/дл (>1,75 ммоль/л)
Снижение фибриногена ≤360 мг/дл (≥3,6 г/л)

\*Обязательно наличие первых 2 критериев и 2 из 4 последующих.

Таблица 2

#### Предварительные критерии САМ при СКВ, 2009 г. [9]\*

Лихорадка (>38° С)
Гепатомегалия (≥3 см от реберного края)
Спленомегалия (≥3 см от реберного края)
Геморрагические проявления
Поражение ЦНС (возбудимость, дезориентация, сонливость, головная боль, судороги, кома)
Цитопения 2- или 3-ростковая (лейкоциты менее 4,0×10 <sup>9</sup> /л, Нв менее 90 г/л или тромбоциты менее 150×10 <sup>9</sup> /л)
Повышение АСТ (>40 Ед/л)
Повышение ЛДГ (>567 Ед/л)
Гипофибриногенемия (<1,5 г/л)
Гипертриглицеридемия (>178 мг/дл)
Гиперферритинемия (>500 нг/мл)
Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга

\*Необходимо присутствие хотя бы одного клинического и не менее двух лабораторных критериев, биопсия костного мозга требуется только в сомнительных случаях.

диагностическими рекомендациями для диагностики САМ при СКВ 2009 г. (табл. 2) [9].

Всем пациентам проводили стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с диагнозом и тяжестью состояния. Исследование выполняли в рамках научно-исследовательской работы лаборатории РЗ детского возраста института, родители пациентов подписывали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При ненормальном распределении количественные переменные описывали с помощью медианы и интерквартильного интервала (1-й; 3-й квартиль). Сравнение значений количественных переменных выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Качественные данные описывали с указанием абсолютных значе-

ний и процентных долей. Сравнение качественных показателей осуществляли с применением критерия  $\chi^2$  (точный критерий Фишера). Сравнение групп по частоте выявляемого признака проводили путем расчета отношения шансов (ОШ). Для рассчитанного ОШ рассчитывали 95%-доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали.

### Результаты

В исследование включены 57 пациентов с РЗ (20 мальчиков/37 девочек), развивших САМ: 36 (63%) – с сЮИА, 19 (33%) – с СКВ, 1 (2%) – с ЮДМ, 1 (2%) – с перекрестным синдромом (ЮИА в сочетании с ЮДМ). В структуре больных сЮИА пациенты, имевшие указание на САМ в анамнезе, составили 28%, среди пациентов с СКВ – 7,6%. Медиана возраста на момент дебюта сЮИА в исследуемой группе составила 2,6 года [1,5; 5,75], у пациентов с СКВ – 11,8 года [8,6; 13,95]. Пациенту с ЮДМ на момент дебюта было 6,5 года, с перекрестным синдромом – 3,5 года. Соотношение мальчиков и девочек в исследуемой группе составило 1:1,85. Всего было зарегистрировано 70 эпизодов САМ: 48 – при сЮИА, 20 – при СКВ, по одному эпизоду при ЮДМ и перекрестном синдроме. 26 детей в исследуемой группе развили САМ непосредственно в дебюте заболевания: 16 – с сЮИА (44%), 10 – с СКВ (53%). Характеристика вариантов развития САМ по отношению к дебюту заболевания для пациентов с сЮИА и СКВ представлена в табл. 3. Пациенты с ЮДМ и перекрестным синдромом развили САМ на фоне активности основного заболевания на сроке 6 мес. и 8,5 мес. соответственно. В качестве причины САМ на протяжении заболевания у пациентов, имевших единственный эпизод, наиболее вероятно прослеживается связь с обострением основного заболевания, у одной пациентки с СКВ единственный эпизод САМ развился в хронологической связи с инфузией ритуксимаба (РТХ) на 12-е сутки после первой инфузии. Среди пациентов, имевших повторные эпизоды САМ при сЮИА, у 3 зафиксировано по 3 эпизода за весь период наблюдения. В этой группе в двух случаях удалось выявить причинно-следственную связь с носоглоточной инфекцией, в одном случае – связь с перенесенным плановым оперативным лечением по поводу хронического остеомиелита ключицы, в остальных случаях

наиболее вероятной причиной было обострение сЮИА. Пациент с СКВ, имевший эпизод САМ в дебюте заболевания, имел повторный эпизод в хронологической связи с инфузией РТХ (5-й курс, 8-й день после 1-й инфузии).

Клинические проявления САМ включали лихорадку (91%), гепатомегалию (54%), перикардит (51%), поражение кожи (68%), из них 69% пациентов имели распространенную сливную ярко-розовую зудящую сыпь, 23% – геморрагическую сыпь, 8% – сыпь по типу крапивницы, поражение ЦНС (44%), поражение легких (33%), геморрагический синдром с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (30%). Гиперферритинемия на фоне САМ выявлена у 96%; тромбоцитопения – у 79%, повышение трансаминаз (ТА) – у 89%, гипофибриногенемия – у 42%, гипертриглицеридемия – у 53% пациентов. Наиболее тяжелое течение САМ было зарегистрировано у пациентов с уровнем ферритина  $>1500$  нг/мл и ранней гипертриглицеридемией. Исследование пунктата костного мозга выполнено у 21 пациента, гемофагоцитоз подтвержден у 8 (38% от общего числа тех, кому выполнялось данное обследование). Первыми признаками САМ в исследуемой группе были лихорадка, сонливость, снижение количества тромбоцитов, повышение ТА. Поражение кожи и слизистой оболочки на ранней стадии САМ в основном было представлено точечными геморрагиями у пациентов с СКВ, для детей с сЮИА было характерно развитие ярко-розовой сливной сыпи с выраженным кожным зудом (см. рисунок).

Мы провели сравнительный анализ дебюта сЮИА и СКВ в анализируемой группе пациентов с САМ в анамнезе по сравнению с аналогичными пациентами, не имевшими подобных эпизодов (табл. 4 и 5).

В обеих группах преобладали девочки без статистически значимой разницы по половому признаку. Пациенты с историей САМ в анамнезе имели более ранний дебют с большим числом системных проявлений за счет серозитов, типичную экзантему и меньшее число активных суставов ( $p < 0,05$ ), 30 (83%) – эпизоды САМ до начала терапии ГИБП. В период терапии ГИБП наблюдалось 17 эпизодов САМ у 15 пациентов (1 – у пациента, получавшего анакинру, 3 – канакинумаб, 13 – тоцилизумаб), 7 из них впервые. Первыми признаками САМ были яркая зудящая сыпь, снижение уровня тромбоцитов ( $212 \pm 46 \times 10^9/\text{л}$ ),

Таблица 3

Сроки развития САМ в исследуемой группе пациентов с сЮИА (n=36) и СКВ (n=19)

Сроки развития	сЮИА (n=36), n (%)	СКВ (n=19), n (%)
Единственный эпизод в дебюте заболевания	8 (22%)	9 (47%)
Единственный эпизод на фоне течения уже верифицированного диагноза	19 (53%)	9 (47%)
Повторные эпизоды	9 (25%)	1 (5%)

Сравнительная клиничко-демографическая характеристика пациентов с сЮИА и историей САМ и без САМ в анамнезе

Показатели	Пациенты с САМ (n=36)	Пациенты без САМ (n=92)	P
Девочки, %	23 (64%)	54 (59%)	0,68
Медиана возраста дебюта, Ме [25; 75], мес.	31 [18; 69]	51,3 [29,2; 69,7]	0,047
Медиана продолжительности заболевания до начала терапии ГИБП, Ме [25; 75], мес.	11 [3; 30,1]	32,65 [11,7; 75,1]	0,036
Число системных проявлений в дебюте, Ме [25; 75]	4,8 [3; 6]	3,3 [2,2; 4,5]	0,012
Наличие типичной экзантемы, %	36 (100%)	35 (38%)	<0,0001
Число активных суставов, Ме [25; 75]	8 [3; 18]	12,5 [5,5; 26,4]	0,041

Таблица 5

Клинические и лабораторные нарушения в дебюте у пациентов с/без истории САМ

Параметры	СКВ+САМ в анамнезе (n=19), %	СКВ без САМ в анамнезе (n=229), %	Хи-квадрат, p	ОШ (95% ДИ)
Язвы слизистых оболочек	73,7	17,9	<0,0001	12,839 (4,379–37,640)
Серозиты	47,4	26,8	0,0028	2,424 (0,941–6,247)
Поражение ЦНС	47,4	18,8	0,0024	3,893 (1,491–10,164)
Тромбоцитопения	42,1	22,7	0,089	2,476 (0,946–6,477)
Позитивная проба Кумбса	31,6	11,8	0,026	3,453 (1,211–9,842)
Гипокомплементемия	52,6	33,2	0,129	2,237 (0,872–5,736)

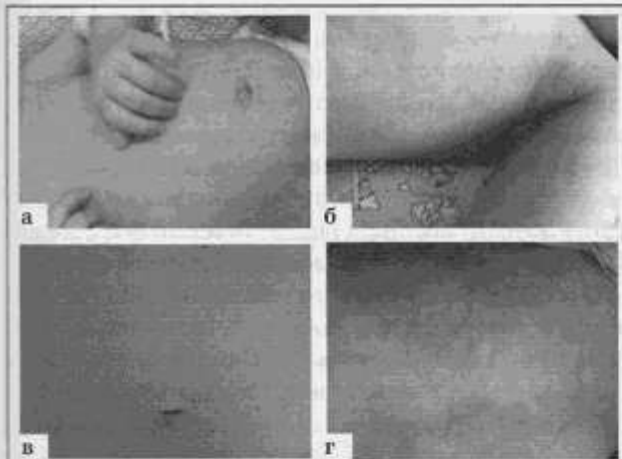


Рисунок. Поражение кожного покрова у пациентов с САМ при РЗ: а – поражение кожи у пациентки С., 2 года, с сЮИА и САМ в дебюте заболевания; б – поражение кожи у пациента К., 10 лет, с сЮИА и САМ на фоне обострения сЮИА; в – поражение кожи у пациентки К., 14 лет, с СКВ и САМ в дебюте заболевания; г – поражение кожи у пациента Н., 10 лет, с СКВ и САМ после инфузии ритуксимаба.

гипертриглицеридемия ( $6,8 \pm 2,1$  ммоль/л при норме  $0,0-2,3$  ммоль/л). У пациентов, у которых САМ развился во время лечения ГИБП, зафиксирован более низкий уровень ферритина и СРВ в сыворотке (без статистически значимых различий), не всегда отмечались эпизоды лихорадки (в 67% случаев) по сравнению с имевшими САМ до начала терапии ГИБП. Среди перенесших САМ 19% имели инфузионную реакцию на тоцилизумаб в анамнезе, тогда как среди остальных доля подобных пациентов составила 6,5% ( $p=0,047$ ; ОШ 3,46; 95% ДИ 1,075–11,135). Иных различий в клинической картине, лабораторных показателях, проводимой терапии не выявлено.

Для лечения САМ у пациентов с сЮИА применяли глюкокортикоиды (ГК) (внутривенно и перорально) (100% пациентов), внутривенный иммуноглобулин (75%) и циклоспорин (55%), один пациент получал этопозид. Попытка назначения тоцилизумаба для лечения САМ в одном случае и повышения дозы канакинумаба в другом не оказала значимого эффекта. Летальный исход зафиксирован у 3 пациентов (8%), один из которых получал тоцилизумаб, один имел опыт последовательного применения 2 ГИБП (тоцилизумаба с развитием инфузионной реакции на второе введение, далее канакинумаба с утратой полного контроля над активностью заболевания), один – опыт применения 3 ГИБП (тоцилизумаба с развитием инфузионной реакции на третье введение, этанерцепта с реактивацией системных проявлений, канакинумаба с нарушением графика введений и последующей неэффективностью). У 3 пациентов с сЮИА и САМ в анамнезе в процессе динамического наблюдения выявлено интерстициальное поражение легких с минимальной одышкой при физической нагрузке без нарушения функциональных легочных тестов через 2,5 года, 4 года и 7 лет от дебюта заболевания.

В исследуемой группе пациентов с СКВ и САМ в анамнезе 26% составили мальчики, соотношение полов Ж:М – 2,8:1 (в группе СКВ без эпизодов САМ – 7,2:1, однако статистически значимого различия не получено,  $p=0,148$ ). Медиана возраста дебюта у пациентов с САМ составила 11,8 года [8,6; 13,95], у пациентов без истории САМ – 13,7 года [11; 15,1]. Пациенты с САМ имели более высокую активность СКВ по

SLEDAI в дебюте (20,5 [15; 25,5] и 12 [8; 18] соответственно).

В ходе исследования проводили сравнение основных клинико-лабораторных показателей на момент дебюта СКВ в группе пациентов, перенесших САМ, с остальными пациентами с СКВ, выявленные различия представлены в табл. 5.

В группе с историей САМ статистически значимо чаще наблюдались серозиты, язвы слизистой оболочки полости рта, нейропсихические нарушения, положительная проба Кумбса. Выявлена тенденция к большей частоте гипокомплементемии и тромбоцитопении. Зафиксировано 20 эпизодов САМ: 10 эпизодов в дебюте СКВ, 8 – связанные с обострением, 2 – после инфузии РТХ. Обострения, приведшие к развитию САМ, были зафиксированы в хронологической связи с самостоятельной отменой/нерегулярным приемом ГК у 6 пациентов либо с проведением пульс-терапии ГК без последующего назначения адекватной дозы пероральных ГК у 2 пациентов. У одного пациента было 2 эпизода САМ: в дебюте и на 6-м году заболевания (8-й день после РТХ – 1-я инфузия 5-го курса).

При ревизии данных медицинской документации в качестве самого раннего проявления САМ наряду с лихорадкой отмечено прогрессивное падение уровня тромбоцитов, не коррелирующее с клинической картиной СКВ, снижение/тенденция к снижению уровня фибриногена ( $1,9 \pm 0,4$  г/л при норме 2,0–4,0 г/л), а также высокий уровень триглицеридов при отсутствии предшествующей ГК-терапии в случае развития САМ в дебюте СКВ ( $6,5 \pm 1,9$  ммоль/л при норме 0,0–2,3 ммоль/л). Для ранних признаков поражения ЦНС была характерна повышенная сонливость. Поражение кожи и слизистых оболочек на ранней стадии в половине наблюдений было представлено мелкоточечными геморрагиями (47%). Для лечения САМ все пациенты получали высокие дозы ГК (внутривенно и перорально), 5 (26%) – циклофосфамид внутривенно, один (5%) – циклоспорин перорально, 6 (32%) – внутривенный иммуноглобулин, 2 (10,5%) – РТХ. Зафиксировано 5 летальных исходов (26%) (2 – в дебюте СКВ, 3 – САМ при обострении СКВ).

### Обсуждение

За последние 10 лет развитие САМ описано не только при сЮИА, но и при болезни Кавасаки, СКВ, ЮДМ, других РЗ и аутовоспалительных моногенных заболеваниях у детей, а также у взрослых [10–14]. Согласно данным литературы в структуре ГЛГ пациенты с РЗ составляют 2–5% [13]. Ввиду редкости, а также с учетом специфики данной нозологии отсутствуют контролируемые многоцентровые исследования, ранняя диагностика по-прежнему представляет существенную проблему. Для диагностики САМ при сЮИА используют классификационные критерии, предложенные Ravelli A. и соавт. в 2016 г. [8]. В своем ретроспективном исследовании мы

проводили ревизию диагноза САМ у пациентов с сЮИА, базируясь именно на этих критериях. На сегодняшний день они наиболее широко используются для диагностики САМ не только при сЮИА, но также при других нозологиях, в том числе при СКВ [15], демонстрируя высокую специфичность, но низкую чувствительность на начальной стадии развития САМ [16]. Диагноз САМ у пациентов с СКВ был верифицирован нами на основе предварительных критериев по диагностике САМ для этой нозологии, опубликованных A. Parodi и соавт. в 2009 г. [9]. Между тем следует отметить, что в недавно опубликованном исследовании R. Naveen и соавт. продемонстрировано, что как критерии САМ при сЮИА, так и критерии САМ при СКВ одинаково хорошо работали при этих двух нозологиях в отличие от критериев первичного ГЛГ 2004 г. [17]. У наших пациентов с ЮДМ и с перекрестным синдромом для диагностики САМ мы использовали критерии 2016 г., которые чаще применяются при других РЗ, в том числе при ЮДМ [18]. В критерии САМ при сЮИА и СКВ не вошло обязательное морфологическое подтверждение, поскольку далеко не всегда у подобных пациентов выявляются признаки гемофагоцитоза при исследовании пунктата костного мозга [8, 9]. Среди обследованных нами пациентов костномозговая пункция выполнена у 36,8%, из них гемофагоцитоз подтвержден только в 38% случаев.

Согласно данным литературы 51–68% всех случаев САМ регистрируется на момент дебюта РЗ [11, 19], однако в анализируемой нами группе большинство пациентов развивали САМ на протяжении последующего течения уже верифицированного заболевания. Подобное течение САМ зафиксировано в том числе у детей с ЮДМ и перекрестным синдромом, хотя согласно исследованию D. Poddighe и K. Daubeu в подобных случаях более характерно развитие САМ в дебюте [18].

В нашем исследовании выявлено 17,5% пациентов с повторными эпизодами САМ, что сходно с результатами J.L. Stéphan и соавт., в чьем исследовании зафиксировано 16% подобных случаев [20]. Следует отметить, что пациенты с сЮИА, перенесшие САМ повторно, в анализируемой группе составили четверть всех случаев, что можно объяснить накоплением информации за более длительный период.

Наши данные о преобладании сЮИА в структуре нозологий, при которых встречается САМ, совпадают с большинством данных литературы [4, 5, 12, 20, 21]. Однако в исследовании R. Naveen и соавт. выявлено преобладание пациентов с СКВ, вероятно, обусловленное особенностями выборки, в которой были взрослые пациенты, что косвенно указывает на возрастную специфику развития САМ при РЗ [17].

По данным литературы, частота развития САМ при сЮИА составляет 7–22% всех случаев [22, 23], при СКВ – 5–9% [11, 24], что несколько

ниже выявленной нами частоты. Подобные различия могут быть обусловлены длительностью наблюдения и спецификой работы стационара Федерального центра, куда направляют, как правило, более сложных пациентов.

В анализируемой группе преобладали девочки, что согласуется с результатами, полученными большинством авторов [20, 21], но отличается от данных исследования R. Naveen и соавт., где в группе пациентов с сЮИА и САМ преобладали мальчики в соотношении 11:3 [17].

В подавляющем большинстве случаев, как и в нашем исследовании, развитие САМ при РЗ обусловлено активностью основного заболевания, значительно реже выявляется связь с инфекцией [4, 5, 21, 22]. Однако следует отметить, что 42% наших пациентов с СКВ развили САМ в хронологической связи с обострением, имевшим четко прослеживаемую связь с неадекватным приемом ГК.

В литературе большое внимание уделяется взаимоотношению терапии и возможности развития САМ. Особенно остро эти вопросы рассматриваются в контексте применения ГИБП у пациентов с САМ. С одной стороны, обсуждается вопрос о роли ГИБП как возможного триггера развития САМ [22, 25, 26], с другой – имеются многочисленные наблюдения успешного применения ГИБП для купирования этого состояния [19, 21]. Обобщение накопленного опыта применения ГИБП у пациентов с сЮИА на сегодняшний день позволяет говорить о том, что данная терапия не предотвращает развитие САМ у пациентов, но может маскировать его проявления [27, 28]. В нашем исследовании только в 2 случаях прослеживается отчетливая связь с развитием САМ при СКВ с применением ритуксимаба, у пациентов с сЮИА ни в одном случае применения ГИБП подобной связи не зарегистрировано, но выявлена отчетливая связь с пролонгированием интервала между введениями тоцилизумаба либо канакинумаба. В группе пациентов с САМ достоверно чаще зафиксирована инфузионная реакция на тоцилизумаб, что соответствует результатам других исследований [29]. Среди тех, кто развил САМ на фоне приема ГИБП при сЮИА, по данным нашего исследования, лихорадка отсутствовала у  $1/3$  пациентов, что может быть обусловлено влиянием проводимой терапии с развитием «маскированного» САМ.

Клиническая картина и результаты лабораторного обследования в анализируемой группе больных принципиально не отличались от данных, полученных другими авторами как при сЮИА, так и при СКВ [11, 19, 22, 23]. Обращено внимание на появление в качестве ранних признаков САМ тенденции к снижению уровня тромбоцитов и гипертриглицеридемии. В группе пациентов с сЮИА и САМ в анамнезе в процессе динамического наблюдения выявлено интерстициальное поражение легких, что согласуется с ранее опубликованными материалами о повы-

шенной частоте поражения легких у пациентов с сЮИА при раннем дебюте, указании на перенесенный САМ и инфузионную реакцию на тоцилизумаб в анамнезе [29, 30].

Единого подхода к терапии САМ в настоящее время нет в связи с большой гетерогенностью этой группы пациентов. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по лечению сЮИА, опубликованных в 2013 г., нашла отражение попытка создания унифицированной схемы терапии у пациентов с САМ, однако она не затрагивает случаи тяжелого течения САМ [31]. Общая тактика основана на комбинации этиотропной и иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии в зависимости от тяжести состояния пациента, направленной на снижение гиперпродукции провоспалительных цитокинов и коррекцию осложнений, обусловленных избыточным системным воспалительным ответом. Во всех случаях препаратами первой линии являются ГК, применяемые как внутривенно, так и перорально. При недостаточной эффективности к терапии добавляют препараты внутривенного иммуноглобулина, циклоспорин А в дозе 4–5 мг/кг в сутки. При отсутствии эффекта обсуждается применение химиотерапевтического протокола первичного ГЛГ-2004. Используемые в анализируемой группе пациентов схемы терапии принципиально не отличались от данных большинства опубликованных исследований [5, 11, 19, 22] за исключением опыта применения ГИБП. У пациентов с сЮИА мы назначали/возобновляли тоцилизумаб либо канакинумаб после снижения активности САМ. Опыт применения ГИБП в исследуемой группе пациентов для лечения САМ был очень ограниченным и не позволяет сделать заключение о его эффективности. В целом по данным литературы частота использования ГИБП для купирования САМ в реальной клинической практике составляет до 12,5% [19].

Проведенное нами исследование имеет ряд существенных ограничений в связи с его ретроспективным характером и существенной гетерогенностью пациентов, что, безусловно, повлияло на выявление ряда клинических и лабораторных проявлений и не позволило достоверно оценить последовательность формирования отдельных симптомов в развернутой картине САМ. Необходимо также принять во внимание, что всем пациентам в анализируемой группе диагноз верифицировали на основании экспертного заключения клинициста без возможности удостовериться в его точности в связи с отсутствием проверенных диагностических критериев за исключением случаев наличия морфологического подтверждения по данным костномозговой пункции. В течение периода включения пациентов (2010–2020 гг.) наблюдались существенные изменения в подходах к терапии сЮИА и СКВ, и некоторые вариации в подходе к лечению САМ: пациенты, наблюдавшиеся в предыдущие годы,

с большей вероятностью получали сверхвысокие дозы ГК пролонгированным курсом с циклоспорином или без него, а лечившиеся в последние годы чаще получали ГИБП в качестве терапии основного заболевания с возможностью снижения ГК за более короткий промежуток времени на фоне возобновления ГИБП при купировании САМ. Кроме того, значительный рост публикаций, посвященных данной проблеме, возможно, в последнее время способствует настороженности и более точной диагностике с более ранней успешной терапией.

### Заключение

САМ может наблюдаться при различных РЗ у детей, но чаще при сЮИА. В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов развивали САМ на протяжении заболевания, реже – в дебюте. Среди пациентов с САМ преобладали девочки, однако при сравнении с аналогичными пациентами без истории САМ не выявлено склонности к его развитию в зависимости от половой принадлежности. Из клинических признаков подавляющее большинство пациентов имели фебрильную лихорадку, гепатомегалию, из ранних лабораторных признаков – гиперферритинемию, прогрессивное снижение тромбоцитов, гипертриглицеридемию.

Для пациентов с историей САМ при сЮИА зафиксированы более ранний возраст дебюта, преобладание системных проявлений. С учетом тяжести течения заболевания пациенты этой группы нуждались в раннем назначении терапии с применением ГИБП, при этом среди них достоверно чаще фиксировалась инфузионная реакция на тоцилизумаб. У развивших САМ на фоне ГИБП не выявлено связи с назначаемым препаратом при отчетливой связи с нарушением протокола терапии. При развитии САМ на фоне ГИБП возможно субклиническое течение САМ с отсутствием лихорадки.

В исследовании установлено, что риск развития САМ при СКВ выше у пациентов с серозитами, язвенным поражением слизистых оболочек, нейропсихическими нарушениями и при положительной пробе Кумбса в дебюте заболевания. Только в одном случае развития САМ при СКВ в отличие от сЮИА зафиксирован повторный эпизод. САМ при СКВ можно заподозрить у пациентов с лихорадкой, поражением ЦНС,

тромбоцитопенией и лабораторными признаками поражения печени. Случаи САМ выявлены при высокой активностью СКВ в дебюте, нарушении протокола лечения.

Раннее распознавание САМ может способствовать улучшению результатов лечения и отдаленного прогноза. Пациенты с риском развития САМ нуждаются в тщательном мониторинге при коррекции схемы терапии. На сегодняшний день САМ остается серьезным заболеванием, что подчеркивает важность четко установленных критериев, помогающих в своевременной диагностике, и новых методов лечения, более точно нацеленных на его патогенетические пути.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № АААА-А19-119021190149-0 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** The problem of autoinflammatory diseases: clinical and genetic diagnosis and treatment fundamental scientific theme № АААА-А19-119021190149-0 «Evolution of early arthritis and development of innovative technologies for the pharmacotherapy of rheumatic diseases in children and adults» in the laboratory of rheumatic diseases of childhood at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.


**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kaleda M.I.  0000-0002-0513-6826

Nikishina I.P.  0000-0003-1842-0348

Salugina S.O.  0000-0003-3689-431X

Fedorov E.S.  0000-0002-2282-1745

Nikolaeva E.V.  0000-0002-6906-0621

### Список литературы

1. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. Paediatr. Drugs. 2020 Feb; 22 (1): 29–44. doi: 10.1007/s40272-019-00367-1.
2. Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the iceberg. Eur J. Rheumatol. 2019 Dec 3; 7 (Suppl. 1): 1–8. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19150.
3. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile

rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. J. Pediatr. 1985; 106 (4): 561–566. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80072-x.

4. Moradinejad MH, Ziaee V. The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders. Minerva Pediatr. 2011; 63 (6): 459–466. PMID: 22075800.

5. Ravelli A, Davi S, Minola F, Martini A. Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2015; 29 (5): 927–941. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010.

6. Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulfraat NM, Vastert SJ. Evidence-based diagnosis and

treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 13: 55. doi: 10.1186/s12969-015-0055-3.

7. *Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F.* Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr. Rheumatol.* 2017; 15 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>.

8. *Ravelli A, Minoia F, Davi S* on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75: 481–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.

9. *Parodi A, Davi S, Pringè AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al.*; Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (11): 3388–3399. doi: 10.1002/art.24883.

10. *Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q.* Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 44 (4): 405–410. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.007.

11. *Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT.* Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (4): 616–624. doi: 10.1002/art.40417.

12. *Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al.* Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012 Oct; 16 (10): 1414–1424. PMID: 23104659.

13. *Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, Tian X.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93 (2): 100–105. doi: 10.1097/MD.0000000000000022.

14. *Zhang Y, Yang Y, Bai Y, Yang D, Xiong Y, Zeng X.* Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin. Rheumatol.* 2016 May; 35 (5): 1145–1151. doi: 10.1007/s10067-016-3178-0.

15. *Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, Lee SW, Park YB, Song JJ.* In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47 (2): 216–221. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.002.

16. *Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, et al.* Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018; 70 (9): 1412–1415. doi: 10.1002/acr.23482.

17. *Naveen R, Jain A, Muhammed H, Gupta L, Misra DP, Lawrence A, et al.* Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of similarities and dissimilarities. *Rheumatol. Int.* 2021; 41 (3): 625–631. doi: 10.1007/s00296-020-04763-6.

18. *Poddighe D, Dauyey K.* Macrophage activation syndrome in juvenile dermatomyositis: a systematic review. *Rheumatol. Int.* 2020; 40: 695–702. doi: 10.1007/s00296-019-04442-1.

19. *Zou LX, Zhu Y, Sun L, Ma HH, Yang SR, Zeng HS, et al.* Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China. *World J. Pediatr.* 2020; 16: 89–98. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00256-0>.

20. *Stéphan JL, Koné-Paul I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Priour AM.* Reactive haemophagocytic syndrome in

children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (11): 1285–1292. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1285.

21. *Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, Hayward KN, Hersh AL, Brogan TV, et al.* Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (12): 4135–4142. doi: 10.1002/art.34661.

22. *Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al.*; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov; 66 (11): 3160–3169. doi: 10.1002/art.38802.

23. *Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ.* Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (5): 1133–1138.

24. *Vilalyuk S, Sirachalnan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J.* Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. *Clin. Rheumatol.* 2013 Jun; 32 (6): 899–904. doi: 10.1007/s10067-013-2227-1.

25. *Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурагимова Ф.Н., Гурина О.П., Калашикова О.В., Часнык В.Г.* Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 295–300. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1567>.

26. *Каледа М.И., Никишина И.П., Николаева Е.В., Шаповаленко А.Н., Федоров Е.С., Пачкория Т.Н.* Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (2): 208–214. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-208-214>.

27. *Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, Koné-Paul I, et al.* Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018 Mar; 70 (3): 409–419. doi: 10.1002/acr.23277. Epub 2018 Jan 30. PMID: 28499329.

28. *Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, et al.* Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020 Jan 10; 18 (1): 2. doi: 10.1186/s12969-020-0399-1.

29. *Saper VE, Chen G, Deutsch GH, Gullerman RP, Birgeimer J, Jagadeesh K, Canna S, et al.*; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry Investigators. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2019 Dec; 78 (12): 1722–1731. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216040.

30. *Schulert GS, Yasin S, Carey B, Chalk C, Do T, Schapiro AH, et al.* Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1943–1954. doi: 10.1002/art.41073.

31. *Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al.* American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct; 65 (10): 2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.

А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева, А.Р. Забродина, Л.П. Меликян

**КЛАССИЧЕСКИЙ ТИП СИНДРОМА ЭЛЕРСА–ДАНЛО:  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ  
ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ**ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ

Классический тип синдрома Элерса–Данло (СЭД) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, обусловленное дефектом коллагена V типа. Частота патологии оценивается как 1:20 000 населения. Представлены результаты многолетнего (15 лет) наблюдения за группой больных (n=18) с классическим типом СЭД, включающей 5 мальчиков и 13 девочек в возрасте от 3 до 18 лет. Диагноз был поставлен на основании наличия у всех больных 2 больших и 5 малых международных диагностических критериев. Показан прогрессивный характер заболевания, наиболее очевидный по динамике состояния опорно-двигательного аппарата. Генетическая верификация диагноза была проведена 6 пациентам; у 5 пробандов выявлены мутации в гене COL5A1, у одного – в гене COL5A2. Только у 2 детей детектированы уже зарегистрированные в базе данных мутации. У 4 пациентов найдены ранее неизвестные замены. В статье представлены вопросы дифференциальной диагностики этой тяжелой патологии и затронута проблема преемственности между медицинскими детскими специалистами и врачами различных специальностей, работающими со взрослым населением.

**Ключевые слова:** дети, синдром Элерса–Данло, классический тип, клиническая симптоматика, диагностика, наблюдение.

**Цит.:** А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева, А.Р. Забродина, Л.П. Меликян. Классический тип синдрома Элерса–Данло: дифференциальная диагностика и особенности ведения больных. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 62–69.

А.Н. Semyachkina, E.A. Nikolaeva, A.R. Zabrodina, L.P. Melikyan

**THE CLASSIC TYPE OF EHLERS–DANLOS SYNDROME:  
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND PECULIARITIES  
OF PATIENT MANAGEMENT**

Research and Clinical Institute for Pediatrics named after academician Yuri Veltischev, Pirogov Russian National University, Moscow, Russia

The Classic Ehlers–Danlos syndrome (cEDS) is an autosomal dominant hereditary disease caused by type V collagen defect. The incidence of pathology is estimated at 1:20,000 of the population. The results of a long-term (15 years) follow-up of a group of patients (n=18) with cEDS, including 5 boys and 13 girls aged from 3 to 18 years, are presented. The diagnosis was made based on the presence of 2 large and 5 small international diagnostic criteria in all patients. The progreduated character of the disease is shown, which is most obvious in the dynamics of the state of the musculoskeletal system. Genetic verification of the diagnosis was performed in 6 patients; 5 probands had mutations in the COL5A1 gene, and one in the COL5A2 gene. Mutations already registered in the database were detected only in 2 children. Previously unknown substitutions were found in 4 patients. The article presents the issues of differential diagnosis of this severe pathology and touches upon the issue of continuity between medical pediatric specialists and doctors of various specialties working with the adult population.

**Контактная информация:**

**Семячкина Алла Николаевна** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
**Адрес:** Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2  
**Тел.:** (495) 483-03-12  
asemyachkina@pedklin.ru  
Статья поступила 12.05.21  
Принята к печати 24.09.21

**Contact Information:**

**Semyachkina Alla Nikolaevna** – D. Med. Sc., chief researcher, Department of Clinical Genetics, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after academician Yuri Veltischev  
**Address:** 2, Taldomskaya ul., Moscow, 125412, Russia  
**Phone:** (495) 483-03-12  
asemyachkina@pedklin.ru  
Received on May 12, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021



**Keywords:** children, Ehlers–Danlos syndrome, classical type, clinical symptoms, diagnostics, observation.

**For citation:** A.N. Semyachkina, E.A. Nikolaeva, A.R. Zabrodina, L.P. Melikyan. The classic type of Ehlers–Danlos syndrome: differential diagnosis and peculiarities of patient management. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 62–69.

Среди наследственных орфанных заболеваний существенное место занимает синдром Элерса–Данло (СЭД), распространенность которого в популяции достигает 1:5000 [1]. Согласно классификации 2017 г. выделяют 13 генетически гетерогенных типов СЭД, а также гипермобильный тип с неустановленным генетическим дефектом [2]. По-видимому, наиболее часто встречаются классический (1:20 000 населения), сосудистый (1:50 000–1:100 000 новорожденных) и гипермобильный (до 1/2 всех случаев СЭД) типы [3–6].

Классический тип СЭД наследуется аутосомно-доминантно. Более чем в 90% случаев у пациентов обнаруживают мутацию генов *COL5A1* и *COL5A2* [2, 3], которые кодируют соответственно  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепи коллагена V типа.

Коллаген V типа – фибриллярный белок, представленный гетеротримером. На его долю приходится около 5% от всего коллагена. Данный коллаген содержится в основном в костной ткани, коже и сухожилиях. Ведущая роль коллагена V типа – образование в тканях гетеротримерных соединений, как правило, совместно с наиболее распространенным в организме коллагеном I типа. Структуры, образованные этими фибриллярными коллагенами, обеспечивают прочность и целостность экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани (СТ) [5, 7].

В редких случаях у больных с клиническими проявлениями классического типа СЭД обнаруживают мутации генов *COL1A1* и *COL1A2*, которые кодируют  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепи коллагена I типа [2, 8].

Для установления клинического диагноза классического типа СЭД предлагается учитывать большие и малые критерии. К большим критериям относят: 1) гиперрастяжимость кожи с наличием атрофических рубцов и 2) генерализованную гипермобильность суставов ( $\geq 5$  баллов по шкале P. Beighton). В малые критерии входят следующие признаки: склонность к появлению синяков; мягкая, рыхлая кожа с повышенной ранимостью; моллюсковидные псевдоопухоли (на локтях, пальцах); подкожные сферические образования, пальпируемые в области предплечья, голени; грыжи; эпикант; последствия гипермобильности суставов – растяжения связок, вывихи/подвывихи, боли, плоскостопие; наличие близкого родственника с проявлениями классического типа СЭД. Клинический диагноз может быть установлен, если у больного выявлен первый большой критерий в сочетании со вторым большим критерием или не менее чем с 3 малыми критериями [2].

Многие авторы подчеркивают необходимость молекулярно-генетической верификации диагноза. Это в значительной степени связано с трудностью дифференциальной диагностики различных типов СЭД и разграничения с недифференцированной дисплазией СТ. Сходство клинической симптоматики, обусловленное вовлечением в патологический процесс структур СТ, может привести к установлению неправильного диагноза. Это влечет за собой отсутствие целенаправленного медицинского наблюдения пациента, ошибки медико-генетического консультирования семьи. Между тем, по опыту работы специализированной клиники, дети с подозрением на СЭД или дисплазию СТ составляют значительный контингент, направляемый в стационар для комплексного обследования [9].

Цель исследования – анализ клинических проявлений группы больных с классическим типом СЭД.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением отдела клинической генетики за истекшие 15 лет находились 18 больных с классическим типом СЭД в возрасте от 3 до 18 лет, среди них 5 мальчиков и 13 девочек. Обследование больных с изучением данных анамнеза, анализом родословных, использованием клинических и лабораторных методов осуществляли в отделе клинической генетики НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Молекулярно-генетические исследования – таргетное секвенирование, секвенирование панелей генов и экзомов – выполняли в различных лабораториях (ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Геномед и др.).

#### Результаты

Основная клиничко-генетическая характеристика больных суммирована в таблице. Как видно из представленной таблицы, все 18 больных с классическим типом СЭД имели по 2 больших критерия: гиперрастяжимую кожу с атрофическими рубцами – первый критерий (рис. 1 и 2) – и генерализованную подвижность суставов – второй критерий (рис. 1). Следует подчеркнуть, что генерализованная подвижность суставов достигала у всех пробандов наивысшего показателя – 9 баллов по шкале P. Beighton. Кроме того, у всех 18 больных было не менее 5 малых критериев, наиболее часто: мягкая кожа, ее повышенная ранимость, эпикант, плоскостопие, склонность к появлению синяков. Обрацала на себя внимание выражен-



Рис. 1. Гиперрастяжимость кожи с наличием «папиросных» (атрофических) и келоидных рубцов в области коленных суставов и передней поверхности голени у ребенка с классическим типом СЭД (а) и генерализованная подвижность суставов у девочки 7 лет с классическим типом СЭД (б).

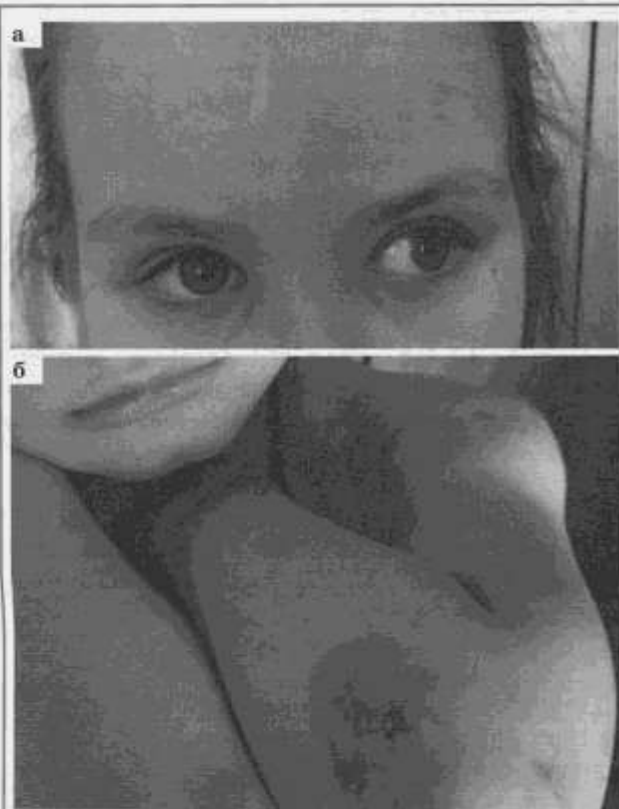


Рис. 2. «Папиросный» рубец на лбу, эпикант у пробанда с классическим типом СЭД (а) и наличие псевдоопухолей в области локтевого сустава у ребенка с классическим типом СЭД (б).

ность эпиканта (рис. 2) у всех пробандов, что придавало им азиатские черты.

Подкожные сферические образования, пальпируемые в области предплечий и передней поверхности голени, наблюдались у 8 больных. Они были представлены деструктивными инкапсулированными рентгеноконтрастными образованиями СТ. Моллюсковидные псевдо-

опухоли с типичной локализацией (локтевые и коленные суставы) выявлены у 6 пробандов (рис. 2). Вывихи и подвывихи суставов регистрировались у 4 детей; при этом были задействованы плюсневая кость, нижнечелюстной сустав, надколенник и лопатка. Грыжа (пупочная) диагностирована только у одной девочки, которая была успешно прооперирована в возрасте 2 лет.

Тип наследования заболевания во всех представленных наблюдениях соответствует ауто-сомно-доминантному наследованию. Наличие близкого родственника с СЭД констатировано у 6 пробандов из 4 семей (отмечены в таблице звездочкой), в том числе у двух матерей и двух отцов. Тяжелая форма заболевания наблюдалась у одной из этих матерей (№ 1, см. таблицу). Так, в возрасте 43 лет у женщины была существенно снижена двигательная активность из-за выраженной деформации всех суставов и выраженного болевого синдрома, который купировался обезболивающими препаратами. Качество жизни женщины было резко снижено: она имела инвалидность 2-й группы. Сибсы (№ 13 и № 14, см. таблицу) унаследовали СЭД от отца. В этой семье было много больных (8 человек в 4 поколениях) с разной, со слов отца, тяжестью клинической симптоматики (рис. 3). Таким образом, тип наследования заболевания во всех представленных наблюдениях соответствует ауто-сомно-доминантному наследованию.

Таблица демонстрирует также, что при классическом типе СЭД в патологический процесс вовлекаются внутренние жизненно важные органы и системы. По результатам обследования сердечно-сосудистой системы у больных наиболее часто встречались пролапсы митрального и трикуспидального клапанов (у 10), нарушения проводящей системы – нарушение ритма сердца, слабость синусового узла (у 6), малые аномалии развития сердца – дополнительные хорды и трабекулы (у 4). У 2 детей были выявлены расширения полостей сердца, у одного ребенка – врожденный порок сердца (аномалия Эпштейна). У одного больного в возрасте 12 лет произошел спонтанный разрыв крупного сосуда (бедренной артерии справа), успешно устраненный хирургически по месту жительства. О вовлечении в патологический процесс бронхолегочной системы свидетельствовало снижение показателей жизненной емкости легких, зарегистрированное у всех пациентов, указывающее на смешанные нарушения вентиляционной функции легких (по данным спирометрии). У одного ребенка (№ 12) произошел спонтанный пневмоторакс.

У всех больных при обследовании выявлены признаки поражения желудочно-кишечного тракта – гастрит (4), гастродуоденит (4), гастроэзофагеальный рефлюкс (11). У одного ребенка наблюдалось выпадение прямой кишки. Изменения мочевыделительной системы проявлялись в основном повышением подвижности почек (5 детей) или нефроптозом (11 пробандов).

Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза к настоящему времени проведено 6 больным. У 5 пробандов выявлены мутации в гене *COL5A1*, у одного пробанда – в гене *COL5A2*.

Мутации в гене *COL5A1* локализованы в трех экзонах (30, 48, 66) и двух интронах (37 и 50) в гетерозиготном состоянии. Так, у ребенка К.Я. (№ 7, см. таблицу) выявлена известная мутация: NM\_000093.4:c.3769C>T; p.(Arg1257\*) в экзоне 48, приводящая к образованию стоп-кодона. Данная мутация, по данным литературы [19], ассоциирована с классическим типом СЭД.

У остальных детей выявлены ранее не известные мутации. У ребенка Н.Т., 8 лет (№ 6, см. таблицу) в 37 интроне гена *COL5A1* определена мутация: NM\_000093.4:c.2953-1G>T;p.?, приводящая к нарушению сайта сплайсинга. Больная М.М., 14 лет (№ 8, см. таблицу), имела мутацию: NM\_000093.4:c.2569\_2572delCCTC;p.(Pro857Trpfs\*216) в экзоне 30 (делеция 4 нуклеотидов), приводящую к сдвигу рамки считывания. У девочки Г.М., 7 лет (№ 16, см. таблицу), в интроне 50 детектирована нуклеотидная замена NM\_000093.4:c.4014+5G>A;p.?, ведущая к aberrantному сплайсингу. У пациентки Д.С., 18 лет (№ 17, см. таблицу), при секвенировании полного экзона в экзоне 66 обнаружен вариант NM\_000093.4:c.5452A>G;p.(Asn1818Asp), приводящий к аминокислотной замене в синтезируемом белке. Данный нуклеотидный вариант унаследован от отца девушки, клиническая симптоматика у которого характеризуется повышенной растяжимостью кожи, гиперподвижностью суставов, поперечным плоскостопием, нарушением сердечного ритма, миопией высокой степени (-7D).

Перечисленные выше нуклеотидные варианты гена *COL5A1* отсутствуют в базе данных популяционных частот gnomAD. В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК [11] обнаруженные варианты признаны патогенными. Клиническая симптоматика у пациентов соответствует критериям классического типа СЭД.

У больной В.Е. (№ 18, см. таблицу) мутация NM\_000393.3:c.3040-2A>G;p.? в гене *COL5A2*, локализованная в интроне 43, нарушает канонический сайт сплайсинга. Мутация патогенна и зарегистрирована у больных с СЭД. Клинические проявления у ребенка были тяжелыми – гиперподвижность суставов (рис. 1), растяжимость кожи и слизистых оболочек, нарушения опорно-двигательного аппарата (см. таблицу). Тяжесть основного заболевания, по-видимому, усугублялась тем, что ребенок родился недоношенным на 31-й неделе гестации с низкими массо-ростовыми показателями (1570 г и 43 см).

У одного ребенка (Т.А. 12 лет, № 9, см. таблицу) с клинически установленным диагнозом классического типа СЭД при секвенировании полного экзона не выявлено значимой нуклеотидной замены в генах, ассоциирован-



Рис. 3. Родословная sibсов 16 лет и 13 лет (№ 13 и № 14 в таблице) с классическим типом СЭД (а); атрофические рубцы на коже лба, гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность мелких суставов у ребенка 8 лет с классическим типом СЭД (б).

ных с этим заболеванием. Не исключено, что патогенная мутация локализована в одном из интронов генов *COL5A1* или *COL5A2*. Для подтверждения данного предположения запланировано секвенирование полного генома.

В качестве примера приводим краткую выписку из истории болезни ребенка с классическим типом СЭД, верифицированным при молекулярно-генетическом исследовании.

Девочка Т., 8 лет (№ 6, см. таблицу), поступила в клинику с жалобами на повышенную утомляемость, мышечную слабость, боли в нижних конечностях при физической нагрузке, легкую травматизацию кожных покровов и длительное заживление раневых поверхностей с формированием келоидных и «папиросных» рубцов. При анализе родословной установлено, что матери ребенка 44 года, отцу 45 лет; они здоровы, профессиональных вредностей не имеют. В семье были случаи сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний.

Девочка от I благоприятно протекавшей беременности, физиологических родов. Масса тела при рождении 3410 г, длина тела 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В раннем возрасте отмечалась задержка темпов моторного развития: голову стала держать с 3 месяцев, ходить – с 1 года 4 мес. В 2 года оперирована по поводу пупочной грыжи.

С 1,5 года родители обратили внимание на повышенную травматизацию ребенка, появление после падений рваных ран на передней поверхности голеней, коленных и локтевых суставов. Нередко такие травмы требовали хирургического вмешательства, раны отличались очень длительным заживлением с формированием обширных келоидных и «папиросных» рубцов синюшно-лилового цвета. Для врачей, наблюдавших ребенка по месту жительства, характер заболевания оставался неясным; было высказано предположение о недифференцированной дисплазии СТ. Для уточнения диагноза девочка в возрасте 8 лет была направлена в отделение клинической генетики НИКИ педиатрии.

При поступлении в клинику состояние ребенка было среднетяжелым по совокупности симптомов основного заболевания. Показатели физического развития – выше средних значений, гармоничные: масса тела 41,3 кг, длина тела 151 см. Оба показателя соответствовали 75–90-м перцентилям.

Обращали на себя внимание следующие фенотипические признаки пробанда (рис. 3): большое количество «папиросных» и келоидных рубцов, преимущественно на лице и передней поверхности голеней; наличие экхимозов; эпикант; нежная, очень растяжимая кожа, отстающая от подлежащих тканей; гиперподвижность крупных и мелких суставов (9 баллов по шкале P. Beighton); сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника II степени; плоско-вальгусная установка стоп. Отмечен положительный признак Горлина (способность достать языком кончик собственного носа), свидетельствующий о гиперэластичности слизистых оболочек.

При обследовании сердца с помощью функциональных методов выявлены эктопический предсердный ритм, умеренная аритмия с периодами выраженной брадикардии; частота сердечных сокращений 79–55 уд. в минуту. По данным эхокардиографии: признаков пороков сердца нет; пролапс митрального клапана; дисфункция хорд трикуспидального клапана; продольная трабекула в левом желудочке; размеры правого желудочка на верхней границе нормы. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек: аномалия формы и увеличение желчного

пузыря; утолщение паренхимы почек; повышение подвижности правой почки; признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. При рентгенографических исследованиях костей, голеней, предплечий и кистей патологии не обнаружено.

Показатели клинических анализов крови и мочи соответствовали норме. В биохимических анализах, отражающих состояние основных видов обмена веществ, патологии не обнаружено. Результаты анализов, характеризующих свертывающую систему крови, – без патологических изменений.

Невролог при осмотре констатировал симметричное снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов. Кардиолог подтвердил наличие пролапса митрального клапана и диагностировал дисфункцию синусового узла и вегетососудистую дистонию по ваготоническому типу.

Таким образом, данные анамнеза, совокупность фенотипических признаков и результатов обследования свидетельствовали о наличии у девочки моногенного заболевания СТ – СЭД согласно международным диагностическим критериям.

По результатам молекулярно-генетического исследования, выполненного в лаборатории «Геномед» с

Таблица

Клинико-генетическая характеристика наблюдаемых больных с классическим типом СЭД (n=18)

№	Пациенты	Возраст при обследовании	Основные клинические симптомы				
			гиперрастяжимость кожи и слизистых оболочек, эпикант	наличие папиросных и келоидных рубцов	гиперподвижность суставов (по шкале Бейтона)	вывихи и подвывихи суставов/плоскостопие	кифосколиоз/воронкообразная деформация грудной клетки
1	Т.А.*	15 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/ 1-й степени
2	Д.Ю.*	14 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/ 1-й степени
3	Д.А.*	12 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
4	Г.А.	15 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
5	Л.М.	14 лет	++	+	9 баллов	Подвывих плюсневой кости/+	2-й степени/ 2-й степени
6	Н.Т.	8 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
7	К.Я.	7 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/ 2-й степени
8	М.М.	14 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
9	Т.А.	12 лет	++	+	9 баллов	-/+	2-й степени/-
10	Д.В.	16 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
11	К.А.	12 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
12	К.В.	9 лет	++	+	9 баллов	Подвывих височно-нижнечелюстного сустава/+	1-й степени/ 1-й степени
13	А.О.*	16 лет	++	+	9 баллов	Подвывих правого надколенника/+	1-й степени/ 1-й степени
14	А.Р.*	13 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
15	Г.Л.	7 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
16	Г.М.	7 лет	++	+	9 баллов	-/+	1-й степени/-
17	С.Д.	18 лет	++	+	9 баллов	Подвывих плече-лопаточного сустава/+	2-й степени/ 1-й степени
18	Е.В.*	6 лет	++	+	9 баллов	Дисплазия тазобедренных суставов/+	1-й степени/-

№	Пациенты	Возраст при обледованиях	Основные клинические симптомы					ДНК-диагностика
			сердечно-сосудистая система	бронхолегочная система	желудочно-кишечный тракт	мочевыделительная система	орган зрения (+ норма)	
1	Т.А.*	15 лет	ПМК, ПТК	↓ ЖЕЛ	Гастрит, ГЭР	Нефроптоз	+	Не проводилась
2	Д.Ю.*	14 лет	ПМК, ПТК	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Нефроптоз	+	Не проводилась
3	Д.А.*	12 лет	ПМК, ПТК	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Нефроптоз	+	Не проводилась
4	Г.А.	15 лет	ВПС: аномалия Эпштейна	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Нефроптоз	+	Не проводилась
5	Л.М.	14 лет	Слабость синусового узла	↓ ЖЕЛ	Гастрит	Нефроптоз	+	Не проводилась
6	Н.Т.	8 лет	Слабость синусового узла, редкие синкопэ	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Нефроптоз	+	Ген COL5A1, мутация в интроне 37: NM_000093.4: c.2953-1G>T;p.?
7	К.Я.	7 лет	ПМК, ПТК, расширение правого желудочка	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Повышение подвижности правой почки	Миопия слабой степени	Ген COL5A1, экзон 48: NM_000093.4: c.3769C>T; p.(Arg1257*)
8	М.М.	14 лет	Синусовая аритмия, дополнительная трабекула в полости левого желудочка	↓ ЖЕЛ	Гастродуоденит	Повышение подвижности обеих почек	+	Ген COL5A1, экзон 30: NM_000093.4: c.2569-2572 del CCTC, p.(Pro857Trpfs*216)
9	Т.А.	12 лет	ПМК. Спонтанный разрыв бедренной артерии справа	↓ ЖЕЛ	Гастрит	Двусторонний нефроптоз	+	Секвенирование полного экзона – патологии не найдено Планируется секвенирование генома
10	Д.В.	16 лет	Слабость синусового узла, ПМК, ПТК	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Двусторонний нефроптоз	Миопия слабой степени	Не проводилась
11	К.А.	12 лет	ПМК, ПТК, редкие синкопэ	↓ ЖЕЛ	Гастродуоденит	Левосторонний нефроптоз	+	Не проводилась
12	К.В.	9 лет	Дополнительная трабекула в полости левого желудочка	↓ ЖЕЛ. Спонтанный пневмоторакс	ГЭР	Повышение подвижности правой почки	Миопический астигматизм	Не проводилась
13	А.О.*	16 лет	Расширение полости правого желудочка, слабость синусового узла	↓ ЖЕЛ	ГЭР Выпадение прямой кишки	Двусторонний нефроптоз	Миопия слабой степени	Не проводилась
14	А.Р.*	13 лет	ПМК, ПТК	↓ ЖЕЛ	Гастрит	Повышение подвижности левой почки	+	Не проводилась
15	Г.Л.	7 лет	ПМК, ПТК	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Повышение подвижности обеих почек	+	Не проводилась
16	Г.М.	7 лет	Дополнительная трабекула в левом желудочке	↓ ЖЕЛ	ГЭР	Нефроптоз	+	Ген COL5A1, мутация в интроне 50: NM_000093.4: c.4014+5G>A;p.?
17	С.Д.	18 лет	ПМК и ПТК	↓ ЖЕЛ	Гастродуоденит	Нефроптоз	Миопия средней степени	Ген COL5A1, экзон 66: NM_000093.4: c.5452A>G; p.(Asn1818Asp)
18	Е.В.*	6 лет	Синусовая аритмия, дополнительная трабекула в левом желудочке	↓ ЖЕЛ	Гастродуоденит	Повышение подвижности левой почки Правосторонний нефроптоз	Гиперметропический астигматизм OU	Ген COL5A2 интрон 43 NM_000393.3: c.3040-2A>G;p.?

использованием панели «Заболевания соединительной ткани», подтверждено наличие у ребенка классического типа СЭД. В гене *COL5A1* (интрон 37) детектирована замена NM\_000093.4:c.2953-1G>T; p.?, приводящая к нарушению сайта сплайсинга. Найденная нуклеотидная замена была подтверждена методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Отсутствие указанной мутации у здоровых родителей и здорового младшего сибса пробанда свидетельствовало о ее возникновении *de novo* и подтверждало ее патогенность. По результатам генетического анализа семье девочки было проведено медико-генетическое консультирование.

### Обсуждение

Таким образом, при анализе фенотипических признаков и результатов комплексного обследования 18 больных с классическим типом СЭД четко продемонстрировано наличие у всех пробандов 2 больших критериев диагностики синдрома и не менее 5 малых критериев, что даже выше необходимого для постановки клинического диагноза. Многолетнее (15 лет) наблюдение за большинством пробандов (10 больных) и их больными родственниками (8 человек) свидетельствует о прогрессивности течения заболевания, что становится особенно очевидным по состоянию опорно-двигательного аппарата больных. Лица среднего возраста (35 лет и более) отмечали ухудшение функционирования опорно-двигательного аппарата, преимущественно суставов. Эти изменения проявлялись усилением болевого синдрома, увеличением амплитуды движений в суставах с нарастанием случаев спонтанных вывихов/подвывихов и их тяжести, повышением степени деформаций в суставах. У ортопедов пациенты наблюдались с диагнозом «остеохондроз». Оперативные вмешательства на суставах и позвоночнике чаще всего оставались неэффективными. Большинство взрослых больных (6 человек) имели инвалидность 2–3-й группы.

Пробандов (7 пациентов) с классическим типом СЭД освобождали от службы в армии. Один из наблюдаемых нами юношей (№ 3, см. таблицу) вопреки заключению врачей военкомата решил все же выполнить свой воинский долг, но спустя 2 месяца понял, что воинская служба ему не по силам, и был комиссован по медицинским показаниям.

Очевидно, что прогрессивный характер классического типа СЭД обуславливает необходимость разработки отсутствующей на сегодня преемственности между медицинскими специалистами, курирующими больных детей и взрослых. Спектр взрослых специалистов, занимающихся проблемами СЭД, должен быть достаточно широк с обязательным включением в него хирургов-ортопедов, кардиологов, дерматологов, нефрологов, гастроэнтерологов, врачей ЛФК и физиотерапевтов. Специалисты должны хорошо понимать все сложные патогенетические механизмы этого тяжелого прогрессирующего заболевания и назначать больному соот-

ветствующий комплекс необходимых лечебных мер: медикаментозных, ортопедических, физиотерапевтических, бальнеопроцедур и санаторно-курортного лечения. Несомненно, что весь указанный комплекс должен координировать клинический генетик.

Для генетической верификации диагноза к настоящему моменту нами проведено ограниченное число исследований. Только у 2 детей выявлены мутации, уже зарегистрированные в базах данных. Относительно патогенной мутации NM\_000093.4:c.3769C>T; p.(Arg1257\*) в гене *COL5A1* имеются сведения, что до  $1/3$  пациентов с указанной мутацией могут иметь дилатацию корня аорты. Однако, по наблюдениям, это расширение аорты не является клинически значимым и с возрастом имеет тенденцию к обратному развитию [10]. Следует подчеркнуть, что у нашего пробанда диаметр корня аорты соответствовал нормальным значениям.

У 4 пациентов при молекулярном исследовании гена *COL5A1* были найдены ранее неизвестные мутации. Это, по-видимому, указывает на своеобразие российской популяции. Из 6 мутаций 5 возникли *de novo*, одна унаследована от больного отца пробанда.

Три из 6 выявленных мутаций, включая мутацию в гене *COL5A2*, находились в интронах. Не исключено, что у пробанда № 9 недетектированная при секвенировании полного экзона мутация также может быть расположена в одном из интронов генов *COL5A1* или *COL5A2*. Более широкое генетическое исследование позволит дать генетическую характеристику популяции российских больных.

Разработанные международные большие и малые критерии установления диагноза классического типа СЭД существенно облегчают клиническую диагностику. В то же время следует иметь в виду, что гипермобильность суставов, растяжимость кожи могут встречаться при других типах этого синдрома, а также при других моногенных болезнях СТ и при таком мультифакторном состоянии, как недифференцированная дисплазия СТ. Чтобы избежать диагностической ошибки, требуется генетическое исследование. Его результаты служат надежным основанием для выработки рекомендаций по дальнейшему медицинскому наблюдению за пробандом и его родственниками.

### Заключение

Более широкое использование клинико-генетического анализа у больных с СЭД классического типа будет способствовать усовершенствованию дифференциально-диагностических критериев заболевания, позволит установить возможные клинико-генетические корреляции для четкого прогнозирования течения заболевания. Полученные данные могут быть использованы в процессе уточнения научной информации о патогенетических механизмах болезни, что послу-

жит основой для разработки таргетной терапии этого тяжелого моногенного заболевания СТ.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Semyachkina A.N.  0000-0002-4026-3791

Nikolaeva E.A.  0000-0001-7146-7220

Zabrodina A.R.  0000-0003-4816-9369

Melikyan L.P.  0000-0003-2029-9890

## Список литературы

1. Zhou Z, Rewari A, Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers–Danlos syndrome. Two case reports and a review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (45): e13115.
2. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017; 175 (1): 8–26.
3. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers–Danlos syndrome: Identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 58.
4. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64 (6): 1869–1880.
5. Chiarelli N, Ritelli M, Zoppi N, Colombi M. Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Classical, Vascular, and Hypermobility Ehlers–Danlos Syndromes. *Genes (Basel)*. 2019; 10 (8): 609.
6. Forghani I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobility Ehlers–Danlos Syndrome. *Balkan Med. J.* 2019; 36 (1): 12–16.
7. Sun M, Chen S, Adams SM, Florer JB, Liu H, Kao WWY, et al. Collagen V is a dominant regulator of collagen

fibrillogenesis: Dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific Col5a1-null mouse model. *J. Cell Sci.* 2011; 124: 4096–4105.

8. Colombi M, Dordoni C, Venturini M, Zanca A, Calzavara-Pinton P, Ritelli M. Delineation of Ehlers–Danlos syndrome phenotype due to the c.934C>T, p.(Arg312Cys) mutation in COL1A1: Report on a three-generation family without cardiovascular events, and literature review. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2017; 173 (2): 524–530.

9. Николаева Е.А., Воченков С.В., Даницев И.С., Курмагомедова Р.Г., Блохина М.А., Забродина А.Р., и др. Структура наследственных заболеваний у детей, госпитализированных в специализированную клинику. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (5): 21–26.

10. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers–Danlos syndrome. *J. Pediatr.* 2011; 158 (5): 826–830.e1.

11. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.В., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (redakcija 2018, versija 2). Медицинская генетика. 2019; 18: (2): 3–23.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-69-75  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-69-75>

А.В. Сертакова, М.Х. Тимаев, С.А. Рубашкин, М.М. Дохов, К.П. Зверева

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов, РФ

### Контактная информация:

Сертакова Анастасия Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отдела инновационных проектов в отделе травматологии и ортопедии СГМУ им. В.И. Разумовского, врач травматолог-ортопед  
Адрес: Россия, 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148  
Тел.: (927) 224-02-80  
anastasiya-sertakova@yandex.ru  
Статья поступила 16.12.20  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Sertakova Anastasiya Vladimirovna – Cand. Sc. Med., researcher, Department of Innovative Projects, Department of Traumatology and Orthopedics, Razumovsky State Medical University, traumatologist-orthopedist  
Address: 148, Chernyshevsky ul., Saratov, 410002, Russia  
Phone: (927) 224-02-80  
anastasiya-sertakova@yandex.ru  
Received on Dec. 16, 2020  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021



Дисплазия тазобедренных суставов (ДТС) характеризуется различной степенью недоразвития тазобедренного сустава (ТС) и параартикулярных тканей с многочисленными вариантами клинико-анатомических критериев. В настоящее время рассматривается как одно из проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), что подтверждается генетическими исследованиями. Несомненно, у детей с ДТС встречаются и другие проявления НДСТ, клиническую совокупность которых необходимо учитывать для общего прогноза качества жизни пациента, а также определения контрольных точек в лечении и профилактике заболевания. Материалы и методы исследования: проведено скрининговое обсервационное одномоментное исследование с участием 785 детей (578 девочек и 207 мальчиков) от 2 до 14 лет ( $7,5 \pm 1,5$  года) с подтвержденным рентгенографически диагнозом ДТС различных вариантов (торсионно-вальгусная деформация, подвывих, вывих в ТС). Группу контроля составили 259 детей (140 девочек и 119 мальчиков) без патологии ТС, проходивших осмотр в НИИТОН для подготовки в детский сад/школу/спортивную секцию, сопоставимых по возрасту ( $6,5 \pm 1,3$  года). По оценке признаков НДСТ использовали критерии отбора Байесовского классификатора в модификации Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой, включающих 50 наиболее часто встречающихся клинических маркеров. Для анализа применяли клинико-anamnestический метод, инструментальные данные диагностики соматического здоровья. Результаты: после суммирования баллов у детей с ДТС диагностировали НДСТ I степени у 40,0% (314), II степени – у 36,1% (283) и III степени – у 23,9% (188). В большинстве случаев отмечали признаки НДСТ с элерсopodobным синдромом, для которого характерны изменения костно-мышечной системы, кожных покровов, соединительнотканых элементов внутренних органов (гипермобильность суставов, растяжимая кожа, анатомические нарушения сердечных клапанов, желчевыводящих протоков и др.) или признаки НДСТ с неклассифицируемым фенотипом, когда имеется разнообразие стигм. У всех детей в этой группе абсолютно присутствуют гипермобильность суставов, миотонический синдром, нарушение осанки различного типа. В контрольной группе с ДТС в 27,4% (71) отмечали отягощенную наследственность по патологии костно-мышечной системы по линии матери или отца. В контрольной группе также отмечали данные стигмы НДСТ, однако степень их выраженности и встречаемость были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). У этих детей наиболее значимыми оказались изменения со стороны органа зрения, нервной системы, челюстно-лицевой области, пищеварительного тракта и снижение иммунной функции. Заключение: проявления НДСТ достоверно чаще встречаются у детей с ДТС по сравнению со здоровыми, в структуре маркеров НДСТ у них преобладает патология костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. В патогенезе ДТС реализуется генетическая предрасположенность (45,5%, 357 детей) – гипермобильность суставов, миотонический синдром имели все дети в группе исследования. Проявления НДСТ встречались и в группе контроля, однако проявления носили висцеральный характер поражения и нарушения со стороны органов чувств, что не является предметом исследования детского ортопеда. Таким образом, особенности НДСТ у детей с ДТС рассматриваются в качестве предиктора тяжести течения патологии.

**Ключевые слова:** дисплазия тазобедренных суставов, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, фенотипические признаки, детский возраст.

**Цит.:** А.В. Сертакова, М.Х. Тимаев, С.А. Рубашкин, М.М. Дохов, К.П. Зверева. Клинико-диагностические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с дисплазией тазобедренных суставов. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 69–75.

A.V. Sertakova, M.Ch. Timaev, S.A. Rubashkin, M.M. Dokhov, K.P. Zvereva

## CLINICAL AND DIAGNOSTICS CRITERIA OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL DYSPLASIA OF THE HIP

Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is characterized by varying degrees of underdevelopment of the hip joint (HJ) and para-articular tissues with numerous variants of clinical and anatomical criteria. It is now considered one of the manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), which is confirmed by genetic testing. Undoubtedly, children with DDH also have other manifestations of UCTD, the clinical combination of which must be taken into account for the overall prognosis of the patient's quality of life, as well as the determination of control points in the treatment and prevention of the disease. Materials and methods of research: a single-stage observational screening study was carried out involving 785 children (578 girls and 207 boys) from 2 to 14 years old ( $7,5 \pm 1,5$  years) with a radiographically confirmed diagnosis of DDH of various variants (torsion-valgus deformity, subluxation, dislocation in the vehicle). The control



group consisted of 259 children (140 girls and 119 boys) without HJ pathology, who were examined at the Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery for preparation for a kindergarten/school/sports section, comparable in age ( $6,5 \pm 1,3$  years). The criteria for selecting UCTD was the Bayesian classifier modified by T.I. Kadurina and V.N. Gorbunova, including the 50 most common clinical markers. For analysis the clinical anamnestic method, instrumental data of somatic symptom disorder test was used. Results: after summing up the scores in children with DDH, grade I UCTD was diagnosed in 40,0% (314), grade II – in 36,1% (283) and grade III – in 23,9% (188). In most cases, symptoms of UCTD with an Ehlers-Danlos-like syndrome were noted, which are characterized by changes in the musculoskeletal system, skin, connective tissue elements of internal organs (hypermobility of the joints, stretchable skin, anatomical disorders of the heart valves, bile ducts, etc.) or signs of UCTD with an unclassifiable phenotype when there is a variety of stigmas. All children in this group have joint hypermobility, myotonic syndrome, and various types of posture disorders. In the control group with DDH, 27,4% (71) noted the burdened heredity in the pathology of the musculoskeletal system on the mother's or father's side. In the control group the signs of UCTD stigma were also diagnosed, however, the degree of their severity and occurrence were significantly lower ( $p < 0,05$ ). In these children, the most significant were changes in the organ of vision, nervous system, maxillofacial region, digestive tract and a decrease in immune function. Conclusion: manifestations of UCTD are significantly more common in children with DDH compared with healthy children; pathology of the musculoskeletal and cardiovascular systems prevails in the structure of UCTD stigmas. In the pathogenesis of DDH, a genetic predisposition is realized (45,5%, 357 children), hypermobility of joints, myotonic syndrome were observed in all children in the study group. Manifestations of UCTD were also found in the control group, however, the stigmas were of a visceral nature of lesions and impairments from the sense organs, which is not the subject of a pediatric orthopedist's study. Thus, the features of UCTD in children with DDH are considered as a predictor of the pathology severity.

**Keywords:** *hip dysplasia, undifferentiated connective tissue dysplasia, phenotype, childhood.*

**For citation:** *A.V. Sertakova, M.Ch. Timaev, S.A. Rubashkin, M.M. Dokhov, K.P. Zvereva. Clinical and diagnostics criteria of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 69–75.*

В практике детского ортопеда ведущее место занимает дисплазия тазобедренных суставов (ДТС) различной степени тяжести – от неполной децентрации до полного вывиха в суставе. Заявленная частота встречаемости патологии высоковариабельна и достигает 1–35:1000 новорожденных, количество девочек значительно выше и составляет 8:1 по сравнению с мальчиками [1]. По данным одного статистического исследования с применением логистической регрессии, ДТС встречается в среднем у 11,5:1000 новорожденных [2]. Это заболевание характеризуется различной степенью недоразвития тазобедренного сустава (ТС) и параартикулярных тканей с многочисленными вариантами клинико-анатомических критериев [3]. В связи с этим у пациентов с ДТС возникают сложности как в лечебном и реабилитационном процессе, так и прогнозе относительно качества жизни (КЖ). Заболевание рассматривают как одно из проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), что подтверждено генетическими исследованиями [4, 5]. НДСТ – мультифакториальная гетерогенная группа патологий с прогрессирующим течением, в основе которых лежат дефекты внеклеточного матрикса коллагенов у лиц с генетической предрасположенностью под интра/постнатальным действием неблагоприятных экзогенных факторов [6].

Несомненно, у детей с ДТС встречаются и другие проявления НДСТ, клиническую сово-

купность которых необходимо учитывать для общего прогноза качества жизни пациента, а также определения контрольных точек в лечении и профилактике заболевания. К сожалению, мы не нашли работ по данной тематике, поэтому наша цель – изучение фенотипических признаков НДСТ у детей с верифицированной ДТС.

## Материалы и методы исследования

### Дизайн исследования

Проведено скрининговое обсервационное одномоментное исследование (сравнительное рандомизированное одноцентровое выборочное, по типу «случай–контроль») пациентов с верифицированным диагнозом ДТС (группа исследования) и пациентов без патологии ТС (группа сравнения), стратификацию которых проводили по возрасту (вариационный ряд: 2–14 лет) на основании формирования единой системы внутрикостного кровообращения, дифференцировки центров окостенения опорного скелета, устойчивых биомеханических стереотипных локомоций, т.е. возраста начала полноценного прямохождения и действия гравитационных сил.

У всех детей оценили наличие признаков НДСТ. Для этого использовали критерии отбора Байесовского классификатора в модификации Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [7], включающих 50 наиболее часто встречающихся клинических маркеров. Для анализа применяли клинико-анамнестический метод (оценка фенотипических признаков, признаки дис-

плазии у родственников), инструментальные данные диагностики соматического здоровья (результаты рентгенографии, УЗИ, ЭКГ и др.).

Диагноз ДТС был подтвержден клиническим методом обследования (особенности походки, ограничение/избыточность движений в ТС, специальные функциональные тесты на стабильность ТС, синдром Тренделенбурга и др.) и рентгенографии, подтверждающей различные варианты ДТС (горсионно-вальгусная деформация, подвывих, вывих в суставе).

**Критерии соответствия:** для подбора однородных групп определены критерии включения/невключения в группу исследования ( $n=785$ ; 578 девочек и 207 мальчиков).

**Критерии включения:**

- возраст детей от 2 до 14 лет;
- наличие признаков НДСТ согласно отбору Байесовского классификатора в модификации Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой;
- наличие ДТС (группа исследования);
- отсутствие патологии ТС (группа контроля).

**Критерии неключения в исследование для обеих групп:**

- наличие у ребенка острого инфекционного заболевания на момент исследования;
- наличие сопутствующей патологии ЦНС (церебральный паралич, агенезия мозолистого тела и др.);
- наличие подтвержденной генетической аномалии соединительной ткани (СТ) (синдромы Марфана, Элерса–Данлоса, несовершенного остеогенеза и др.).

**Условия проведения**

Исследование проведено на базе клинико-диагностического и детского травматолого-ортопедического отделения НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Рентгенологическое исследование проведено с помощью аппарата OPERA Swing (Италия) с дозовой нагрузкой 0,003 мЗВ.

**Продолжительность исследования**

Период включения пациентов в исследование – с января 2019 г. по 15 декабря 2020 г.

**Анализ в подгруппах**

Обследовали 758 детей с ДТС (группа исследования) и 259 детей без патологии ТС (группа сравнения). Основными стратификационными факторами были возрастная периодизация – период раннего детства и старший школьный возраст (7–14 лет) по классификации Н.П. Гундобина, поскольку в эти возрастные периоды начинается и заканчивается созревание опорного скелета ребенка, висцеральных органов и формирование физиологических локомоций, что отражается на развитии как ДТС, так и костно-мышечной системы в целом. Критериями нормального развития ТС у детей считали отсутствие жалоб родителей и детей на изменение походки, хромоту, боль и ограничение движений в них; отрицательный функциональный тест Тренделенбурга; отсутствие клинических при-

знаков заболевания (нормальный объем движений в ТС); нормальные рентгенологические или ультразвуковые показатели развития ТС до года (входят в обязательный медицинский осмотр), стандартизированные для детей.

**Этическая экспертиза:** исследование проводили на основании подписания пациентами (их представителями) добровольного согласия в соответствии с рекомендациями комитета по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ.

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывали и определяли имеющимся количеством больных, соответствующим установленным критериям соответствия (включения, неключения).

**Методы статистического анализа данных:** статистическую обработку данных выполняли средствами программного пакета Gretl (A. Cotrell, USA, freeware). Для определения нормальности распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Мы получили нормальное распределение данных, поэтому определяли среднее значение ( $M$ ) и среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

**Объекты (участники) исследования**

В исследование включены 1017 детей, обследованных по плану. Группа исследования включала 785 пациентов с диагнозом «дисплазия тазобедренных суставов» (Q65.8/Q65.0/Q65.1/Q65.3 по МКБ-10), у которых выявлены признаки синдрома НДСТ согласно Байесовскому классификатору в модификации Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой. Средний возраст наблюдаемых составил  $7,5 \pm 1,5$  года (вариационный ряд: 2–14 лет), соотношение мальчики:девочки – 578:207. Группу сравнения составили 259 детей без патологии ТС, у которых также произведена оценка фенотипических проявлений НДСТ, средний возраст которых был  $6,5 \pm 1,3$  года (2–14 лет), соотношение мальчики:девочки – 140:119.

**Основные результаты исследования**

В группе исследования ( $n=785$ ) с ДТС в 45,5% (357) отмеченаотягощенная наследственность по патологии костно-мышечной системы по линии матери или отца. Группирование фенотипических признаков НДСТ, выявленное у всех детей этой группы, представлено в табл. 1.

После суммирования баллов у детей с ДТС диагностировали НДСТ I степени у 40,0% (314), II степень – у 36,1% (283) и III степень – у 23,9% (188). В целом у большинства отмечали признаки НДСТ с алерсоподобным синдромом, для которого характерны изменения костно-мышечной системы, кожных покровов, соединительнотканых элементов внутренних органов (гипермо-

Распределение фенотипических проявлений НДСТ у детей с ДТС (n=785)

Признаки НДСТ	Количество (% , абс.)
Астенический тип конституции или дефицит массы тела (Кетле II 25–10-й процентиля)	78,0% (612)
Гиперэластичность кожи, келоидные рубцы	56,9% (447)
Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	75,9% (596)
Склонность к носовым кровотечениям, образованию петехий при незначительной травме	68,0% (534)
Голубоватые склеры	34,0% (267)
Миотонический синдром	100,0% (785)
Грыжи передней стенки живота	58,0% (455)
Готическое небо	85,0% (667)
Суставной хруст и щелчки	93,9% (737)
Суставная гипермобильность	100,0% (785)
Нарушение осанки, патологический лордоз поясничного отдела позвоночника, сколиоз	100,0% (785)
Плоская стопа	48,0% (377)
Артралгии/преходящие микротравматические синовиты	40,0% (314)
Пролапс митрального клапана с/без регургитации I–II степени	45,0% (353)
Изменения ритма сердца по данным ЭКГ (аритмии, брадикардии, частичные блокады)	38,0% (298)
Дискинезия желчевыводящих путей	78,0% (612)
Вертебробазиллярная недостаточность на фоне нестабильности или структурных изменений шейного отдела позвоночника	60,0% (471)
Атония чашечно-лоханочной системы	56,9% (447)
Рецидивирующие вирусные/бактериальные инфекции	40,0% (314)

бильность суставов, растяжимая кожа, анатомические нарушения сердечных клапанов, желчевыводящих протоков и др.) или признаки НДСТ с неклассифицируемым фенотипом, когда имеется разнообразие фенотипических признаков. У всех детей в этой группе абсолютно присутствуют гипермобильность суставов, миотонический синдром, нарушение осанки различного типа.

В группе контроля (n=259) с ДТС в 27,4% (71) отмечали отягощенную наследственность по патологии костно-мышечной системы по линии матери или отца. Распределение фенотипических признаков НДСТ, выявленное у всех детей этой группы, представлено в табл. 2. Сразу необходимо отметить, что признаки НДСТ отсутствовали у 40,1% детей (104).

После суммирования баллов НДСТ I степени диагностировали у 56,2% (87), II степени – у 34,8% (54) и III степени – у 9,0% (14).

В целом даже в группе контроля у детей отмечали фенотипические проявления НДСТ в 60% случаев (90). При детальном сравнении в группе сравнения так же, как и в группе детей с НДСТ, преобладали признаки элерсоподобного синдрома (гипермобильность суставов, растяжимость кожи, келоидные рубцы и др.).

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений не отмечено.

#### Обсуждение

##### Резюме основного результата исследования

Проведен анализ 785 детей с диагнозом ДТС и 259 детей без патологии ТС для оценки распределения фенотипических проявлений НДСТ, как в обычной популяции, так и у детей с кли-

нически значимым верифицированным проявлением НДСТ. Выделены признаки НДСТ, которые встречались как в обеих группах, так и преимущественно в одной из них. Произведена стандартизация проявлений НДСТ в выборках пациентов свыше 100 человек.

##### Обсуждение основного результата исследования

Несмотря на отсутствие патогномичного диагноза ДТС, у детей в группе сравнения НДСТ выявляли в 60% случаев. При детальном сравнении в обеих группах преобладали признаки элерсоподобного синдрома (гипермобильность суставов, растяжимость кожи, келоидные рубцы и др.), что подтверждается наблюдениями других авторов. К примеру, в работе Н.И. Аверьяновой и соавт. заявлено о высокой стигматизации при НДСТ у современных школьников, среди которых у 60% отмечается до 4 признаков, а у 13,7% – свыше 7 признаков [8]. В исследовании М.Х. Курдановой и соавт. [9], изучавших распространенность НДСТ у студентов I–II курсов, продемонстрировано наличие ее признаков у 73,5% молодых людей с распределением: 96,8% – патология костно-суставной системы, 24,8% – патология органа зрения и в 82% – патология кожи и мышц.

В исследовании Л.Г. Григоричевой и соавт. [10], посвященном оценке КЖ у детей с ортопедической патологией на фоне НДСТ, отмечен факт значимой распространенности висцеральных и внешних признаков НДСТ, сопровождаемой нарушениями в работе сердечно-сосудистой, нервной и половой систем. В частности, у наших пациентов с ДТС отмечали жалобы, связанные

Распределение фенотипических проявлений НДСТ у детей контрольной группы (n=155)

Признаки НДСТ	Количество (% , абс.)	p
Астенический тип конституции или дефицит массы тела (Кетле II 10–3-й процентиля)*	74,8% (116)	p=0,6
Гиперэластичность кожи, келоидные рубцы*	54,8% (85)	p=0,6
Мягкие большие ушные раковины	56,8% (88)	p=0,001
Миотонический синдром*	76,1% (118)	p=0,6
Челюстно-лицевые аномалии (нарушение сроков созревания зубов, кариес, дефекты эмали, нарушение прикуса, недоразвитие челюстей и др.)	89,7% (139)	p=0,001
Нарушение осанки, синдром прямой спины, сколиоз*	80,0% (124)	p=0,6
Суставная гипермобильность*	58,1% (90)	p=0,6
Артралгии/пребывающие микротравматические синовиты*	34,8% (54)	p=0,6
Пролапс митрального клапана без регургитации I степени, сердечные хорды*	29,7% (46)	p=0,001
Патология органа зрения (миопия, гиперметропия, астигматизм, патология сетчатки и др.)	61,9% (96)	p=0,001
Дискинезия желчевыводящих путей*	69,7% (108)	p=0,6
Хронический гастроэнтерит, гастроэзофагеальный рефлюкс	40,0% (62)	p=0,001
Нейроциркуляторная дистония	64,5% (100)	p=0,001
Атония чашечно-лоханочной системы*	40,0% (62)	p=0,6
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	25,1% (39)	p=0,001
Рецидивирующие вирусные/бактериальные инфекции*	74,8% (116)	p=0,001

\*Совпадающие фенотипические признаки НДСТ у детей с ДТС; p-значение – уровень статистической значимости различий по отношению к группе детей с ДТС.

с повышенной тревожностью и общей астенией (например, снижение социальной функции в школе). Данные жалобы озвучивали как сами дети, так и их родители на 20–35% чаще, чем дети без ДТС. А.А. Иванова и соавт. [11] изучали НДСТ у детей со сколиозом и констатировали наличие малых аномалий сердца (хорды, пролапс), изменения показателей ЭКГ у 63% детей. В работе А. Vulpes-Sabre и соавт. [12] заявлено о значимом повышении психологической тревоги у детей с НДСТ, в частности с гипермобильностью суставов, что формируется в юном возрасте в определенные психопатические черты личности.

В группе контроля также присутствовали данные фенотипические проявления НДСТ, однако степень их выраженности и встречаемость были умеренными (p<0,05). У этих детей наиболее значимыми оказались изменения со стороны органа зрения, нервной системы, челюстно-лицевой области, пищеварительного тракта и снижение иммунной функции, а также проявления нейроциркуляторной дистонии.

#### Ограничения исследования

Основное ограничение исследования, способное повлиять на его результаты, – небольшой размер выборки пациентов, в частности пациентов с отсутствием ДТС, а также неполным инструментальным обследованием детей из группы сравнения.

#### Заключение

Проявления НДСТ встречаются у детей с ДТС чаще по сравнению со здоровыми, в структуре стигм НДСТ у них преобладает патология костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем.

В группе детей с ДТС выявлена генетическая предрасположенность к НДСТ у 45,5% (357 детей), в структуре проявлений НДСТ преобладали гипермобильность суставов и миотонический синдром.

Проявления НДСТ встречались в группе контроля, однако признаки носили висцеральный характер поражения, что не является предметом исследования детского ортопеда.

В обеих группах наблюдения часто встречался крайний вариант физического развития в отношении недостатка массы тела. Фенотипически в нашем исследовании преобладали признаки НДСТ элерсоподобного синдрома.

Таким образом, особенности НДСТ у детей с ДТС рассматриваются в качестве предиктора тяжести течения патологии.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

## Список литературы

1. Rhodes A-ML, Clarke N-MP. A review of environmental factors implicated in human developmental dysplasia of the hip. *J. Child Orthop.* 2014; 8: 375–379. doi: 10.1007/s11832-014-0615-y.

2. Goiano EO, Akhari M, Pupin JP, Santili C. The epidemiology of developmental dysplasia of the hip in males. *Acta Orthop. Bras.* 2020; 28 (1): 26–30. doi: 10.1590/1413-785220202801215936. PMID: 32095109; PMCID: PMC7006538.

3. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Gil Garay E, Moraleda L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. *EFORT Open Rev.* 2019; 4: 548–556. doi: 10.1302/2058-5241.4.180019.

4. Kenandis E, Ghekas NK, Karasmani A, Anagnostis P, Christofilopoulos P, Tsiroidis E. Genetic Predisposition to Developmental Dysplasia of the Hip. *The Journal of Arthroplasty.* 2020; 35: 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.031>.

5. Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciová L, Koháček M. Developmental Dysplasia of the Hip: A Review of Etiopathogenesis, Risk Factors, and Genetic Aspects. *Medicina.* 2020; 56: 153. doi: 10.3390/medicina56040153.

6. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алижова И.Л., Кадурина Т.И., Трисветова Е.Л. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015; 10 (1): 5–35.

7. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009: 704.

8. Аверьянова Н.И., Коломеец Н.Ю., Семерикова А.И., Старкова А.И. Внешние недифференцированные дисплазии соединительной ткани у младших школьников. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30050>.

9. Курданова М.Х., Тилова Л.А., Кармокова З.А. Распространенность признаков дисплазии соединительной ткани среди студентов медицинского факультета КБГУ. *Научные известия.* 2016; 3: 106–108.

10. Григоричева Л.Г., Харченко С.С., Ларина А.В., Кожевников В.В. Оценка качества жизни детей с ортопедической патологией на фоне дисплазии соединительной ткани. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки.* 2016; 11: 68–73.

11. Иванова А.А., Лебедева М.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани как фоновое состояние у больных с идиопатическим сколиозом. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24696>.

12. Bulbena-Cabre A, Duny I, Almeda S, Batlle S, Campodon-Rosanas E, Martín-Lopez LM. La hiperlaxitud articular como marcador de ansiedad en niños. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. (Barc.).* 2019; 12: 68–76.

## РЕФЕРАТЫ

### СОКРАЩЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЛИШНИХ ЛЕЧЕБНЫХ ПРОЦЕДУР ПРИ ОСТРОМ БРОНХИОЛИТЕ ЗА СЧЕТ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

**Задачи:** проанализировать влияние интегрированного подхода к лечению на сокращение лишних лечебных процедур при остром бронхолите. **Методы:** мы внедрили основанный на фактических данных комплексный подход к лечению в центрах первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и в отделениях неотложной помощи (ОНП). Это третий цикл повышения качества лечения острого бронхолита, проводимый нашей исследовательской группой. Опыт семьи и поставщиков услуг был учтен с использованием методологии дизайн-мышления. Был принят многогранный план, который включал несколько инициатив по повышению качества, чтобы сократить количество ненужных процедур лечения. Первичным результатом (исходом) был процент младенцев, которым был рекомендован сальбутамол. Вторичными исходами были назначенные дозы других препаратов. Основными мерами лечения были госпитализация и внеплановые повторные госпитализации. Данные о частоте назначения сальбутамола были представлены на графиках. **Результаты:** мы включили 1768 посещений ОНП и 1092 посещения ПМСП, из которых 913 (51,4%) посещений ОНП и 558

(51,1%) посещений ПМСП произошли в период после врачебного вмешательства. Использование сальбутамола снизилось с 7,7% (межквартильный размах [IQR] 2,8–21,4) до 0% (IQR 0–1,9) в ОНП и с 14,1% (IQR 5,8–21,6) до 5% (IQR 2,7–8) в центрах ПМСП. В ОНП общий уровень использования адреналина снизился с 9% (95% доверительный интервал [ДИ] 7,2–11,1) до 4,6% (95% ДИ 3,4–6,1) ( $p < 0,001$ ). В центрах ПМСП общая частота назначения кортикостероидов и антибиотиков снизилась с 3,5% (95% ДИ 2,2–5,4) до 1,1% (95% ДИ 0,4–2,3) ( $p = 0,007$ ) и с 9,5% (95% ДИ 7,3–12,3) до 1,7% (95% ДИ 0,9–7,3) ( $p < 0,001$ ) соответственно. Существенных изменений в мерах лечения отмечено не было. **Заключение:** комплексный клинический подход, учитывающий опыт семей и врачей, сократил использование препаратов для лечения острого бронхолита.

Marta Montejo, Natalia Paniagua, Carlos Saiz-Hernando, Lorea Martínez-Indart, Jose Ignacio Pijoan, Susana Castelo, Vanesa Martín, Javier Benito. *Pediatrics.* 2021 Jun; 147 (6):e20194021. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-4021>.

А.В. Мостовой<sup>1</sup>, С.С. Межинский<sup>2</sup>, А.Л. Карпова<sup>1</sup>, А.Н. Николишин<sup>2</sup>, В.В. Горев<sup>2</sup>

## ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ С ЦЕЛЕВЫМ ДЫХАТЕЛЬНЫМ ОБЪЕМОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

<sup>1</sup>ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», г. Калуга.

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, РФ



В обзоре представлены и систематизированы современные положения об искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с гарантированным или целевым дыхательным объемом как наиболее эффективном и безопасном из режимов ИВЛ в неонатальной практике. Описаны технологии применения данного метода респираторной поддержки. Авторы представляют основные положения об оптимальном подборе целевого дыхательного объема при различных патологических состояниях. Применение разнообразных режимов ИВЛ в сочетании с гарантированным дыхательным объемом позволяет предотвратить или уменьшить повреждающее воздействие аппаратной ИВЛ у пациентов с острой и хронической патологией легких у новорожденных и детей первого года жизни.

**Ключевые слова:** искусственная вентиляция легких с гарантированным дыхательным объемом, параметры искусственной вентиляции легких, дыхательный объем, новорожденные дети, дети грудного возраста.

**Цит.:** А.В. Мостовой, С.С. Межинский, А.Л. Карпова, А.Н. Николишин, В.В. Горев. Искусственная вентиляция легких с целевым дыхательным объемом у новорожденных и детей грудного возраста с различными заболеваниями легких. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 76–82.

A.V. Mostovoy<sup>1</sup>, S.S. Mezhinsky<sup>2</sup>, A.L. Karpova<sup>1</sup>, A.N. Nikolishin<sup>2</sup>, V.V. Gorev<sup>2</sup>

## MECHANICAL VENTILATION OF THE LUNGS WITH A TARGETED TIDAL VOLUME IN NEWBORNS AND INFANTS WITH VARIOUS LUNG DISEASES

<sup>1</sup>Kaluga regional clinical hospital, Kaluga, <sup>2</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

The review presents and systematizes the current provisions on artificial lung ventilation (ALV) with a guaranteed or target tidal volume as the most effective and safe mode of ALV in neonatal practice. The application of this method of respiratory support is described. The authors present the main provisions on the optimal selection of the target tidal volume in various pathological conditions. The use of various modes of ALV in combination with a guaranteed tidal volume makes it possible to prevent or reduce the harmful impact of ALV in patients with acute and chronic lung pathology, in newborns and children in the first year of life.

**Keywords:** artificial lung ventilation with guaranteed tidal volume, parameters of artificial lung ventilation, tidal volume, newborns, infants.

**For citation:** A.V. Mostovoy, S.S. Mezhinsky, A.L. Karpova, A.N. Nikolishin, V.V. Gorev. Mechanical ventilation of the lungs with a targeted tidal volume in newborns and infants with various lung diseases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 76–82.

### Контактная информация:

Мостовой Алексей Валерьевич – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Калужской областной клинической больницы  
 Адрес: Россия, 248007, г. Калуга, ул. Вишневого, 1, корп. 6  
 Тел.: (921) 989-65-10  
 valmost@mail.ru  
 Статья поступила 26.01.21  
 Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Mostovoy Alexey Valerievich – Cand. Sc. Med., Head, Department of Reanimation and Intensive Care of Newborns, Kaluga Regional Clinical Hospital  
 Address: 1, korp. 6, Vishnevsky ul., Kaluga, 248007, Russia  
 Phone: (921) 989-65-10  
 valmost@mail.ru  
 Received on Jan. 26, 2021  
 Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) представляет собой вид респираторной терапии, необходимый для стабилизации газообмена у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями. Традиционно с целью обеспечения газового гомеостаза в неонатальной и педиатрической практике используют вентиляцию с ограничением по давлению (англ. PLV – Pressure Limited Ventilation). При этом управляемой переменной, определяющей аппаратный вдох, является пиковое инспираторное давление (англ. PIP – Peak Inspiratory Pressure). Дыхательный объем (VT), определяющий эффективность элиминации углекислоты ( $CO_2$ ) из альвеолярного пространства, при традиционной ИВЛ – производная и непостоянная величина, которая зависит не только от максимального давления, развиваемого аппаратом на вдохе, но и от механических свойств легких (податливость и сопротивляемость), а также уровня утечки помимо эндотрахеальной трубки (ЭТТ). Кроме того, избыточный VT – ведущий фактор, определяющий вероятность формирования волемотравмы и вентилятор-индуцированного повреждения легких [1]. VT инициирует биотравму легочной ткани, что приводит к выбросу в кровеносное русло биологически активных агентов и запуску системной воспалительной реакции, которая становится основой морфофункциональных изменений в бронхолегочной системе. Именно поэтому идея использования вентиляции с управляемым объемом (англ. VCV – Volume Control Ventilation) выглядит логичной и обоснованной.

Однако применение классической вентиляции «по объему» в неонатологии и у детей грудного возраста ограничено клиническими ситуациями, при которых спонтанная дыхательная активность пациента отсутствует, а биомеханические свойства легких остаются неизменными. В противном случае велика вероятность непреднамеренного увеличения давления в дыхательных путях (ДП) при уменьшении податливости паренхимы и/или увеличении сопротивляемости ДП. Кроме того, в процессе VCV принципиально важно отсутствие утечек помимо ЭТТ и компенсация податливости дыхательного контура, что может быть затруднено при проведении ИВЛ у новорожденных с массой тела (МТ) при рождении менее 1000 г ввиду низких целевых значений VT [2].

Современные дыхательные аппараты способны обеспечивать вентиляцию с целевым дыхательным объемом (VTV англ. – Volume Target Ventilation), при которой осуществляется вентиляция легких с управляемым давлением в совокупности с постоянным мониторингом дыхательного объема. При этом программный алгоритм способен изменять параметры вдоха в дозволённых пределах с целью достижения, установленного врачом VT. Согласно классификации методов ИВЛ [3] подобный вид вентиляции носит название «вентиляция с двой-

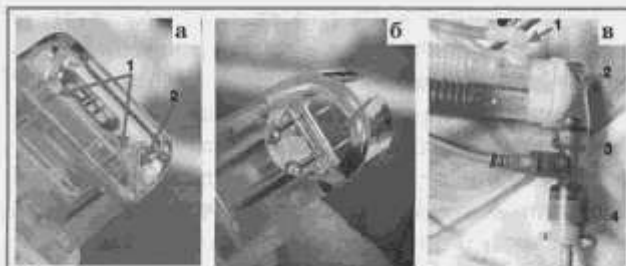


Рис. 1. Датчики потока, работающие по принципу термоанемометрии, применяемые в неонатальной практике, и дистальная часть неонатального контура ИВЛ.

а – основная деталь (штулка с электродами) датчика потока к аппарату ИВЛ Dräger Babylog VN500, 1 – фиксаторы нагревательной нити датчика, 2 – защитная «полочка» закрывает нагревательную нить от потока выдыхаемого воздуха, таким образом аппарат «понимает» по разнице температуры охлаждения нитей, в какую сторону идет поток газа; б – стрелкой обозначена тончайшая нить нагрева, которая имеет температуру до  $400^{\circ}C$ , охлаждение на  $3-5^{\circ}C$  позволяет прибору определить даже слабое изменение потока газа; в – конечная часть контура аппарата ИВЛ Fabian HFO Acutronic (Фабриан Акутроник) с проксимально расположенным датчиком потока, 1 – линия для измерения давления в контуре аппарата, 2 – Y-образный коннектор, 3 – датчик потока, 4 – коннектор эндотрахеальной трубки пациента (© фото Мостовой А.В., Межинский С.С.).

ным управлением» (англ. DCV – Dual Control Ventilation) и при формировании вдоха учитывает как давление, так и объем. Режимы, в основе которых лежит DCV, работают по принципу управления Adaptive Control (англ. – адаптивный контроль) и позволяют аппарату ИВЛ автоматически изменять один из установленных параметров для достижения приоритетного, опираясь на данные, полученные с датчика потока. Различие состоит в способе измерения доставляемого VT. Наиболее точное устройство для измерения вдыхаемого и выдыхаемого VT у новорожденных детей – термоанемометрический датчик потока, установленный в области Y-образного коннектора непосредственно возле ЭТТ (рис. 1).

Помимо мониторинга VT данные с потокового датчика могут служить триггером к запуску вдоха, а также давать информацию о проценте утечки помимо ЭТТ. Предпочтение отдается аппаратам, учитывающим именно дистальный объем выдоха ( $V_{te}$  – Volume Tidal Expiratory – объем выдоха), так как этот показатель отражает реальный VT, участвующий в процессе газообмена в рамках одного аппаратного вдоха, и не искажается податливостью контура.

В исследованиях, объединенных крупным метаанализом, показано, что при использовании у новорожденных VTV с высокой степенью достоверности снижается риск формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), неблагоприятного исхода в виде комбинации «летальный исход + БЛД» в сравнении с PLV. Кроме того, использование объемно-ориентированной вентиляции уменьшает риск возникновения синдромов утечки воздуха (СУВ), обеспечивает стабильный уровень парциального давления углекислоты ( $pCO_2$ ) и сопряжено с уменьшением

случаев формирования тяжелых форм внутричерепных кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции [4].

Несмотря на значительные патофизиологически обоснованные преимущества VTV в неонатальной и педиатрической практике, остается ряд вопросов, связанных с клиническим использованием вентиляции с целевым VT и оптимизацией настроек дыхательного аппарата. Задача настоящего обзора – формирование системного взгляда на этот вид респираторной поддержки с последующей разработкой рабочего протокола использования VTV как способа защитной респираторной поддержки у новорожденных и детей младшего возраста с тяжелыми дыхательными нарушениями.

### Мониторинг и управление VT

Одна из основных задач ИВЛ – обеспечение минутного объема вентиляции (МОВ) с целью поддержания стабильного уровня  $pCO_2$ . При этом особую важность приобретает постоянство VT в легких с постоянно меняющимися механическими свойствами. Изменение податливости и сопротивляемости легочной ткани характерно как для новорожденных, так и для детей грудного возраста при различных заболеваниях. Эти изменения могут быть связаны и с терапевтическими вмешательствами, такими как терапия препаратами экзогенного сурфактанта или бронхолитическая терапия. Во многих экспериментальных и клинических работах показано, что именно VT – ведущий агрессивный фактор респираторной поддержки, тесно связанный с реализацией вентилятор-индуцированного повреждения легких [5, 6]. В фундаментальных исследованиях в области патофизиологии дыхания указано, что вентиляция с одинаковым давлением в условиях увеличения податливости приводит к статистически значимому росту индекса повреждения легких, увеличению проницаемости легочных капилляров и развитию отека легкого, создавая предпосылки к формированию хронической патологии [7, 8]. Кроме того, вентиляция с избыточным VT приводит к развитию эпизодов стойкой гипокарбии и развитию респираторного алкалоза, что негативно сказывается на церебральном кровотоке и создает предпосылки к возникновению тяжелого ишемического повреждения головного мозга [9]. Напротив, недостаток VT приводит к снижению МОВ, развитию гиперкапнии, респираторного ацидоза и ателектотравме с последующим вторичным повреждением легких.

Таким образом, потребность в управлении именно VT приобретает очевидные преимущества над классической ИВЛ с регуляцией по давлению (PLV) и служит предпосылкой для

более широкого использования режимов с гарантированным VT в респираторной терапии.

### Место VTV в таксономии ИВЛ

Согласно базовой классификации механической вентиляции [10] под режимом ИВЛ принято понимать способ управления вдохом в совокупности с указанием способа согласования вдохов. Вентиляция может быть с управляемым объемом (VCV), с управляемым давлением (англ. PCV – Pressure Control Ventilation) и с двойным управлением (англ. DCV – Dual Control Ventilation). ИВЛ с гарантированным или целевым объемом представляет собой способ формирования вдоха, относящийся к вентиляции DCV. Такой способ позволяет до определенного предела совместить вентиляцию с управляемым давлением и вентиляцию с управляемым объемом. В связи с этим VTV не является режимом ИВЛ. Интегрируясь в триггерные и нетриггерные алгоритмы вентиляции (CMV<sup>1</sup>, A/C<sup>2</sup>/SIPPV<sup>3</sup>, SIMV<sup>4</sup>, PSV<sup>5</sup>), VTV отвечает только за формирование вдоха. Перечислив способ управления вдохом в совокупности со способом согласования принудительных и вспомогательных вдохов, можно определить «паттерн» вентиляции и назвать его имя, то есть режим вентиляции. В режимах вентиляции, которые допускают спонтанные, несинхронизированные вдохи (IMV<sup>6</sup>, SIMV<sup>4</sup>), VTV будет обеспечивать целевой VT только для синхронизированных вдохов. Не инициированные триггером вдохи могут иметь различный VT и значимо влиять на МОВ, поэтому использование алгоритмов вентиляции A/C/SIPPV и PSV в комбинации с VTV обеспечивает наиболее постоянный уровень МОВ, оптимальную синхронизацию и оксигенацию [11].

### Принцип работы VTV

VTV представляет собой уникальный способ эндотрахеальной дыхательной поддержки, сочетающий в себе преимущества PLV и VCV. Это возможно благодаря точному измерению экспираторного VT и специальному программному алгоритму. Дыхательный аппарат автоматически подбирает уровень пикового давления в ДП таким образом, чтобы VT выдоха соответствовал предустановленному врачом целевому значению. При этом уровень VT зависит не столько от максимального давления на вдохе, сколько от разницы между ним и положительным давлением в конце выдоха (англ. PEEP – Positive End Expiration Pressure). Эта разница давлений в английском варианте носит название Driving Pressure и при VTV переменна от вдоха к вдоху. Врач устанавливает предел максимального давления (англ. Plimit – Pressure Limit), тем самым ограничивая вдох

<sup>1</sup>CMV – control mandatory ventilation – англ. контролируемая принудительная ИВЛ; <sup>2</sup>A/C (Assist Control) – англ. вспомогательная триггерная контролируемая ИВЛ; <sup>3</sup>SIPPV – synchronized intermittent positive pressure ventilation – англ. синхронизированная перемежающаяся вентиляция с положительным давлением (аналог режима A/C); <sup>4</sup>SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation – англ. синхронизированная перемежающаяся ИВЛ; <sup>5</sup>PSV – pressure support ventilation – англ. вентиляция с поддержкой давлением; <sup>6</sup>IMV – intermittent mandatory ventilation – англ. перемежающаяся принудительная ИВЛ.



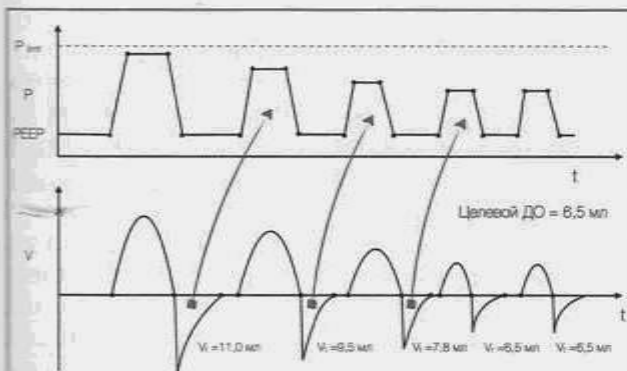


Рис. 2. Принцип работы алгоритма вентиляции с целевым VT.

Величина пикового давления (PIP) варьирует в зависимости от значения объема выдоха (Vte) для достижения предписанного VT. При этом не превышает значение Plimit для защиты легких от баротравмы. На рисунке изображен нисходящий тренд PIP и его автоматическая фиксация на уровне, необходимо для достижения значения Vt set – 6,5 мл (© рисунок Межинский С.С.).

«по давлению» и защита легкие пациента от непреднамеренной баротравмы в случае критического снижения податливости и/или увеличения сопротивляемости. При этом дыхательный аппарат, работающий согласно принципу VTV, анализирует объем каждого выдоха и автоматически, от вдоха к выдоху подбирает минимально возможный уровень инспираторного давления (при заданном РЕЕР) для достижения, предустановленного врачом VT. В случае отклонения значения VT от предустановленного алгоритм автоматически меняет пиковое давление (рис. 2). При этом реакция на избыточный VT более быстрая, чем на коррекцию недостаточного [12].

Таким образом, поддерживаются постоянство VT, стабилизация газообмена и защита легких от перерастяжения. Важность понимания принципа работы VTV и фундаментально отличия от классической VCV «взрослого» типа подчеркивается в работе M. Keszler (2018) и рассматривается автором как один из существенных барьеров, препятствующих широкому распространению VTV в интенсивной терапии новорожденных детей [12].

Точность работы алгоритма, лежащего в основе VTV, была показана в исследовании N. McCallion и соавт. [13]. При анализе 6540 вдохов у 10 новорожденных было установлено, что при использовании VTV (Volume Guarantee – Draeger) предписанный врачом VT достигался достаточно точно, с погрешностью не более 2% в зависимости от работы триггера во время аппаратного вдоха.

### Величина целевого VT

Целевой VT – одна из основных установок VTV. Степень элиминации CO<sub>2</sub> и поддержания газового гомеостаза зависят от минутной альвеолярной вентиляции (MValv.vent) – объема газа, который проходит через альвеолы за одну минуту и рассчитывается по форму-

ле:  $MValv.vent = (VT - VD) - ЧД$ , где VD – объем мертвого анатомического пространства, ЧД – частота дыхания ребенка за одну минуту. VD новорожденного составляет около 2,0–2,5 мл/кг. Вдыхаемый объем, равный двум VD, достаточен для поддержания адекватной вентиляции в здоровых легких. Однако данные о целевых объемах при различной респираторной патологии ограничены.

Среднее значение VT у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 32 нед. на СРАР, по данным A.V. te Pas и соавт. (2008) [14] составляет 4,4 мл/кг (2,6–7,2 мл/кг). Принято считать, что VT > 8,0 мл/кг у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) сопряжен с развитием волюмотравмы и не рекомендуется к использованию. Большинство специалистов считают, что VT, достаточный для поддержания нормокапнии у новорожденных с РДС, составляет 4,0–6,0 мл/кг [15]. С. Klingenberg и соавт. рекомендуют использовать целевой VT, равный 4,5–5,0 мл/кг, для новорожденных с МТ при рождении менее 1000 г и 4,0–4,5 мл/кг для новорожденных с МТ при рождении более 1000 г [16]. Однако даже самые маленькие значения целевого VT = 4,0 мл/кг в первые минуты жизни у глубоко недоношенных новорожденных с МТ при рождении менее 750 г могут приводить к высоким значениям пикового давления и варьировать от 20 до 79 см водн. ст., в среднем около 43 см водн. ст., что может быть обусловлено не только выраженным РДС, но и высокой резистентностью незрелых воздухоносных путей у пациентов с крайне низкой МТ при рождении [17].

Продленная ИВЛ, формирование БЛД и рост легких в условиях положительного давления, обусловленного применением ИВЛ, сопровождаются расширением ДП с увеличением VD, что может потребовать увеличения значения целевого VT до 8,0–12,0 мл/кг для достижения нормокапнии, а в некоторых случаях и выше, вплоть до 17,0 мл/кг [18, 19]. Во всех случаях корректировка значения VT проводится под контролем pCO<sub>2</sub> и/или транскутанного мониторинга pCO<sub>2</sub>.

На эффективность элиминации CO<sub>2</sub>, помимо VD, может оказывать влияние объем датчика потока, установленного непосредственно возле Y-образного коннектора. Это особенно важно учитывать при эндотрахеальной ИВЛ у новорожденных с МТ при рождении менее 1000 г [20].

Во время эпизодов крика, плача или дыхания типа gasping при дыхательной недостаточности с избыточной работой дыхания объем спонтанного вдоха может оказаться выше предустановленного. VTV не препятствует подобным глубоким вдохам, однако, ориентируясь на экспираторный объем, не будет обеспечивать вдох ребенка достаточным давлением. Риск неадекватной вентиляции при этом может быть доста-

Рекомендуемые стартовые уровни целевого VT и пикового давления вдоха [12]

Характеристика и состояние ребенка	Начальный уровень VT, мл/кг	Стартовый уровень PIP <sup>limit</sup> , см вод. ст.	Обоснование для VT/ Обоснование для PIP	Автор
Доношенный, поздний недоношенный, нормальные легкие	4,0–4,5	18	Стандартный/нормальный комплаенс	C. Dawson и соавт. [21]
Недоношенный ребенок с РДС и МТ 1250–2500 г	4,0–4,5	26	Сниженное альвеолярное мертвое пространство/сниженный комплаенс	C. Dawson и соавт. [21]
Недоношенный ребенок с РДС и МТ 700–1249 г	4,5–5,0	24	Мертвое пространство для потокового датчика/сниженный комплаенс, риск развития СУВ	S. Nassabeh-Montazami и соавт. [22]
Недоношенный ребенок с РДС и МТ менее 700 г	5,5–6,0	24	Мертвое пространство для потокового датчика/сниженный комплаенс, риск развития СУВ	S. Nassabeh-Montazami и соавт. [22]
Недоношенный ребенок с начинающейся БЛД в возрасте старше 3 нед.	5,5–6,5	26	Увеличенное анатомическое и альвеолярное мертвое пространство/ухудшающийся комплаенс	M. Keszler и соавт. [23]
Доношенный новорожденный с синдромом аспирации мекония (классическая рентгенологическая картина)	5,5–6,0	28	Увеличенное альвеолярное мертвое пространство/плохой комплаенс	S. Sharma и соавт. [24]
Доношенный новорожденный с синдромом аспирации мекония («белые легкие» на рентгенограмме)	4,5–5,0	30	Альвеолярное мертвое пространство – меньшая проблема/очень низкий комплаенс	M. Keszler и соавт. [25]
Доношенный ребенок с врожденной диафрагмальной грыжей	4,0–4,5	24	Поддержание нормальной альвеолярной минутной вентиляции/риск развития СУВ	S. Sharma и соавт. [26]
Тяжелая форма БЛД	7,0–12,0	30	Значительно увеличенное альвеолярное и мертвое анатомическое пространство; низкая частота дыхания при длительной константе времени, потребность в большом VT	S.H. Abman и соавт. [27]

точно высок, так как респираторная поддержка в этом случае представляет собой эндотрахеальный СРАР (англ. СРАР – Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в ДП через ЭТТ), что недопустимо у новорожденных и детей грудного возраста. В этом случае с целью оптимизации VTV рекомендуется использовать медикаментозную седацию или увеличить целевой VT под контролем уровня  $p\text{CO}_2$  [2]. Рекомендуемые стартовые уровни VT и пикового давления вдоха представлены в таблице.

#### Препятствия на пути внедрения VCV в интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста

Несмотря на очевидные научно обоснованные преимущества рассматриваемого метода респираторной поддержки, VCV пользуется низкой популярностью у неонатологов и детских анестезиологов-реаниматологов. Это может

быть связано с рядом причин. Одна из основных – низкая доступность аппаратов ИВЛ, оснащенных дистальными датчиками потока и алгоритмом двойного контроля. Специалисты, работающие в педиатрических отделениях, чаще сталкиваются с универсальными аппаратами ИВЛ, работающими с линейкой режимов, основанных на PLV и VCV «взрослого» типа. Другая причина низкой распространенности VTV в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста – отсутствие представлений о принципе работы аппаратов ИВЛ. Еще несколько лет назад в большом опросе более 75% специалистов, оказывающих помощь новорожденным детям, признавались, что не проходили специального обучения по респираторной терапии в неонатологии [28]. Третья проблема – отсутствие общего протокола применения данного вида дыхательной поддержки. Зачастую практикующими врачами вентиляция с целевым объемом напря-

мую соотносится с классической вентиляцией с управляемым объемом. По мнению М. Keszler (2018), практика использования VTV врачами, не имеющими базовой подготовки, в особенности у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями, часто формирует негативное отношение к методу и препятствует распространению идеологии персонализированной защитной вентиляции легких. Также на рутинное использование VTV в интенсивной терапии может влиять консервативный взгляд специалистов на новые респираторные технологии и приверженность к классическому подходу [2]. Использование VTV в дыхательных аппаратах с потоковым датчиком, расположенным перед контуром пациента, крайне затруднительно у новорожденных и детей грудного возраста в виду погрешностей измерения объемов и податливости контура пациента. Также причинами низкой эффективности вентиляции с гарантированным объемом могут служить большой процент утечки помимо ЭТТ, избыточные дыхательные попытки пациента, некорректно установленные параметры вентиляции (VT, максимальное давление на вдохе, временные интервалы дыхательного цикла, поток), аппаратная десинхронизация, дефицит РЕЕР, острая обструкция ДП и большой некомпенсированный VD.

Для оптимальной интеграции идеологии VTV в процесс интенсивной терапии дыхательных нарушений у новорожденных и детей грудного возраста необходима не только теоретическая подготовка медицинского персонала, но и внедрение клинического протокола, включающего в себя показания и противопоказания к использованию вентиляции с целевым объемом, алгоритм подбора и управления параметрами респираторной терапии с учетом индивидуальных особенностей респираторной механики, а также перечень возможных причин неэффективности респираторной поддержки и способов их устранения.

## Заключение

Таким образом, вентиляция легких с управляемым объемом представляет собой уникальный способ респираторной поддержки, позволяющий снизить риск формирования БЛД, вероятность возникновения тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции и СУВ, поэтому внедрение концепции VTV на всех этапах респираторной стабилизации новорожденных и детей грудного возраста может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Mostovoy A.V.  0000-0002-7040-9683

Mezhinsky S.S.  0000-0003-4205-5547

Karpova A.L.  0000-0002-1024-0230

Nikolishin A.N.  0000-0002-3296-4336

Gorev V.V.  0000-0001-8272-3648

## Список литературы

1. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. Nat. Rev. Dis. Primers. 2019; 5 (1): 78. Published 2019 Nov 14. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7.
2. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2019; 104 (1): F108–F112. doi: 10.1136/archdischild-2017-314734.
3. Chatburn RL, El-Khatib M, Mireles-Cabodevila E. A taxonomy for mechanical ventilation: 10 fundamental maxims. Respir. Care. 2014; 59 (11): 1747–1763. doi: 10.4187/respcare.03057.
4. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 10 (10): CD003666. Published 2017 Oct 17. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub4.
5. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. Clin. Perinatol. 2015; 42 (4): 781–796. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.006.
6. Межинский С.С., Шилова Н.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Андреев А.В. Роль агрессивных факторов респиратор-

- ной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (1): 12–20. doi: 10.2441V2308-2402-2019-11002.
7. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. J. Appl. Physiol. 1989; 66 (5): 2364–2368. doi: 10.1152/jappl.1989.66.5.2364.
8. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. J. Appl. Physiol. 1992; 72 (6): 2081–2089. doi: 10.1152/jappl.1992.72.6.2081.
9. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J. Pediatr. 2011; 158 (5): 752–758.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.019.
10. Chatburn RL. Classification of ventilator modes: update and proposal for implementation. Respir. Care. 2007; 52 (3): 301–323.
11. Abubakar K, Keszler M. Effect of volume guarantee combined with assist/control vs synchronized intermittent mandatory ventilation. J. Perinatol. 2005; 25: 638–642.

12. Volume Guarantee New Approaches in Volume Controlled Ventilation for Neonates. J. Ahluwalia, C. Morley, H.G. Wahle. [https://www.draeger.com/Library/Content/rsp-volume-guarantee-booklet\\_9097501\\_en.pdf](https://www.draeger.com/Library/Content/rsp-volume-guarantee-booklet_9097501_en.pdf).
13. McCallion N, Lau R, Dargaville PA, Morley CJ. Volume guarantee ventilation, interrupted expiration, and expiratory braking. Arch. Dis. Child. 2005; 90: 865–870.
14. te Pas AB, Davis PG, Kamlin CO, Dawson J, O'Donnell CP, Morley CJ. Spontaneous breathing patterns of very preterm infants treated with continuous positive airway pressure at birth. Pediatr. Res 2008; 64: 281–285.
15. van Kaam AH, Rimensberger PC. Lung-protective ventilation strategies in neonatology: what do we know—what do we need to know? Crit. Care Med. 2007; 35: 925–931.
16. Klingenberg C, Wheeler KI, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. J. Perinatol. 2011; 31 (9): 575–585. doi: 10.1038/jp.2011.98.
17. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Володин Н.Н., Буренков Р.А. Эффективность и безопасность применения искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом в родильном зале у детей с массой тела менее 750 г. Анестезиология и реаниматология. 2021; 1: 46–54. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202101146>.
18. Бронхолегочная дисплазия. Д.Ю. Овсянников, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Д.Н. Дегтярев, ред. М.: б/и, 2020.
19. Shepherd EG, Lynch SK, Malleke DT, Nelin LD. Mechanical Ventilation of the Infant with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. From the Edited Volume Respiratory management of newborns. Hany Aly, Hesham Abdel-Hady, eds. 2016: 84–94. doi: 10.5772/63691.
20. Essential of Neonatal Ventilation. 1<sup>st</sup> ed. Rajiv P.K., Vidyasagar D., Lakshminrusimha S., eds. Elsevier India, 2019.
21. Dawson C, Davies MW. Volume-targeted ventilation and arterial carbon dioxide in neonates. J. Paediatr. Child Health. 2005; 41: 518–521.
22. Nassabeh-Montazami S, Abubakar KM, Keszler M. The impact of instrumental dead-space in volume-targeted ventilation of the extremely low birth weight (ELBW) infant. Pediatr. Pulmonol. 2009; 44: 128–133.
23. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with Volume Guarantee. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94: F279–82.
24. Sharma S, Clark S, Abubakar K, Keszler M. Tidal volume requirement in mechanically ventilated infants with meconium aspiration syndrome. Am. J. Perinatol. 2015; 32: 916–919.
25. Keszler M. Mechanical ventilation strategies. Semin. Fetal Neonatal Med. 2017; 22: 267–274.
26. Sharma S, Abubakar KM, Keszler M. Tidal volume in infants with congenital diaphragmatic hernia supported with conventional mechanical ventilation. Am. J. Perinatol. 2015; 32: 577–582.
27. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. 2017; 181: e11:12–28.
28. Мостовой А.В. Состояние проблемы выхаживания недоношенных новорожденных в России сегодня: результаты опроса врачей неонатологов. Акушерство и гинекология. 2013; 7: 72–79.

© Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-82-89  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-82-89>

М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСФУНКЦИИ СУРФАКТАНТНЫХ ПРОТЕИНОВ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ,  
 г. Москва, РФ



В обзоре литературы представлена актуальная информация о редких интерстициальных заболеваниях легких, манифестирующих как у детей, начиная с периода новорожденности, так и у взрослых, – генетических дисфункциях сурфактантных протеинов В, С, АТФ-связывающего кассетного белка АЗ (АВСАЗ), проявляющихся такими гистопатологическими паттернами, как хронический пневмонит младенцев, легочный альвеолярный протеиноз, десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония. Приведены сведения об эпидемиологии, генетике, патогенезе, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении данных заболеваний.

**Ключевые слова:** сурфактантный протеин В, сурфактантный протеин С, белок АВСАЗ, генетическая дисфункция, врожденный дефицит.

**Цит.:** М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 82–89.

### Контактная информация:

Жесткова Мария Александровна – к.м.н., доц.  
 каф. педиатрии Российского университета  
 дружбы народов  
 Адрес: Россия, 117198, г. Москва,  
 ул. Миклухо-Маклая, 6  
 Тел.: (499) 154-03-33  
 dr.zhestkova@gmail.com  
 Статья поступила 1.06.21  
 Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Zhestkova Maria Alexandrovna – Cand. Sc. Med.,  
 Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Peoples'  
 Friendship University of Russia  
 Address: 6 Miklukho-Maclay ul., Moscow,  
 117198, Russia  
 Phone: (499) 154-03-33  
 dr.zhestkova@gmail.com  
 Received on Jun. 1, 2021  
 Submitted for publication on Sep. 24, 2021

## GENETIC DISORDERS OF SURFACTANT PROTEINS

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The literature review provides up-to-date information on rare interstitial lung diseases, manifesting both in children, starting from the neonatal period, and in adults, – genetic disorders of surfactant proteins B, C, ATP-binding cassette protein A3 (ABCA3), manifested by such histopathological patterns, as chronic pneumonitis of infants, pulmonary alveolar proteinosis, desquamative interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia. Information on epidemiology, genetics, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment of these diseases is given.

**Keywords:** surfactant protein B, surfactant protein C, ABCA3 protein, genetic disorder, congenital deficiency.

**For citation:** M.A. Zhestkova, D.Yu. Ovsyannikov. Genetic disorders of surfactant proteins. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 82–89.

Легочный сурфактант (от англ. surface active agent – поверхностно-активное вещество) представляет собой смесь липидов (90%) и белков (10%), синтезируемых альвеолоцитами II типа, которая в виде пленки покрывает поверхность терминальных бронхиол и альвеол, снижает поверхностное натяжение на границе жидкость–воздух, препятствуя спадению альвеол в конце выдоха. Белковый компонент включает 4 специфических сурфактантных протеина: А, В, С и D (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D соответственно) [1, 2]. Другие белки, необходимые для нормальной структуры и функционирования легочного сурфактанта, – АТФ-связывающий кассетный белок А3 (ABCA3) и тиреоидный фактор транскрипции-1 (ТТФ1, при нарушении его функционирования развивается синдром «мозг – легкие – щитовидная железа») [3, 4]. Генетические заболевания, ассоциированные с мутациями генов, кодирующих сурфактантные белки (SP-B, SP-C, ABCA3), и характеризующиеся дисфункцией системы сурфактанта, нарушением его гомеостаза, встречаются редко (код по МКБ-10 J84.83 – генетические дисфункции сурфактанта) [1]. Клинические проявления при данной патологии варьируют от неонатальной дыхательной недостаточности с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС), сходного с РДС преждевременно родившихся новорожденных (РДСН), развивающегося в результате дефицита сурфактанта, зависящего от гестационного возраста при рождении, до интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) с дебютом как в детском, так и во взрослом возрасте [5, 6].

ИЗЛ у детей изначально классифицировали по гистологическому признаку аналогично классификации у взрослых. Известно, что у детей гистологический паттерн десквамативного интерстициального пневмонита (ДИП) часто бывает результатом генетических мутаций, приводящих к нарушению нормального синтеза и метаболизма сурфактанта, в то время как ДИП

у взрослых связан с курением и имеет относительно благоприятный прогноз [7]. Кроме того, мутации в генах, кодирующих сурфактантные белки, ассоциированы с формированием таких гистопатологических паттернов, как легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП), хронический пневмонит младенцев (ХПМ) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [8–11].

Прогнозируемая частота дефицита SP-B составляет <1 на 1 000 000 живорожденных [12]. Наиболее часто встречающаяся мутация гена *SFTPB*, кодирующего белок SP-B, – мутация со сдвигом рамки считывания 121ins2\_ составляет более половины всех мутаций *SFTPB*, идентифицированных на сегодняшний день. Дефицит SP-B, как и ABCA3, наследуется по аутосомно-рецессивному типу [13, 14].

В настоящее время заболеваемость и распространенность легочной патологии, связанной с мутациями *SFTPC*, неизвестна. Получены данные о том, что наиболее частая мутация этого гена – 173T (с.218T>C), выявленная, по разным сведениям, примерно в  $1/3$ – $1/2$  всех зарегистрированных случаев дисфункции SP-C [15–17]. Дефицит SP-C наследуется по аутосомно-доминантному типу, в некоторых случаях мутации возникают de novo [5, 17, 18].

Мутации гена *ABCA3* – наиболее частая причина врожденной дисфункции сурфактанта [19]. Описано более 400 различных вариантов мутаций, среди которых наиболее распространена p.Glu292Val или p.E292V, (с.875 A>T) [12, 20]. Общая частота носительства патогенной мутации *ABCA3* в популяции оценивается в пределах от 1 на 33 до 1 на 70 человек, прогнозируемая частота составляет от 1:3000 до 1:18 000 [21].

Сурфактантный протеин В – это низкомолекулярный, очень гидрофобный белок, который взаимодействует с липидными компонентами сурфактанта и необходим для снижения поверхностного натяжения в альвеолах. SP-B кодируется одним геном (*SFTPB*), локализованным на

хромосоме 2. Протеолитическое расщепление более крупного белка-предшественника (pro-SP-B) приводит к появлению зрелого белка SP-B, состоящего из 79 аминокислот, обнаруживаемого в альвеолах [2]. Большинство патогенных мутаций *SFTPB* приводит к полному отсутствию зрелого белка SP-B. Кроме того, у младенцев с дефицитом SP-B из-за неполного процессинга белка-предшественника SP-C pro-SP-C отсутствуют и зрелые SP-C, что еще больше ухудшает функцию сурфактанта [22].

Сурфактантный протеин С – это гидрофобный белок, кодируемый одним геном (*SFTPC*), локализованным на хромосоме 8. Данный ген включает примерно 3,5 тыс. пар нуклеотидов и содержит 6 экзонов. После трансляции образуются пропротеины (pro-SP-C), состоящие либо из 191, либо из 197 аминокислот. Сплайсинг включает пальмитизацию (присоединение длинных жирных кислот) цистеина, в результате чего образуется зрелый белок SP-C, состоящий из 35 аминокислот [23]. SP-C дополняет функцию сурфактантных фосфолипидов в снижении поверхностного натяжения в альвеолах. Предполагается, что мутации гена *SFTPC* приводят к дефициту зрелых SP-C, а также к выработке аномального, токсичного pro-SP-C [24].

Белок ABCA3 принадлежит к семейству АТФ-связывающих кассетных белков (ABC-белков). Это большая группа трансмембранных белков, функция которых – транспорт веществ через биологические мембраны. Ген *ABCA3* расположен на хромосоме 16, содержит 33 экзона, кодирует 1704 аминокислоты белка, преимущественно экспрессирующегося в легочной ткани, хотя он может присутствовать в почках, кишечнике, щитовидной железе и мозге. ABCA3 присутствует преимущественно в альвеолоцитах II типа на мембране ламеллярных телец [3, 7, 10]. Мутации гена *ABCA3* приводят к потере или снижению функции белка ABCA3, что, в свою очередь, имеет ряд последствий: нарушение транспорта фосфолипидов, формирование аномальных ламеллярных телец, уменьшение количества зрелого SP-C и измененный процессинг pro-SP-B в SP-B, структурная трансформация альвеолоцитов II типа. Таким образом, в сурфактанте пациентов с мутацией гена *ABCA3* отмечается недостаточное количество липидов, что приводит к ухудшению снижения поверхностного натяжения в альвеолах [12].

#### Клиническая картина

*Нарушение функции сурфактанта 1 (OMIM 265120)*. Заболевание легких у пациентов с дефицитом SP-B протекает тяжело. Ранние симптомы сопоставимы с течением РДСН. Дети часто нуждаются в длительной респираторной поддержке. У некоторых пациентов бывает «светлый промежуток», им не требуется ИВЛ в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. Преходящее улучшение может воз-

никнуть при использовании системных стероидов или препаратов экзогенного сурфактанта, однако в дальнейшем заболевание прогрессирует, перечисленные методы лечения оказываются неэффективными (это отличает заболевание от РДСН). Клиническая картина у пациентов с мутациями гена *SFTPB* может также напоминать персистирующую легочную гипертензию новорожденных, однако стандартные методы ее лечения также неэффективны [14, 25]. Летальный исход обычно наступает в сроки от нескольких дней до 3–6 месяцев даже при оказании максимальной медицинской помощи [26]. Вместе с тем сообщалось о единичных пациентах с более легким течением ИЗЛ, ассоциированного с мутациями *SFTPB* и частичным дефицитом SP-B [27].

*Нарушение функции сурфактанта 2 (OMIM 610913)*. Возраст начала заболевания у пациентов с мутациями гена *SFTPC* широко варьирует. У некоторых детей сразу после рождения развивается РДС с типичной рентгенологической картиной, у других болезнь может длительно протекать бессимптомно [5, 16–18, 22, 28]. Дефицит SP-C обычно диагностируют у доношенных детей. Если ребенок с дефицитом SP-C родился недоношенным, возможно более тяжелое течение заболевания из-за сопутствующей бронхолегочной дисплазии [29]. У детей и взрослых при дефиците SP-C наиболее часто регистрируют хронические респираторные симптомы: тахипноэ, одышку, кашель, цианоз, реже встречаются влажные хрипы, крепитация, симптом «барабанных палочек» [5, 22, 28]. Мутации в гене *SFTPC* – редкая причина идиопатического легочного фиброза у взрослых, в клинической картине которого отмечаются только респираторные симптомы легкой степени тяжести [15]. У ряда пациентов были зарегистрированы практически нормальные показатели функции внешнего дыхания после 27 лет наблюдения [30].

*Нарушение функции сурфактанта 3 (OMIM 610921)*. Заболевания легких, ассоциированные с мутациями в гене *ABCA3*, также имеют переменный фенотип. Манифестация заболевания может быть идентична таковой у младенцев с дефицитом SP-B, с картиной тяжелого РДСН, быстрым прогрессированием и летальным исходом на первом году жизни (при биаллельной мутации сдвига рамки считывания), в то время как у других пациентов состояние может стабилизироваться или улучшиться (при миссенс-мутациях, мутациях сайта сплайсинга, вставках и делециях). Первые симптомы у носителей мутаций *ABCA3* могут появиться в грудном возрасте, раннем детстве и даже позднее [8, 19–21]. Частые симптомы – кашель, тахипноэ, гипоксемия и задержка физического развития. Крепитация и влажные хрипы редко встречаются у пациентов младше 2 лет [8]. У пациентов с более поздней манифестацией характерны кашель, тахипноэ, одышка

Клинические симптомы заболеваний, ассоциированных с мутациями генов *SFTPC* и *ABCA3* [15, 17, 19, 20, 31, 32]

Симптомы	<i>SFTPC</i>	<i>ABCA3</i>
Тахипноэ	+++	+++
Кашель	+++	+++
Гипоксемия	+++	+++
Задержка физического развития	+++	++
Влажные хрипы	+	++
Деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»	+	++
Воронкообразная деформация грудной клетки	-	++

+ Указывает на то, что до  $\frac{1}{3}$  пациентов имели симптом, ++ - от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  пациентов имели симптом, +++ - более чем у  $\frac{2}{3}$  пациентов имел место симптом.

и непереносимость физической нагрузки [20]. При физикальном обследовании у детей старше 2 лет с мутациями *ABCA3* обычно наблюдаются втяжения уступчивых мест грудной клетки, влажные хрипы, деформация грудной клетки и дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек и низкая масса тела [19, 20]. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика клинической манифестации заболеваний легких вследствие мутаций генов *SFTPC* и *ABCA3*.

Заболевания легких, ассоциированные с мутациями *SFTPB*, без трансплантации легких почти всегда приводят к летальному исходу в течение 3–6 месяцев [25, 26]. Сообщалось о нескольких пациентах с частичным дефицитом SP-B, более легким течением респираторного заболевания и длительной выживаемостью [27, 33]. Тяжесть и прогноз ИЗЛ, вызванных мутациями *ABCA3* или *SFTPC*, варьируют. Поздний дебют ИЗЛ, ассоциированных с мутациями *ABCA3* или *SFTPC*, прогностически более благоприятен, нежели ИЗЛ, манифестировавшие в младенчестве [34, 35]. Для мутаций гена *ABCA3* выявлены корреляции между гено- и фенотипом. В этой связи знание генотипа важно в прогнозировании исхода: младенцы с мутациями в обоих аллелях, предположительно, подавляющими экспрессию гена *ABCA3*, в подавляющем большинстве случаев умирают в возрасте до одного года [36]. Напротив, корреляции между генотипом *SFTPC* и исходом не наблюдались [31].

### Диагностика

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки младенцев с данными заболеваниями и течением РДСН обнаруживаются диффузные альвеолярные и/или интерстициальные инфильтраты, симптом матового стекла [20]. Общий и частый симптом, выявляемый на КТ органов грудной клетки, у пациентов с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные белки, – диффузные участки снижения пневматизации по типу матового стекла. Помимо этого, у пациентов с мутациями гена *SFTPB* на КТ легких выявляются утолщения междольковых и внутридольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой» [37]. При КТ органов

грудной клетки у детей с дефицитом SP-C могут быть выявлены участки консолидации легочной ткани, утолщения междольковых перегородок, периацинарная эмфизема, кистозные изменения [15, 31, 37, 38]. У пациентов с мутациями гена *ABCA3* наиболее частые КТ-симптомы – утолщения междольковых перегородок, паренхиматозные кисты и воронкообразная деформация грудной клетки [20]. Грозное осложнение рассматриваемых заболеваний – легочная гипертензия, требующая своевременной диагностики и терапии [6].

Биомаркеры, которые могли бы помочь в диагностике генетических нарушений дисфункции сурфактанта у детей, до настоящего времени не найдены. Измерение сывороточных концентраций белка KL-6, продуцируемого легочными эпителиальными клетками, может быть полезным для дифференциальной диагностики между врожденным дефицитом сурфактантных белков и нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев, однако данное исследование пока недоступно для рутинного использования [39].

Генетическое исследование позволяет проводить неинвазивную диагностику врожденного дефицита белков сурфактанта и уменьшает потребность в биопсии легких. Данное исследование нужно рекомендовать доношенным новорожденным с тяжелым, быстро прогрессирующим, не отвечающим на стандартную терапию РДСН [37, 40]. У недоношенных новорожденных с РДСН поиск мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* не рассматривается как рутинный тест, он возможен у пациентов с необычно тяжелым течением РДСН, рефрактерным к стандартной терапии, в случае отягощенного семейного анамнеза по хроническим заболеваниям легких (ХЗЛ), в том числе ИЗЛ, или ранней младенческой смертности. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *SFTPC*, и их клиническую вариабельность, рекомендовано проводить генетическое исследование с поиском мутаций в данном гене у членов семьи пробанда. Выявление причинных мутаций также позволяет информировать семьи о возможной патологии при будущих беременностях [28, 40].

## Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, вызывающих дисфункцию системы сурфактанта [5, 15, 17, 20, 37, 40–44]

Признаки	Дефицит SP-B	Дефицит SP-C	Дефицит ABCA3	Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»
Этиология	Мутации в гене <i>SFTPB</i>	Мутации в гене <i>SFTPC</i>	Мутации в гене <i>ABCA3</i>	Мутации в гене <i>NKX2.1</i>
Локус	2p11.2	8p21	16p13.3	14q13.3
Эпидемиология	Очень редко, менее 1 на 1 000 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны	Редко, от 1:4000 до 1:17 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны
Возраст манифестации заболевания	Новорожденные	Любой возраст	Любой возраст, чаще новорожденные	Любой возраст
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Легочная патология	РДСН	ИЗЛ у детей и взрослых, РДСН	РДСН, детские ИЗЛ	РДСН, детские ИЗЛ, рецидивирующие респираторные инфекции или без вовлечения легких
Гистопатология	ЛАП, ХПМ, ДИП	ХМП, ДИП, НСИП, ЛАП	ЛАП, ДИП, ХПМ, НСИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП
Электронная микроскопия	Неправильно сформированные мультивезикулярные ламеллярные тельца	Чаще нормальные ламеллярные тельца	Маленькие ламеллярные тельца с плотными эксцентрично расположенными включениями	Множественные ламеллярные тельца
Исходы	Смертельный в неонатальном периоде	Вариабельный	Часто смертельный в неонатальном периоде; вариабельный в детском возрасте	Высоковариабельный
Возможные варианты лечения	Респираторная поддержка, паллиативная помощь, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксихлорохин, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксихлорохин, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксихлорохин, азитромицин, трансплантация легких, терапия гипотиреоза (левотироксин), терапия ДНХ

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз, ХПМ – хронический пневмонит младенцев, ДИП – десквамативный интерстициальный пневмонит, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ГКС – глюкокортикостероиды, ДНХ – доброкачественная наследственная хорей.

Кроме того, генетическое исследование на мутации генов, прежде всего *SFTPC* и *ABCA3*, рекомендовано детям любого возраста с хроническими респираторными симптомами, с положительным семейным анамнезом по ХЗЛ, необъяснимыми респираторными симптомами в первые годы жизни или кровным родством родителей [37]. Идентификация причинного гена у пациентов с врожденным дефицитом сурфактантных белков необходима для определения прогноза заболевания. При генетическом исследовании необходимо учитывать, что не все мутации выявляются даже в тех случаях, когда клиническая и гистологическая картина соответствует мутациям. Так, в гене *ABCA3* не все мутации можно выявить посредством стандартного теста, основанного на ПЦР [28, 40].

Биопсия легкого позволяет установить гистопатологический диагноз в случаях, когда генетический диагноз сомнителен или когда

скорость прогрессирования заболевания легких, ассоциированного с мутацией в генах, кодирующих белки сурфактанта, не позволяет ожидать результатов генетического исследования [40]. При патоморфологическом исследовании легочной ткани пациента с дефицитом определенного сурфактантного протеина может быть выявлено несколько различных патогистологических паттернов, поэтому результаты гистологического исследования помогают в диагностике группы данных заболеваний, но не позволяют верифицировать дефицит того или иного сурфактантного белка [8]. Общие характерные изменения в легочной ткани включают расширение интерстиция, обнаружение пенистых альвеолярных макрофагов в воздушных пространствах, гиперплазию альвеолоцитов II типа [11, 18, 26]. Часто верифицируется патоморфологический паттерн ЛАП с обнаружением гранулированного белковоподобного вещества в дистальных отделах



дыхательных путей, однако протеиноз может быть незначительным или отсутствовать. В многоцентровом обзоре образцов ткани легких детей в возрасте до 2 лет с симптоматическим ИЗЛ, ассоциированным с мутациями *SFTPC*, наиболее частой патоморфологической картиной был ХПМ. Преобладающими паттернами у пациентов с мутациями *ABCA3* были ЛАП, ДИП и НСИП, при этом картина ЛАП наблюдалась в основном у детей младшего возраста с симптоматическими заболеваниями, ассоциированными с мутациями *ABCA3*, тогда как ДИП чаще регистрировали у детей старшего возраста с ИЗЛ вследствие мутаций *ABCA3* [8]. Обычная интерстициальная пневмония – наиболее частая гистологическая картина у взрослых с ИЗЛ – была зарегистрирована у подростков с мутациями *ABCA3* [9]. Специализированные иммуногистохимические исследования могут предоставить дополнительную полезную информацию [10, 18, 26, 35]. Диагноз генетической дисфункции сурфактантных протеинов должен быть заподозрен у детей с прогрессивными формами ИЗЛ, особенно при наличии таких результатов биопсии, как ЛАП, ДИП, НСИП или ХПМ.

Для постановки диагноза врожденной дисфункции сурфактанта может быть полезно исследование легочной ткани с помощью электронной микроскопии. Так, у пациентов с мутациями в генах *ABCA3* и *SFTPB* обнаруживается аномальная структура ламеллярных телец [41]. У детей с заболеваниями легких, ассоциированными с мутациями *ABCA3*, ламеллярные тельца более плотные, меньше по размеру, в них могут быть найдены эксцентрично расположенные плотные включения, которые придают им вид яичницы-глазуньи [20]. У пациентов с мутациями *SFTPB* ламеллярные тельца выглядят дезорганизованными, с множественными везикулярными включениями [41]. Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, сопровождаемых дисфункцией системы сурфактанта, представлена в табл. 2.

### Терапия

Из-за редкости ИЗЛ, ассоциированных с мутациями в генах, кодирующих белки сурфактанта, пока нет публикаций о рандомизированных контролируемых исследованиях каких-либо терапевтических вмешательств у детей с данной патологией. Поэтому современные стратегии лечения основаны на публикациях о случаях и сериях наблюдений данных заболеваний, а также на клиническом опыте [5, 40]. Лечение включает респираторную поддержку, системные глюкокортикостероиды (ГКС), гидроксихлорохин и азитромицин. Эффективность терапии при заболеваниях легких, ассоциированных с мутациями генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*, вариабельна, также широко варьирует длительность терапии данными лекарственными средствами. Терапия считается эффективной и должна быть продолжена, если у пациента наблюдается отчетливая клиническая динамика в виде уменьше-

ния тахипноэ и тахикардии, отсутствия необходимости в продолжении ИВЛ, снижения потребности в кислородотерапии. Решение вопроса об отмене терапии требует индивидуального подхода и в основном зависит от клинической и рентгенологической динамики [45]. В настоящее время проводится ряд исследований по разработке генной терапии для пациентов с врожденной дисфункцией сурфактанта.

Высокочастотная осцилляторная ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация могут помочь стабилизировать младенцев с дефицитом сурфактантных белков [46]. Кроме того, пациентам зачастую требуется длительная респираторная поддержка, в том числе домашняя кислородотерапия или ИВЛ. Для некоторых пациентов ИВЛ становится единственным методом терапии в ожидании трансплантации легких [40, 45]. Детям с дефицитом сурфактантных протеинов может потребоваться длительная нутритивная поддержка из-за повышения энергозатрат на дыхание [15, 18].

Введение препаратов экзогенного сурфактанта пациентам с РДС, ассоциированным с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные белки, не может полностью нормализовать состав и активность сурфактанта, оно обеспечивает только кратковременное улучшение оксигенации в связи со сложным патогенезом данных генетических заболеваний и оправданно только при клиническом ответе на их введение [47].

Медикаментозная терапия включает системные ГКС, гидроксихлорохин и азитромицин. Использование системных ГКС было описано у пациентов с дефицитом SP-C и *ABCA3* [5, 15–17, 20]. ГКС назначают перорально (преднизолон 1–2 мг/кг/сут) либо в виде пульс-терапии (метилпреднизолон 10–30 мг/кг или 500 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней каждые 3–4 недели) [45]. В исследованиях было продемонстрировано, что ГКС увеличивают экспрессию *ABCA3* *in vitro* [48]. Эмпирически ГКС назначают либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с гидроксихлорохином и азитромицином.

Пациентам с мутациями в генах *SFTPC* и *ABCA3*, не ответившим на стартовую терапию ГКС, либо при наличии серьезных побочных эффектов ГКС назначают гидроксихлорохин в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема [5, 29, 44, 45]. Некоторые авторы считают возможным использование гидроксихлорохина при дефиците SP-C в качестве эффективной терапии первой линии [49]. Считается, что длительное лечение гидроксихлорохином может помешать накоплению сурфактантных токсичных белков-предшественников pro-SP-C [30]. Кроме того, гидроксихлорохин обладает противовоспалительным действием [49]. До сих пор остается неясной длительность терапии пациентов гидроксихлорохином, описаны случаи отмены препарата без последующих рецидивов.

Данные о применении азитромицина, основанном на его противовоспалительном и иммуномодулирующем действии, у детей с ИЗЛ, ассо-

цированными с мутациями в генах *SFTPC* и *ABCA3*, скудны и включают описание нескольких случаев, когда пациенты получали данный препарат как дополнительную терапию [5, 38, 42]. В настоящее время рекомендовано использование азитромицина в качестве терапии второй линии или в качестве монотерапии при легкой форме ИЗЛ у детей. Рекомендуемая схема применения – 10 мг/кг/сут 3 дня в неделю с интервалом 2 дня [45].

Тотальный бронхоальвеолярный лаваж применяют для лечения детей старшего возраста и взрослых с ЛАП. Поскольку мутации в генах *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3* могут приводить к ЛАП, было описано несколько наблюдений с использованием данного варианта лечения в качестве поддерживающей терапии [18, 50].

При неэффективности консервативной терапии пациентам с врожденной дисфункцией сурфактантных белков рекомендована трансплантация легких [40, 42, 45]. W.B. Eldridge и соавт. (2017) опубликовали данные о 44 пациентах, подвергшихся трансплантации легких ввиду заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2.1*. Выживаемость в течение 1 года после операции составила 88,6%, 5-летняя выживаемость – 64%, что сопоставимо с исходами трансплантации легких у детей грудного возраста, выполненным по другим показаниям [42]. Альтернативный вариант ведения пациентов с хронической дыхательной недостаточностью при невозможности трансплантации легких – длительная, в том числе домашняя, ИВЛ.

Таким образом, генетические дисфункции структурных сурфактантных протеинов В, С и белка *ABCA3* представляют собой редкие ИЗЛ,

гетерогенные генетически, морфологически, клинически и прогностически. Данные заболевания могут манифестировать как у новорожденных, рефрактерных к терапии РДСН, так и у детей и взрослых в виде ХПМ, ЛАП или различных вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний. Подозревать данные заболевания необходимо при отягощенном семейном анамнезе, выявлении характерных изменений при выполнении КТ, биопсии легких. Требуется расширение возможностей генетического обследования, улучшение диагностики, накопление опыта ведения и лечения таких пациентов в нашей стране.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatria* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Zhestkova M.A.  0000-0003-4937-716X

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

## Список литературы

- Gower WA, Noguee LM. Surfactant dysfunction. *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (4): 223–229. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.005.
- Hamvas A, Heins HB, Guttentag SH, Wegner DJ, Trusgnich MA, Bennet KW, et al. Developmental and genetic regulation of human surfactant protein B in vivo. *Neonatology* 2009; 95: 117–124. doi: 10.1159/000153095.
- Stahlman MT, Besnard V, Wert SE, Weaver TE, Dingle S, Xu Y, et al. Expression of ABCA3 in developing lung and other tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 2007; 55 (1): 71–83. doi: 10.1369/jhc.6A6962.2006.
- Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г., Дюпин И.М., Ключина Ю.Б., Колмыкова А.В. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (5): 85–93. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93.
- Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., Авдеев С.Н., Ахвердиева Ф.Э., Войцова Е.В., и др. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (3): 265–273. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273.
- Овсянников Д.Ю., Войцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014: 182.
- Yamano G, Funahashi H, Kawanami O, Zhao LX, Ban N, Uchida Y, et al. ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type II cells. *FEBS Lett.* 2001; 508 (2): 221–225. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03056-3.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al.; CHILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (11): 1120–1128. doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.
- Young LR, Noguee LM, Barnett B, Panos RJ, Colby TV, Deutsch GH. Usual interstitial pneumonia in an adolescent with ABCA3 mutations. *Chest.* 2008; 134 (1): 192–195. doi: 10.1378/chest.07-2652.
- Gower WA, Wert SE, Ginsberg JS, Golan A, Whitsett JA, Noguee LM. Fatal familial lung disease caused by ABCA3 deficiency without identified ABCA3 mutations. *J. Pediatr.* 2010; 157 (1): 62–68. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.01.010.
- Tredano M, Griese M, Brasch F, Schumacher S, de Blic J, Marque S, et al. Mutation of *SFTPC* in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004; 126A (1): 18–26. doi: 10.1002/ajmg.a.20670.
- Garmy TH, Wambach JA, Heins HB, Watkins-Torry JM, Wegner DJ, Bennet K, et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr. Res.* 2008; 63 (6): 645–649. doi: 10.1203/PDR.0b013e31816fbbdb.
- Hamvas A, Trusgnich M, Brice H, Baumgartner J, Hong Y, Noguee LM, Cole FS. Population-based screening for rare mutations: high-throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr. Res.* 2001; 50 (5): 666–668. doi: 10.1203/00006450-200111000-00021.
- Tredano M, Cooper DN, Stuhmann M, Christodoulou J, Chuzhanova NA, Roudot-Thoraval F, et al. Origin of the

prevalent *SFTPB* indel g.1549C>GAA (12ins2) mutation causing surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006; 140 (1): 62–69. doi: 10.1002/ajmg.a.31050.

15. *Abou Taam R, Jaubert F, Emond S, Le Bourgeois M, Epaud R, Karila C, et al.* Familial interstitial disease with I73T mutation: A mid- and long-term study. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (2): 167–175. doi: 10.1002/ppul.20970.

16. *Guillot L, Epaud R, Thouvenin G, Jonard L, Mohsni A, Couderc R, et al.* New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease. *J. Med. Genet.* 2009; 46 (7): 490–494. doi: 10.1136/jmg.2009.066829.

17. *Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, Guillot L, Le Bourgeois M, Reix P, et al.* Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95 (6): 449–454. doi: 10.1136/adc.2009.171553.

18. *Brasch F, Griese M, Tredano M, Johnen G, Ochs M, Rieger C, et al.* Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the *SFTPC* gene. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 30–39. doi: 10.1183/09031936.04.00000104.

19. *Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, et al.* Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017; 72 (3): 213–220. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.

20. *Doan ML, Gullerman RP, Dishop MK, Noguee LM, Langston C, Mallory GB, et al.* Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008; 63 (4): 366–373. doi: 10.1136/thx.2007.083766.

21. *Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al.* Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2012; 130 (6): e1575–82. doi: 10.1542/peds.2012-0918.

22. *Nogee LM.* Abnormal expression of surfactant protein C and lung disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26 (6): 641–644. doi: 10.1165/ajrcmb.26.6.f241.

23. *ten Brinke A, Posthuma G, Batenburg JJ, Haagsman HP, Ridder AN, van Golde LM, Vaandrager AB.* The transmembrane domain of surfactant protein C precursor determines the morphology of the induced membrane compartment in CHO cells. *Eur. J. Cell Biol.* 2003; 82 (6): 285–294. doi: 10.1078/0171-9335-00320.

24. *Weaver TE, Conkright JJ.* Function of surfactant proteins B and C. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63: 555–578. doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.555.

25. *Tredano M, Griese M, de Blic J, Lorant T, Houdayer C, Schumacher S, et al.* Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to *SFTPB*. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 119A (3): 324–239. doi: 10.1002/ajmg.a.20058.

26. *Nogee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA.* Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3 Pt 1): 973–981. doi: 10.1164/ajrcm.161.3.9903153.

27. *López-Andreu JA, Hidalgo-Santos AD, Fuentes-Castelló MA, Mancheño-Franch N, Cerón-Pérez JA, Esteban-Ricós MJ, et al.* Delayed Presentation and Prolonged Survival of a Child with Surfactant Protein B Deficiency. *J. Pediatr.* 2017; 190: 268–270.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.009.

28. *Turcu S, Ashton E, Jenkins L, Gupta A, Mok Q.* Genetic testing in children with surfactant dysfunction. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98 (7): 490–495. doi: 10.1136/archdischild-2012-303166.

29. *Jon C, Nolan PK, Ekong M, Mosquera RA, Stark JM.* *SFTPC* gene mutation p.R167Q in a premature infant. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (3): E66–8. doi: 10.1002/ppul.22825.

30. *Avital A, Hevroni A, Godfrey S, Cohen S, Maayan C, Nusair S, et al.* Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (11): 1097–1105. doi: 10.1002/ppul.22971.

31. *Kröner C, Reu S, Teusch V, Schams A, Grimmelt AC, Barker M, et al.* Genotype alone does not predict the clinical course of *SFTPC* deficiency in pediatric patients. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 197–206. doi: 10.1183/09031936.00129414.

32. *Litao MK, Hayes DJr, Chivane S, Nogee LM, Kurland G, Gugliani L.* A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (1): 57–68. doi: 10.1002/ppul.23493.

33. *Dunbar AE 3rd, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Hamvas A, White FV, et al.* Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr. Res.* 2000; 48 (3): 275–282. doi: 10.1203/00006450-200009000-00003.

34. *Percopo S, Cameron HS, Nogee LM, Pettinato G, Montella S, Santamaria F.* Variable phenotype associated with SP-C gene mutations: fatal case with the I73T mutation. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (6): 1072–1073. doi: 10.1183/09031936.04.00092304.

35. *Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Nogee LM.* ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (8): 1026–1031. doi: 10.1164/rccm.200503-5040C.

36. *Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, Wegner DJ, Wert SE, Cole FS, et al.* Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (12): 1538–1543. doi: 10.1164/rccm.201402-0342OC.

37. *Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al.* American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 376–394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.

38. *Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, Jaubert F, Tarrant A, et al.* Surfactant protein C gene (*SFTPC*) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (10): 1021–1029. doi: 10.1002/ppul.21289.

39. *Doan ML, Elidemir O, Dishop MK, Zhang H, Smith EO, Black PG, et al.* Serum KL-6 differentiates neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from the inborn errors of surfactant metabolism. *Thorax.* 2009; 64 (8): 677–681. doi: 10.1136/thx.2008.107979.

40. *Gupta A, Zheng SL.* Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (1): 84–90. doi: 10.1136/archdischild-2012-303143.

41. *Edwards V, Cutz E, Viero S, Moore AM, Nogee L.* Ultrastructure of lamellar bodies in congenital surfactant deficiency. *Ultrastruct. Pathol.* 2005; 29 (6): 503–509. doi: 10.1080/01913120500323480.

42. *Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Eghtesady P, Hamvas A, et al.* Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J. Pediatr.* 2017; 184: 157–164.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.

43. *Liptzin DR, Patel T, Deterding RR.* Chronic ventilation in infants with surfactant protein C mutations: an alternative to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (11): 1338–1340. doi: 10.1164/rccm.201411-1955LE.

44. *Williamson M, Wallis C.* Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49: 299–301. doi: 10.1002/ppul.22811.

45. *Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al.* chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015; 70 (11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.

46. *King EL, Shackelford GD, Hamvas A.* High-frequency oscillation and paralysis stabilize surfactant protein-B-deficient infants. *J. Perinatol.* 2001; 21 (7): 421–425. doi: 10.1038/sj.jp.7210555.

47. *van Hoorn J, Brouwers A, Griese M, Kramer B.* Successful weaning from mechanical ventilation in a patient with surfactant protein C deficiency presenting with severe neonatal respiratory distress. *BMJ Case Rep.* Published. 2014; 2014: bcr2013203053. doi: 10.1136/bcr-2013-203053.

48. *Yoshida I, Ban N, Inagaki N.* Expression of ABCA3, a causative gene for fatal surfactant deficiency, is upregulated by glucocorticoids in lung alveolar type II cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 323 (2): 547–555. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.133.

49. *Hepping N, Griese M, Lohse P, Garbe W, Lange L.* Successful treatment of neonatal respiratory failure caused by a novel surfactant protein C p.Cys121Gly mutation with hydroxychloroquine. *J. Perinatol.* 2013; 33 (6): 492–494. doi: 10.1038/jp.2012.131.

50. *Yokota T, Matsumura Y, Ban N, Matsubayashi T, Inagaki N.* Heterozygous ABCA3 mutation associated with non-fatal evolution of respiratory distress. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167 (6): 691–693. doi: 10.1007/s00431-007-0542-8.

Л.А. Балькова<sup>1</sup>, Д.О. Владимиров<sup>1</sup>, А.В. Краснополянская<sup>1</sup>, О.М. Солдатов<sup>1,2</sup>,  
Н.В. Ивянская<sup>2</sup>, Н.В. Щёкина<sup>2</sup>**ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»  
(директор медицинского института – член-корр. РАН Л.А. Балькова),  
<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», г. Саранск, РФ

Коронавирусная инфекция представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний и специфического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) как в ходе острой инфекции, так и в период реконвалесценции. Цель исследования: обобщить текущие знания о потенциальном участии ССС в развитии и прогрессировании острой инфекции COVID-19 и мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС) у детей и сформировать представление о прогностической значимости, тактике диагностики и лечения сердечных аномалий во время пандемии. Был выполнен поиск в MEDLINE, PubMed, e-library с использованием поисковых терминов «сердечно-сосудистое поражение при COVID-19/МСВС у детей», «врожденный порок сердца/легочная гипертензия/удлиненный интервал QT и COVID-19 у детей» для идентификации статей, опубликованных с 1 апреля 2020 г. по 1 мая 2021 г. Обзор данной литературы свидетельствует, что кардиальные нарушения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией у детей, в подавляющем большинстве случаев развиваются в ходе МСВС, который проявляется фебрильной лихорадкой, внешними признаками болезни Kawasaki, гипервоспалительным состоянием и мультиорганным поражением с акцентом на ССС. Кардиоваскулярные симптомы возникают у абсолютного большинства детей с МСВС, причем более чем у половины пациентов – по типу дисфункции миокарда и/или шока, несколько реже – в виде изменений ЭКГ, перикардального выпота, расширения коронарных артерий. На фоне лечения стероидами, внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВЧИГ) и биологическими препаратами в сочетании с инотропной поддержкой почти у всех детей за несколько дней восстанавливаются морфофункциональные характеристики ССС до нормального или субнормального уровня. Потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации и летальные случаи редки. Описана также возможность развития миокардита (в том числе фатального), легочной гипертензии и сердечных аритмий, ассоциированных с COVID-19, у педиатрических пациентов с обсуждением возможных патофизиологических механизмов. Длительное наблюдение за данной категорией лиц необходимо в связи с неясным прогнозом и риском прогрессирования кардиальных проявлений. Необходимы ранняя комплексная диагностика кардиальных нарушений и мониторинг выявленных изменений у детей с МСВС и острой коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, мультисистемный воспалительный синдром у детей, дисфункция миокарда, SARS-CoV-2-миокардит, нарушения ритма сердца.

**Цит.:** Л.А. Балькова, Д.О. Владимиров, А.В. Краснополянская, О.М. Солдатов, Н.В. Ивянская, Н.В. Щёкина. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 90–98.

Л.А. Balykova<sup>1</sup>, D.O. Vladimirov<sup>1</sup>, A.V. Krasnopolskaya<sup>1</sup>, O.M. Soldatov<sup>1,2</sup>,  
N.V. Ivyanskaya<sup>2</sup>, N.V. Shchekina<sup>2</sup>**CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN WITH COVID-19**<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University, <sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia**Контактная информация:**

**Балькова Лариса Александровна** – член-корр.  
РАН, д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии,  
директор медицинского института  
«НИ МГУ им. Н.П. Огарева»  
Адрес: Россия, 43005, г. Саранск,  
ул. Большевикская, 68  
Тел.: (834) 235-30-02  
larisabalykova@yandex.ru  
Статья поступила 12.07.21  
Принята к печати 24.09.21

**Contact Information:**

**Balykova Larisa Aleksandrovna** – Corresponding  
Member, RAS, D. Sc. Med., Prof., Head, Department  
of Pediatrics, Director, Medical Institute Ogarev  
Mordovia State University  
Address: 68, Bolshevistskaya ul., Saransk,  
43005, Russia  
Phone: (834) 235-30-02  
larisabalykova@yandex.ru  
Received on Jul. 12, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Coronavirus infection poses a particular danger in relation to decompensation of existing chronic diseases and specific damage to the cardiovascular system (CVS) both during an acute infection and during convalescence. Objective of the study: to summarize current knowledge about the potential involvement of CVS in the development and progression of acute COVID-19 infection and multisystem inflammatory syndrome (MIS) in children and to form an sense of the predictive value, diagnostic tactics and treatment of cardiac anomalies during the coronavirus pandemic. A search was performed in MEDLINE, PubMed, e-library using the search terms «cardiovascular disease in COVID-19/MIS in children», «congenital heart disease/pulmonary hypertension/prolonged QT interval and COVID-19 in children» to identify articles published from April 1, 2020 to May 1, 2021. A literature review indicates that cardiac disorders associated with the new coronavirus infection in children, in the vast majority of cases, developed during MIS, which manifests itself in the form of febrile fever, external signs of Kawasaki disease, hyperinflammatory state and multi-organ damage with an emphasis on CVS. Cardiovascular symptoms occur in the vast majority of children with MIS, and in more than half of the patients – by the type of myocardial dysfunction and/or shock, somewhat less often – in the form of ECG changes, pericardial effusion, coronary artery ectasia. Against the background of treatment with steroids, intravenous human immunoglobulin (IVIG) and biologic drugs in combination with inotropic support in almost all children, the morphofunctional characteristics of CVS are restored to normal or subnormal levels in a few days. The need for extracorporeal membrane oxygenation and lethal cases are rare. The possibility of developing myocarditis (including fatal), pulmonary hypertension and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 in pediatric patients with discussion of possible pathophysiological mechanisms was also described. Long-term observation of this category of persons is necessary due to the uncertain prognosis and the risk of progression of cardiac manifestations. An early comprehensive diagnosis of cardiac disorders and monitoring of the identified changes in children with MIS and acute coronavirus infection are needed.

**Keywords:** COVID-19, children, multisystem inflammatory syndrome in children, myocardial dysfunction, SARS-CoV-2 myocarditis, cardiac arrhythmias.

**For citation:** L.A. Balykova, D.O. Vladimirov, A.V. Krasnopolskaya, O.M. Soldatov, N.V. Ivyanskaya, N.V. Shchekina. Cardiovascular system damage in children with COVID-19. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 90–98.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, признанная ВОЗ 11 марта 2020 г. (когда общее число смертей во всем мире превысило 4000 случаев) пандемией, создала беспрецедентные проблемы для профилактической, клинической и фундаментальной медицины [1]. Первоначально считалось, что дети практически не подвержены COVID-19-инфекции, но по мере накопления клинических знаний установлено, что они составляют 7,3–13,6% заболевших, а спектр клинических проявлений у педиатрических пациентов варьирует от бессимптомных форм до полиорганной недостаточности и смерти [2, 3].

Большинство детей с симптомами COVID-19-инфекции имеют легкое заболевание, а прогрессирование до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который является отличительной чертой заболевания взрослых, встречается очень редко [4]. Смертность, связанная с COVID-19-инфекцией, также значительно ниже у детей по сравнению со взрослыми [3, 5]. Основные причины этого кроются в особенностях функционирования иммунной, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в детском возрасте и наличии перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам [6].

Хотя SARS-CoV-2 первую очередь поражает дыхательную систему, для него типичен широкий спектр внелегочных проявлений, включая почечные, желудочно-кишечные, неврологические и сердечно-сосудистые симптомы [3, 4]. Если для взрослых кардиальные проявления и нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19-инфекции достаточно хорошо известны [7], то для детей они только изучаются [8].

С одной стороны, установлено, что болезни CCC во всех возрастных группах являются одним из признанных факторов, определяющих повышенный риск летальных исходов от COVID-19-инфекции [4, 7]. Наличие предшествующих заболеваний CCC повышает уровень летальности пациентов с COVID-19-инфекцией в 4,6 раза по сравнению с больными без коморбидных состояний [9]. При ретроспективном анализе историй болезней пациентов университетской клиники г. Ухань (Китай) госпитальная летальность у пациентов без болезней CCC и с нормальным уровнем сердечного тропонина (как универсального маркера повреждение миокарда) составляла 13,3%, при наличии заболеваний CCC при нормальном уровне тропонина — 37,5%, а при сочетании патологии CCC с повышенным уровнем тропонина — 69,4% [10]. У этих больных также чаще регистрировались злокачественные желудочковые аритмии и требовалась механическая искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для другого маркера миокардиального повреждения и дисфункции миокарда – мозгового натрийуретического пептида (BNP) [11].

С другой стороны, частота сердечно-сосудистых фактов риска и кардиальных проявлений новой коронавирусной инфекции среди взрослых больных высока не только в острую фазу, но и в период восстановления [12, 13]. И если кардиальные последствия COVID-19-инфекции только изучаются, то «острые» сердечно-сосудистые нарушения у взрослых пациентов достаточно изучены и наиболее часто включают ишемию

и инфаркт миокарда, миокардит, перикардит, аритмии, тромбоэмболии, сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть [14].

Что касается педиатрических пациентов, ранее существовавшие заболевания ССС, в частности врожденные пороки сердца (ВПС), по данным многоцентрового европейского исследования с участием 82 центров из 25 стран, были признаны значимыми факторами риска, требующими госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (2,9, 1,0–8,4;  $p=0,029$ ) [15]. Кардиальные проявления самой коронавирусной инфекции у детей и подростков в настоящее время интенсивно изучаются [8, 16].

#### Патофизиология миокардиального повреждения при COVID-19-инфекции

С одной стороны, факт утяжеления или провокации кардиоваскулярных заболеваний под влиянием COVID-19 отражает общую взаимосвязь между инфекционными и кардиоваскулярными заболеваниями, а с другой – уникальное повреждающее действие SARS-CoV-2 на ССС [17–19]. В конце прошлого века была опубликована экспериментальная работа, доказавшая способность сезонного коронавируса вызывать поражение сердца по типу дилатационной постмиокардитической кардиомиопатии [20].

Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), через связывание с которым обеспечивается проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма, играют ключевую роль в патогенезе повреждения миокарда. Нарушение баланса компонентов РААС с пониженной регуляцией АПФ-2 и повышением уровня ангиотензина II – одна из ведущих причин тяжелых легочных, сердечных и почечных осложнений у больных коронавирусной инфекцией [19]. Дети имеют более низкую экспрессию рецепторов АПФ-2 (особенно на клетках альвеол) по сравнению со взрослыми, что может объяснить их более низкую заболеваемость и более мягкие клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции [21].

Патофизиологический механизм воздействия SARS-CoV-2 на ССС включает как прямое вирус-опосредованное повреждение сердца и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботической микроангиопатии, так и не прямое повреждение сердца в результате индуцированного коронавирусом у пациентов с тяжелым течением болезни цитокинового шторма со значительным повышением уровня кардиотоксического интерлейкина (IL) 6, гиперферритинемии, гиперкоагуляционного состояния и гипоксии [21].

#### Поражение сердца в ходе мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС), ассоциированного с COVID-19

Наиболее часто поражение ССС у детей возникает в ходе МСВС, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией и имеюще-

го ряд клинических признаков, напоминающих болезнь Kawasaki (БК) [22–25]. Первые наблюдения нового заболевания были опубликованы в апреле–мае 2020 г. и тогда же представлены различные диагностические критерии данного состояния, наиболее употребительными из которых до настоящего времени являются критерии ВОЗ [26, 27].

Ассоциированный с SARS-CoV-2 МСВС обычно развивается у ранее здоровых детей через несколько недель после заболевания новой коронавирусной инфекцией либо контакта с больным. Универсальный признак МСВС – лихорадка. Типичны также полиорганные нарушения (легочные, почечные, абдоминальные, неврологические, сердечно-сосудистые) и изменения кожи и слизистых оболочек, характерные для БК [22–25, 28, 29]. Несмотря на внешнее сходство, большинство ученых считают БК и МСВС самостоятельными заболеваниями, имеющими ряд дифференциально-диагностических признаков, которые неоднократно обсуждались в отечественной и зарубежной литературе [23–25, 29, 30].

Помимо демографических и клиничко-лабораторных отличий, для МСВС типичны большая выраженность и широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений, включая острое миокардиальное повреждение/миокардит с симптомами сердечной недостаточности, аритмии, шок, легочную гипертензию, тромбозы и эмболии [28, 30–32]. Гемодинамическая нестабильность миокарда и шок развиваются у 50–80% детей с МСВС, тогда как при БК вазопрессорной поддержки требуют всего 5% больных [8, 16, 31, 33].

Согласно данным европейского интернет-исследования сердечно-сосудистые нарушения зарегистрированы у абсолютного большинства пациентов с МСВС. Наиболее часто – дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и шок, реже – перикардиальный выпот, аритмии, дилатация коронарных артерий в сочетании со значительным повышением уровней сердечного тропонина и предшественника натрийуретического пептида (NTpro-BNP) [34]. E. Whittaker и соавт. [26] даже предложили выделять особый вариант МСВС с лихорадкой и сердечно-сосудистым коллапсом в сочетании с повышенными сердечными биомаркерами. Примерно у 20% пациентов развивается тяжелое критическое состояние, требующее ИВЛ, около половины детей нуждаются в инотропной поддержке и до 4% – в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [35].

Помимо левожелудочковой дисфункции, у пациентов с МСВС описаны нарушения ритма и проводимости (5–16%), вальвулит с клапанной регургитацией и перикардиальный выпот (до 20%) [26, 36, 37], а также более редкие нарушения. Так, в наблюдении Z. Belhadjer и др. у одного из 35 пациентов (2,9%) описан акинез апикального сегмента ЛЖ, соответствующий стрессорной кардиомиопатии Такоцубо [31].

Значительное повышение D-димера и фибриногена – ключевые признаки коагуляционного

профиля пациентов с МСВС и могут способствовать развитию тромбозов и эмболий (внутрисердечного, илеофemorального, легочного и др.), частота развития и тяжесть которых существенно выше, чем при БК, однако для их лечения и профилактики используют в целом сходные стратегии [38, 39].

Сердечные биомаркеры (особенно NT-pro-BNP и в меньшей степени тропонин) повышены у больных с МСВС более существенно по сравнению с пациентами с БК. Whittaker и соавт. показали, что содержание NT-pro-BNP было повышено у 83% пациентов, в то время как концентрация тропонина – у 68% [26]. Эти данные указывают на наличие сердечной недостаточности вследствие острого повреждения миокарда при МСВС, в связи с чем, по мнению Американской коллегии ревматологов, сердечные биомаркеры должны быть проанализированы у всех лихорадящих госпитализированных детей с COVID-19-инфекцией [40].

#### **Поражение коронарных артерий при МСВС, ассоциированном с COVID-19-инфекцией**

Аномалии коронарных артерий регистрируют у 7–25% детей с МСВС в виде дилатации или небольших аневризм. В ранних работах они описывались чаще, причем даже у пациентов без кожно-слизистых признаков БК [31, 36]. В более поздних работах отмечается в основном легкая дилатация коронарных артерий, у половины пациентов исчезающая до выписки, редко с развитием аневризм [26]. Хотя в бразильском исследовании коронарные аневризмы (z-score выше 2,5) были выявлены у 12 из 48 пациентов (25%) и четко ассоциированы с неадекватным лечением [41]. Очевидно, имеет значение методология исследования коронарных артерий. Так, в части исследований использовали старые критерии коронарных аневризм (>4 мм у пациентов старше 5 лет), а в другой части – новые, с оценкой размеров по z-score, что предпочтительно для исключения гипердиагностики истинных аневризм [8].

Поскольку допустимые диаметры коронарных артерий (z-score) основаны на данных, полученных при обследовании здоровых не лихорадящих детей, дилатация коронарных артерий у больных МСВС (z-score >2, но <2,5) может быть связана с транзиторной коронарной вазодилатацией в ходе вирусных инфекций, как реакция на увеличение потребности миокарда в кислороде, вследствие лихорадки, тахикардии, локальной гипоксии и/или эндотелиальной дисфункции [42, 43].

Однако имеются сообщения и о больших и даже гигантских аневризмах коронарных артерий [43] и об их возможном прогрессировании, что вызывает опасения по поводу нарушения интимы коронарных артерий [44]. Позднее развитие аневризм подчеркивает необходимость последующего наблюдения за этими пациентами. Расширенная визуализация сердца с

помощью компьютерной коронароангиографии может быть необходима для детей старшего возраста с целью оценки дистальных отделов коронарных сосудов [44].

#### **Электро- и эхокардиографические изменения при COVID-19-инфекции у детей**

У взрослых пациентов в острой стадии коронавирусной инфекции описана сегментарная или глобальная дисфункция миокарда ЛЖ или обоих желудочков различной выраженности, в том числе изолированное апикальное «раздувание» и дисфункция ЛЖ по типу кардиомиопатии Токацубо в сочетании или без перикардиального выпота [45]. Для педиатрической популяции систематизированные данные эхокардиографии при COVID-19 ограничиваются в основном пациентами с МСВС [41], но свидетельствуют об аналогичном характере изменений. Поскольку морфофункциональные кардиальные нарушения при COVID-19 четко коррелируют с ростом миокардиальных маркеров, наличие последних является показанием к углубленному кардиологическому обследованию. Считается, что эхокардиографию следует назначать всем детям с МСВС, детям с COVID-19, сочетающейся с симптомами БК, миокардита, кардиогенного шока или с ранее диагностированными кардиоваскулярными заболеваниями [8, 16, 40, 46].

Среди взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в ОРИТ, ЭКГ-аномалии имели место в 93%. Наиболее часто отмечены неспецифические нарушения реполяризации (41%), признаки перегрузки правых отделов сердца (30%) и фибрилляция/трепетание предсердий (22%) [47]. Электрокардиографические аномалии у детей с дисфункцией миокарда, опосредованной новой коронавирусной инфекцией, также проявляются диффузными изменениями сегмента ST, инверсией T-зубца в грудных отведениях, низким вольтажом комплекса QRS в стандартных отведениях, атриовентрикулярной блокадой и дисфункцией синусового узла, реже – удлинением интервала QTc и аритмиями [48].

При детском МСВС могут наблюдаться ЭКГ-аномалии, сходные с таковыми при БК [23, 24, 45]. Причем реполяризация желудочков была нарушена даже у бессимптомных детей с инфекцией COVID-19 [8]. Исходная ЭКГ и последующее мониторирование должны быть выполнены у всех детей с COVID-19, особенно планируемых к получению препаратов, пролонгирующих QT [8, 40].

По мнению специалистов Американской коллегии ревматологов (ACR) [40], ЭКГ у детей с МСВС следует проводить как минимум каждые 48 ч во время госпитализации и контрольных визитов. При наличии аномалий ритма и проводимости пациенты должны находиться на постоянном ЭКГ-мониторинге. Эхокардиографию следует проводить исходно, как минимум на 7–14-й день и 4–6-й неделе после постановки диагноза

МСВС, для пациентов с сердечными аномалиями, возникшими в острой фазе болезни, – дополнительно через 1 год. Пациенты с дисфункцией ЛЖ и/или патологией коронарных артерий требуют более частых исследований. МРТ сердца может быть показана через 2–6 месяцев после постановки диагноза МСВС у пациентов со значительной (фракция выброса ЛЖ <50%) переходящей или стойкой дисфункцией ЛЖ в острой фазе заболевания.

#### Миокардит/повреждение миокарда при COVID-19-инфекции у детей

На сегодняшний день мало что известно о миокардите, вызванном SARS-CoV-2 у педиатрических пациентов. Очевидно, что он может развиваться как на фоне острой коронавирусной инфекции, так и чаще – в ходе МСВС. Сообщалось о нескольких случаях молниеносного миокардита у детей и подростков [49–51], при этом гистологическая верификация диагноза проведена лишь в единичных наблюдениях. У детей острое повреждение миокарда/миокардит, связанный с МСВС, более мягкое, чем миокардит, вызванный SARS-CoV-2, взрослых, и характеризуется умеренным повышением тропонина и быстрым восстановлением функции ЛЖ на фоне терапии. Хотя дети с миокардитом в ходе МСВС могут иметь и серьезные (в частности, аритмические) последствия [8, 16].

Симптомный миокардит/повреждение миокарда был зарегистрирован у 40–80% пациентов с МСВС [16, 34, 35, 37]. M. Pouletty и соавт. сообщают, что тяжелое состояние, требующее интенсивной терапии вследствие активного миокардита, наблюдалось примерно у 50% пациентов с МСВС преимущественно старшего возраста [52]. Однако по сравнению с другими детскими миокардитами миокардит/повреждение миокарда, связанный с МСВС, по-видимому, имеет менее тяжелое течение и быстро реагирует на лечение внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВЧИГ) и стероидами [25, 53, 54], не сопровождается признаками фиброза и очагового некроза по данным МРТ сердца, что свидетельствует об обратимом повреждении миокарда, и дает авторам основание предполагать, что поражение миокарда у детей и подростков связано с цитокиновым штормом, а не с прямым вирусным воздействием на миокард [54].

У некоторых детей с клиническими признаками миокардита при биопсии выявляются изменения, пограничные для лимфоцитарного миокардита [55]. В одном из метаанализов, включавшем 31 исследование у взрослых пациентов с COVID-19, установлено, что 23,5% больных имели подтвержденный тестами первого и второго уровня и 76,5% – возможный миокардит, который имел достаточно тяжелые клинические проявления, приводящие в 27% к летальному исходу [56]. По-видимому, у ряда пациентов повреждение миокарда SARS-CoV-2 представляет собой потенциально новую этиологию фуль-

минантного миокардита, который может стать причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) и который следует подозревать у пациентов с COVID-19 с острой болью в груди, изменениями сегмента ST, нарушениями ритма и нестабильностью гемодинамики [50]. Подобный случай фатального SARS-CoV-2 миокардита был описан R. Craver и соавт. у 17-летнего подростка [57], который был доставлен в отделение неотложной помощи с полной остановкой сердца после двухдневных жалоб на головную боль, головокружение, тошноту и рвоту. За месяц до этого он наблюдался с сухим кашлем и гриппоподобными симптомами. При аутопсии – диффузная эозинофильная инфильтрация и признаки некроза кардиомиоцитов. По результатам посмертных мазков из носоглотки установлен SARS-CoV-2.

Единичные описания фатального миокардита у взрослых продемонстрировали наличие не только лимфоцитарной инфильтрации и противовирусных антител, но и РНК SARS-CoV-2 в сердечной ткани методом обратнотранскриптазной ПЦР [58]. По-видимому, в реальной клинической практике имеет место сочетание прямого вирусного повреждения кардиомиоцитов и опосредованной гипервоспалением и цитокиновым штормом дисфункции миокарда, которые сочетаются с микротромбозами и васкулопатией [16, 35, 56, 59].

#### Легочная гипертензия и COVID-19

Легочная гипертензия у пациентов с COVID-19-инфекцией, как правило, вторична по отношению к инфекционному повреждению легочной ткани и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей [32]. Подобные описания редки у детей и подростков. Типичный клинический случай представлен M. Rodriguez-Gonzalez и соавт. у 6-месячного ребенка с синдромом короткой кишки, пропустившего плановый прием антикоагулянтов. Отмечались тахипноэ (80 в минуту), цианоз ( $SpO_2$  81%), тахикардия (170 ударов в минуту), артериальная гипотензия (59/32 мм рт. ст.), слабый пульс и гепатомегалия (+3 см). Эхокардиография показала значительное расширение правых камер с систолической дисфункцией правого желудочка и легочной гипертензией, биохимические анализы крови выявили активное воспаление и гиперкоагуляцию, ПЦР была положительной на SARS-CoV-2.

На фоне комплексной терапии с использованием тоцилизумаба в течение 48 ч наблюдались нормализация функции правого желудочка, давления в легочной артерии и выраженная положительная динамика сердечных и воспалительных биомаркеров. Авторы предположили, что патофизиологическими механизмами легочной гипертензии у данного пациента являются повреждение эндотелия легочных сосудов и микроциркуляторного русла, опосредованное активацией комплемента, гиперкоагуляция и цитокиновый шторм.



## Нарушения ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией

Дети и подростки, страдающие COVID-19 или МСВС, могут быть предрасположены к различным аритмиям или ЭКГ-аномалиям не только из-за самого заболевания (системного воспаления, лихорадки, электролитных нарушений, гипоксии), но и вследствие проаритмогенных эффектов фармакотерапии [60].

Среди госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 отмечена более высокая распространенность аритмий, которая ассоциировалась с повышенным риском внутрибольничной смерти [61]. Причем желудочковые аритмии в ряде случаев были первым проявлением коронавирусного миокардита [35]. У детей в 20–48% случаев описаны как преходящая экстрасистолия, дисфункция синусового узла, неустойчивая желудочковая тахикардия, так и случаи стойких аритмий, приводящих к гемодинамическому коллапсу и необходимости поддержки ЭКМО [26, 48, 62]. Гораздо реже у педиатрических пациентов отмечено развитие АВ-блокады I–II степени и фибрилляция предсердий.

В целом нарушения ритма чаще регистрируют у критически больных детей с COVID-19 и МСВС [26]. Поэтому пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, а также больные с повышенным риском развития аритмии должны находиться под непрерывным ЭКГ-контролем [37–40]. При телемониторинге клинически значимые неустойчивые желудочковые тахикардии и устойчивая предсердная тахикардия выявлены у каждого 6-го ребенка с тяжелым течением COVID-19 на фоне некардиальных заболеваний (67%) или SARS-CoV-2-миокардита (33%). Только половина пациентов требовала антиаритмической терапии [62].

Риск жизнеугрожающих сердечных аритмий может быть также повышен у лиц с наследственными аритмическими синдромами, в частности синдромом удлиненного интервала QT и синдромом Бругада [63]. Помимо прямого и опосредованного вирусного повреждения миокарда, значимыми проаритмогенными факторами в данном случае будут прием препаратов, пролонгирующих интервал QT, и лихорадка. Причем эффект лихорадки значительно менее выражен у лиц с LQTS в отличие от пациентов с синдромом Бругада. Возможным исключением являются пациенты LQTS II типа, у которых могут иметь место фебрильные аритмии [64, 65]. Не столько сама лихорадка, сколько сепсис с вирусемией, полиорганной (в том числе почечной) недостаточностью и высоким уровнем системного воспаления (в том числе кардиотоксического IL-6) – важный фактор риска вторичного удлинения интервала QT и аритмогенных нарушений у лиц с первичным вариантом синдрома [63].

Ранее рекомендованные для лечения COVID-19 хлорохин/гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином, а также лопина-

вир + ритонавир и препараты интерферонов хорошо известны как средства, вызывающие замедление интервала QTc и являющиеся факторами риска развития тахикардии типа «пируэт» ([www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)). В метаанализе 9 исследований пациентов с COVID-19 сообщается о дозозависимости аритмогенных осложнений хлорохина или гидроксихлорохина [66]. В общей сложности из 1491 пациента, получавшего аминохинолиновые средства, у 2 лечившихся высокой дозой хлорохина (1 г 2 раза в день) развилась жизнеугрожаемая желудочковая аритмия (0,13%) [66]. Сочетание аминохинолиновых препаратов с азитромицином, блокирующим изомер 3A4 цитохрома P450 и повышающим концентрацию кардиотоксических лекарств в плазме крови, а также самостоятельно ингибирующим калиевый ток, оказывало дополнительное мощное проаритмогенное действие [67]. Чрезмерное удлинение (свыше 500 мс) имели 22% пациентов группы моно- и 34% комбинированной терапии.

Вероятность пролонгации QTc была выше у получавших дополнительно диуретики (OR 3,38 [95% CI 1,03–11,08]) и имевших исходное увеличение QTc > 450 мс (OR 7,11 [95% CI 1,75–28,87]) [68]. Кроме того, следует учитывать и другие известные аритмогенные факторы: женский пол, возраст, одновременный прием нескольких QT пролонгирующих препаратов, электролитный дисбаланс и др. [65].

В протоколе ведения больных с наследственными каналопатиями при COVID-19 рекомендуется в случае необходимости назначения препаратов, удлиняющих интервал QT, провести контроль ЭКГ (через 4 ч после приема препарата) и в отсутствие клинически значимого (свыше 500 мс) удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий, терапия может быть продолжена [62, 64]. При появлении этих нарушений требуются отмена препарата и консультация кардиолога. Необходимо также отменить и/или не использовать другие препараты, пролонгирующие интервал QT, мониторировать уровень электролитов крови и увеличить при необходимости дозу β-блокаторов.

### Тромбоэмболические осложнения при COVID-19

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией подвержены риску тромбоэмболических осложнений. Так, пациенты с МСВС, которые имеют признаки БК, должны получать соответствующую данному заболеванию антитромботическую и антиагрегантную терапию в соответствии со степенью поражения коронарных артерий [44]. Пациенты со значительной дисфункцией ЛЖ также должны получать системную антикоагулянтную терапию [35, 69, 70].

Кроме того, терапевтическая антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с очень высоким уровнем D-димера (>3 мг/мл), документированным тромбозом и фибрилляцией/трепетанием предсердий [8, 35, 70].

## Коронавирусная инфекция и врожденные пороки сердца

Дети с врожденными пороками сердца (ВПС) или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями составляют группу риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции, и, хотя большинство детей с ВПС успешно выздоравливают, требуют внимания пациенты с сердечной недостаточностью, с «синими» ВПС, протезами и кондуитами [16, 45]. Специалисты считают, что прием используемой терапии (ингибиторы АПФ, аспирин и варфарин) следует продолжить с обязательным мониторингом безопасности, поскольку некоторые противовирусные и антицитокинные препараты, а также метилпреднизолон могут взаимодействовать с варфарином [71].

### Лечение сердечных нарушений при коронавирусной инфекции

Терапия кардиальных нарушений у детей с МСВС предусматривает прежде всего комплексное лечение основного заболевания. Согласно отечественным и международным рекомендациям препаратами первой линии являются ВВЧИГ (1–2 г/кг) и/или глюкокортикоиды (преднизолон 1–1,5 мг/кг/сут, метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут или пульс-терапия дексаметазоном или метилпреднизолоном) [40, 70]. Более быстрое начало применения ВВЧИГ и глюкокортикоидов при МСВС связано с уменьшением числа госпитализаций в ОРИТ и продолжительности пребывания в стационаре [71]. Низкие и умеренные дозы глюкокортикоидов следует применять в качестве дополнительной терапии к ВВЧИГ у пациентов с шоком и/или угрожающими органами нарушениями, а также у пациентов со значительно повышенными уровнями сердечных биомаркеров или необъяснимой тахикардией. Перед введением ВВЧИГ следует оценить сердечную функцию и признаки задержки жидкости во избежание перегрузки объемом [40, 72].

У педиатрических пациентов с тяжелым МСВС, рефрактерным к глюкокортикоидам, или при наличии противопоказаний к ним, анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 человека) или тоцилизумаб (антагонист IL-6) могут быть рассмотрены для лечения. Анакинра, по-видимому, безопасна при тяжелых инфекциях, эффективна при COVID-19-связанном ОРДС у взрослых, гиперовоспалении при системном идиопатическом артрите у детей и способствует увеличению выживаемости больных сепсисом [40]. В то же время результаты по оценке безопасности и эффективности тоцилизумаба при COVID-19 противоречивы, и он не рекомендован международным экспертным сообществом для лечения МСВС, тогда как российские эксперты поддерживают его использование [70].

В случае коллапса инотропная поддержка проводится адреналином, реже норадреналином, допамином или милриноном, при наличии симптомов хронической сердечной недостаточности показана стандартная терапия [70].

Низкие дозы аспирина (от 3–5 мг/кг/сут до 81 мг 1 раз в день) рекомендуются всем пациентам с МСВС, у которых нет активного кровотечения или значительного риска кровотечения до нормализации диаметра коронарных артерий, но не менее 4 недель после постановки диагноза. Пациентам с МСВС с гигантскими аневризмами коронарных артерий (z-score более 10,0) рекомендуется терапия антикоагулянтами (гепарином или эноксапарином, а затем варфарином) [40, 70]. После выписки из стационара детей с сердечно-сосудистыми осложнениями COVID-19 следует контролировать по месту жительства: ЭКГ, ЭхоЭКГ, а также уровень D-димера до нормализации показателей.

### Заключение

Существующие данные свидетельствуют о том, что кардиальные проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией, создают опасность не только для взрослого контингента, но и для детей. Кардиоваскулярные симптомы МСВС проявляются дисфункцией миокарда и/или шоком, перикардальным выпотом, расширением коронарных артерий, нарушением реполяризации на ЭКГ, в редких случаях возможно развитие миокардита, легочной гипертензии, сердечных аритмий. Своевременная диагностика и адекватная медикаментозная терапия (стероидами, ВВЧИГ, биологическими препаратами) способствуют быстрому регрессу данных нарушений. Но необходимо тщательное динамическое наблюдение за детьми с кардиальными проявлениями новой коронавирусной инфекции для определения дальнейшего прогноза и рисков прогрессирования кардиальных проявлений.

*Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

*Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.*

*Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.*

*Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.*

*Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.*

*Funding: all authors received no financial support for this manuscript.*

*Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.*

*Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Balykova L.A. [ORCID](#) 0000-0002-2290-0013

Vladimirov D.O. [ORCID](#) 0000-0002-2121-8346

Krasnopolskaya A.V. [ORCID](#) 0000-0003-3990-9353

Soldatov. O.M. [ORCID](#) 0000-0001-9892-6060

Ivyanskaya N.V. [ORCID](#) 0000-0003-3197-4249

Shehekina N.V. [ORCID](#) 0000-0003-0677-5643

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. *Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C.* Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 8; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
3. *Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Boss CE, McKiernan CA, et al.*; Collaborative FTIC-P. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 868–873.
4. *Livingston E, Bucher K.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (14): 1335–1335.
5. *Sinaei R, Pezeshki S, Parvareh S, Sinaei R.* Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review. *World J. Pediatr.* 2021; 17: 10–20.
6. *Zhu L, Lu X, Chen L.* Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr. Res.* 2020 Sep; 88 (3): 342.
7. *Явелов И.С.* COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2020; 8 (27): 4–13.
8. *Niaz T, Hope K, Fremed M, Misra N, Altman C, Glickstein J, et al.* Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr. Cardiol.* 2021 Jan; 42 (1): 19–35.
9. *Wu Z, McGoogan JM.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7; 323 (13): 1239–1242.
10. *Guo T, Fan Y, Chen M, Xiaoyan Wu, Lin Zhang, Tao He, et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5 (7): 811–818.
11. *Shi S, Qin M, Cai Y, Tao Liu, Bo Shen, Fan Yang, et al.* Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* 2020 Jun 7; 41 (22): 2070–2079.
12. *Richter D, Guasti L, Koehler F, Squizzato A, Nistri S, Christodorescu R, et al.* Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun 25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13466>.
13. *Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E,* on behalf of the Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group, Cardiac sequelae after COVID-19 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021 Jun 22; S1198-743X(21)00335-9.
14. *Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancina G.* Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J. Hypertens.* 2021 Jul 1; 39 (7): 1282–1292.
15. *Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al.*; pbnnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020 Sep; 4 (9): 653–661.
16. *Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA.* Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J. Clin. Cases.* 2020 Nov 6; 8 (21): 5250–5283.
17. *Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA*<sup>2nd</sup>. The hidden burden of influenza: a review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2017; 11: 372–393.
18. *Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020 Jul 15; 253: 117723.
19. *Pesce M, Agostoni P, Botker HE, Brundel B, Davidson SM, De Caterina R, et al.* COVID-19 related cardiac complications – from clinical evidences to basic mechanisms. Opinion Paper of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res.* 2021 Jun 12; cvab201. doi: 10.1093/cvr/cvab201.
20. *Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS.* An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 1992 Nov; 166 (5): 978–985.
21. *Sharma YP, Agstam S, Yadav A, Gupta A, Gupta A.* Cardiovascular manifestations of COVID-19: An evidence-based narrative review. *Indian J. Med. Res.* 2021 Jan-Feb; 153 (1–2): 7–16.
22. *Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J. Pediatr.* 2020; 226: 45–54.
23. *Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., Абрамов Д.С., Анджель А.Е., Глазырина А.А., Кантемирова М.Г. и др.* Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 119–126.
24. *Родионовская С.Р., Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Анцупова М.А., Коройд В.В., Каурова Е.П.* Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 127–134.
25. *Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З., Ефремова О.С., Соболева М.К., Крупская Т.С., Матюнова А.Е.* Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 209–219.
26. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforu M, Jones CE, Shah P, et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324 (3): 259–269.
27. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Published May 15, 2020. Accessed May 22, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
28. *Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov; 72 (11): 1791–1805.
29. *Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Жданова О.И., Зверева Н.Н., Карпенко М.А. и др.* Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 73–83.
30. *Bukulmez H.* Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021 Jul 3; 23 (8): 58.
31. *Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020 Aug 4; 142 (5): 429–436.
32. *Pagnesi M, Luca Baldetti, Alessandro Beneduce, Francesco Calvo, Mario Gramegna, Vittorio Pazzanese, et al.* Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart.* 2020; 106: 1324–1331.
33. *Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, et al.*; Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2021 Mar 16; 19 (1): 29.
34. *Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al.*; AEPIC COVID-19 Rapid Response Team\*. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021 Jan 5; 143 (1): 21–32.
35. *Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, Vander-Pluym CJ, Newburger JW, Dionne A.* Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.* 2021 Feb; 180 (2): 307–322.
36. *Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Alexis Boneparth, Steven G Kernie, Jordan S Orange, Joshua D Milner.* Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama.* Jul 21; 324 (3): 294–296. doi: 10.1001/jama.2020.10374.

37. Haghghi Aski B, Manafi Anari A, Abohasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 among children: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021 Apr; 33: 100764.
38. Bansal N, Azeka E, Neunert C, Kim JS, Murray J, May L, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombotic Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr. Cardiol.* 2021 Jun 2: 1–5. doi: 10.1007/s00246-021-02651-9.
39. Elias MD, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, Dahdah N, Harahsheh AS, et al. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open.* 2020; 2: 632–640.
40. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr; 73 (4): 13–29.
41. Diniz MFR, Cardoso MF, Sawamura KSS, Menezes CRB, Lianza AC, Pereira MFB, et al. The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: New Insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021 Jun 18: S0066-782X2021005008204.
42. Rached D'Astous S, Boukas I, Fournier A, Raboisson MJ, Dahdah N. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in Kawasaki disease. *Pediatr. Cardiol.* 2016; 37: 1148–1152.
43. Bratinesak A, Reddy VD, Purohit PJ, Adriana H Tremoulet, Delaram Pour Molkara, Jeffrey R Frazer, et al. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with fever. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 924–926.
44. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [review]. *Circulation.* 2017; 135: 927–999.
45. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Soccì F, Peris A. The clinical and prognostic role of echocardiography in 'SARS-CoV-2' disease. *Eur. J. Emerg. Med.* 2021 Aug 1; 28 (4): 321–323.
46. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021 Jan 5; 143 (1): 78–88.
47. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, Malagò M, Vitali F, Zucchetti O, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. *Europace.* 2020 Dec 23; 22 (12): 1848–1854.
48. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr. Cardiol.* 2020 Oct; 41 (7): 1391–1401.
49. Lara D, Young T, Del Toro K, Victor Chan, Cora Ianiro, Kenneth Hunt, Jake Kleinmahon. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 infection. *Pediatrics.* 2020; 146: e20201509.
50. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020; 48: 773–777.
51. Kesici S, Aykan HH, Orhan D, Bayrakci B. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 3021–3021.
52. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (8): 999–1006.
53. Garot J, Amour J, Pezel T, Dermoch F, Messadaa K, Felten ML, et al. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis. *JACC Case Rep.* 2020; 2 (9): 1342–1346.
54. Ciuca C, Fabi M, Di Luca D, Niro F, Ghizzi C, Donti A, et al. Myocarditis and coronary aneurysms in a child with acute respiratory syndrome coronavirus 2. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb; 8 (1): 761–765.
55. Laurence C, Haini M, Thiruchelvam T, Derrick G, Burch M, Yates RWM, Simmonds J. Endomyocardial Biopsy in a Pediatric Patient With Cardiac Manifestations of COVID-19. *Circ. Heart Fail.* 2020 Nov; 13 (11): 007384.
56. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020 Nov-Dec; 49 (6): 681–685.
57. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Fetal Pediatr. Pathol.* 2020 Jun; 39 (3): 263–268.
58. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Espósito Fava A, Barraud D, Louis G. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int. J. Legal Med.* 2021 Mar; 135 (2): 577–581.
59. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. 2020 Sep; 224: 141–145.
60. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020 May; 31 (5): 1003–1008.
61. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Leonardo Italia, Michela Ruffo, Daniela Tomasoni, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5 (7): 819–824.
62. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, Ganigara M, Mitchell E, Schlieen Charles, Blaufox AD. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm.* 2020 Nov; 17 (11): 1960–1966.
63. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2020; 17: 1456–1462.
64. Кожолятова В.Н., Макаров Л.М. Интервал QT у пациентов с инфекцией COVID-19. *Кардиология.* 2020; 60 (7): 11–14.
65. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2013 Jul; 6 (4): 479–487.
66. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al.; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020 Apr 24; 3 (4): e208857.
67. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1472–1479.
68. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020 Apr; 9 (3): 215–221.
69. Lin KY, Kerur B, Witmer CM, Beslow LA, Licht DJ, Ichord RN, Kaufman BD. Thrombotic events in critically ill children with myocarditis. *Cardiol. Young.* 2014; 24 (5): 840–847.
70. Алексеева Е.Н., Анциферов М.Б., Аронов Л.С. и др. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. А.И. Хрипун, ред. М.: ГБУ «НИИОЗМ ДЗМ», 2021; 52.
71. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371.
72. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2021 Mar 1; 22 (3): 178–191.

Е.С. Федоров<sup>1</sup>, С.О. Салугина<sup>1</sup>, А.Н. Шаповаленко<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, Е.А. Каменец<sup>2</sup>,  
С.Г. Раженска-Лоповок<sup>3</sup>, И.П. Никишина<sup>1</sup>, В.Г. Маткава<sup>1</sup>

## СИНДРОМ БЛАУ, ИЛИ МОНОГЕННЫЙ САРКОИДОЗ С РАННИМ НАЧАЛОМ: РОССИЙСКАЯ КОГОРТА ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»,

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, РФ



Синдром Блау (СБ) – редкое моногенное гранулематозное аутовоспалительное заболевание (АВЗ) (вариант генетически детерминированного саркоидоза), обусловленное мутацией гена *NOD2/CARD15*, передаваемое аутосомно-доминантным способом и проявляющееся триадой признаков: дерматитом, гранулематозным артритом с выраженным экссудативным компонентом и вовлечением периартикулярных тканей, увеитом. Цель исследования: представить варианты клинической картины и тип патогенных вариантов (мутаций) у пациентов с редким моногенным гранулематозным АВЗ – СБ – в Российской Федерации, клиническая картина которого может имитировать ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Материалы и методы исследования: в наблюдательное исследование включали пациентов с СБ, наблюдавшихся в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 г. по 2021 г., диагноз которых был подтвержден обнаружением патогенной мутации гена *NOD2/CARD15*. Результаты: в исследовании включены 8 детей: 6 мальчиков и 2 девочки. Этнически русскими были 5 пациентов, один еврей, один смешанного происхождения (народы Дагестана/русские), одна татарка. Возраст начала заболевания – от первых дней жизни до 2,5 года. Поражение кожи отмечалось у 6 (75%) пациентов. Атипичный артрит (boggy артрит) отмечался у всех пациентов, во всех случаях в патологический процесс вовлекались лучезапястные, голеностопные и коленные суставы. Увеит развивался позже всех других проявлений и был выявлен у 6 (75%) больных. В дебюте у 5 пациентов отмечался передний увеит, у 2 из них – с последующим вовлечением заднего отрезка; у одного ребенка первым офтальмологическим проявлением был задний увеит. У 5 пациентов не отмечалось повышения острофазовых маркеров (СОЭ, С-реактивного белка). У 5 (62,5%) пациентов выявлен вариант p.R334Q(c.1001G>A), у 2 (25%) – вариант p.R334W(c.1001G>A), у одной пациентки – вариант p.M513T(c.1538T>C) гена *NOD2/CARD15*. Заключение: СБ может встретиться в практике детского ревматолога в России и требует дифференцирования с полиартикулярным ЮИА. Решающую роль в постановке диагноза играет выявление патогенного варианта гена *NOD2/CARD15*.

**Ключевые слова:** синдром Блау, саркоидоз, аутовоспаление, артрит.

**Цит.:** Е.С. Федоров, С.О. Салугина, А.Н. Шаповаленко, Е.Ю. Захарова, Е.А. Каменец, С.Г. Раженска-Лоповок, И.П. Никишина, В.Г. Маткава. Синдром Блау, или моногенный саркоидоз с ранним началом: российская когорта пациентов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 99–109.

### Контактная информация:

Федоров Евгений Станиславович – к.м.н.,  
с.н.с. лаб. ревматических заболеваний детского  
возраста с реабилитационной группой Научно-  
исследовательского института ревматологии  
им. В.А. Насоновой  
Адрес: Россия, 115522, г. Москва,  
Каширское шоссе, 34А  
Тел.: (916) 520-63-02  
evg2103@mail.ru  
Статья поступила 12.07.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Fedorov Evgeniy Stanislavovich – Cand. Sc. Med.,  
senior researcher, Laboratory of Rheumatic Diseases  
of Children with a rehabilitation group,  
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
Address: 34A Kashirskoe highway, Moscow,  
115522, Russia  
Phone: (916) 520-63-02  
evg2103@mail.ru  
Received on Jul. 12, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

## BLAU SYNDROME OR MONOGENOUS SARCOIDOSIS WITH EARLY ONSET: RUSSIAN COHORT OF PATIENTS

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, <sup>2</sup>Academician N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics, <sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Blau syndrome (BS) is a rare monogenic granulomatous autoinflammatory disease (a variant of genetically determined sarcoidosis) caused by a mutation of the *NOD2/CARD15* gene, transmitted in an autosomal dominant manner and manifested by a triad of signs: dermatitis, granulomatous arthritis with pronounced exudative component and involvement of periarticular tissues, uveitis.

Objective of the study: to present the variants of the clinical picture and the type of pathogenic variants (mutations) in patients with a rare monogenic granulomatous autoinflammatory disease – BS – in the Russian Federation, the clinical picture of which can mimic juvenile idiopathic arthritis. Materials and methods of research: the observational study included patients with BS who were observed in the children's department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2014 to 2021, the diagnosis of which was confirmed by the detection of a pathogenic mutation in the *NOD2/CARD15* gene. Results: the study included 8 children: 6 boys and 2 girls. Ethnic Russians were 5 patients, 1 Jew, 1 of mixed origin (peoples of Dagestan/Russians), 1 Tatar female. The age of onset of the disease is from the first days of life to 2,5 years. Skin lesions were observed in 6 (75%) patients. Atypical arthritis (boggy arthritis) was observed in all patients, in all cases the wrist, ankle and knee joints were involved in the pathological process. Uveitis developed after all other manifestations and was detected in 6 (75%) patients. At the onset, 5 patients had anterior uveitis, 2 of them with subsequent involvement of the posterior segment; in 1 child, the first ophthalmic manifestation was posterior uveitis. In 5 patients, there was no increase in acute phase markers (ESR, C-reactive protein). 5 (62,5%) patients had variant p.R334Q (c.1001G>A), 2 (25%) had variant p.R334W (c.1001G>A), 1 patient had variant p.M513T (c.1538T>C) of the *NOD2/CARD15* gene. Conclusions: BS can be encountered in the practice of a pediatric rheumatologist in Russia and requires differentiation from polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Identification of the pathogenic variant of the *NOD2/CARD15* gene plays a decisive role in the diagnosis.

**Keywords:** Blau syndrome, sarcoidosis, autoinflammation, arthritis.

**For citation:** E.S. Fedorov, S.O. Salugina, A.N. Shapovalenko, E.Yu. Zakharova, E.A. Kamenets, S.G. Radenska-Lopovok, I.P. Nikishina, V.G. Matkava. Blau syndrome or monogenous sarcoidosis with early onset: russian cohort of patients. *Pediatrია n.a. G.N. Speransky. 2021; 100 (5): 99–109.*

Возникшее в конце XX в. учение об аутовоспалительных заболеваниях (АВЗ) активно развивалось в первом 20-летии XXI в., что проявилось, в числе прочего, взрывным ростом описанных моногенных наследственных синдромов, относимых по своей природе к аутовоспалительным, в основе которых лежит патология системы естественного (врожденного) иммунитета [1, 2]. В 1985 г. E.B. Blau и D.A. Jabs и соавт. описали семейное гранулематозное заболевание, характеризующееся триадой с поражением кожи, суставов и глаз и передающееся аутосомно-доминантно [3, 4]. В 2001 г. С. Miceli-Richard и соавт. выявили молекулярно-генетическую природу заболевания. В основе его развития лежит мутация гена *NOD2/CARD15*, обозначаемого также *NLRC2* (MIM \*605956), члена семейства CED4/APAF1 или NOD-подобных рецепторов апоптоза. Ген локализован на длинном плече хромосомы 16 (16q12.1) [5, 6]. NOD2 – внутриклеточный паттерн-распознающий рецептор, относящийся к семейству NLR (NOD-like receptor family) и

распознающий мурамил-дипептид – компонент клеточной стенки многих патогенных бактерий [6]. Предполагается, что белок – продукт гена – способен формировать супрамолекулярный комплекс NOD-осому, подобно тому, как это происходит с инфламмасомой при криопирин-ассоциированных периодических синдромах, что приводит к гиперэкспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB, митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases, MAPK) и каспазы-1, следствием чего является гиперпродукция провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и др., а также хемокинов и молекул адгезии [6, 7]. В этом же году была установлена роль полиморфизмов гена *NOD2/CARD15* предрасположенности к болезни Крона (БК) – воспалительному заболеванию кишечника, характерной морфологической чертой которого также является формирование гранул [8]. Однако между мутациями, связанными с СБ и БК, имеется принципиальное различие: для СБ характерны патогенные варианты,

приводящие к усилению функции белка (gain-of-function mutation), тогда как для БК – полиморфизмы, приводящие к потере функции белка (loss-of-function mutation) [9]. Морфологическая картина СБ практически идентична спорадическому саркоидозу и представляет из себя эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, в которых также присутствуют активные макрофаги, многоядерные гигантские клетки, а также CD4+ Т-лимфоциты; в центре и на периферии имеются моноциты, CD4+, CD8+Т-лимфоциты и фибробласты [10].

СБ характеризуется, как правило, ранним началом (первые 3–4 года жизни) и представлен триадой признаков: поражением кожи, суставов и глаз [11–13]. У конкретного пациента не обязательно имеется вся триада.

#### Поражение кожи

Сыпь, как правило, – первое проявление заболевания. Она располагается на туловище и конечностях, в типичных случаях представлена эритематозными макуло-микропапулезными элементами на гиперемизированном фоне, покрытыми нежными чешуйками. При разрешении оставляет остаточную пигментацию либо элементы желтоватого цвета с шелушением («грязное шелушение»). К моменту появления артрита сыпь чаще исчезает. При биопсии пораженного участка обнаруживаются характерные неказеозные саркоидные гранулемы, что может служить важным диагностическим подспорьем [11, 12, 14]. У ряда пациентов описаны ихтиозоподобные высыпания [14, 15].

#### Поражение суставов

Наиболее характерное проявление заболевания – артрит, встречающийся, по данным регистров, у 96% пациентов [11, 12]. Типичная локализация артрита – лучезапястные, коленные и голеностопные суставы, а также проксимальные межфаланговые суставы пальцев кистей. Визуально артрит имеет очень характерные черты с выраженной экссудацией и вовлечением периартикулярных тканей в виде экссудативного теносиновита со скоплением синовиальной жидкости во влагалищах сухожилий и их видимым припуханием. Данный тип поражения суставов получил в англоязычной литературе наименование boggy (дряблый, мягкий) arthritis. Наиболее типичная локализация теносиновитов – разгибательная поверхность лучезапястных суставов, сухожилие «гусиной лапки», область сухожилий сгибателей большеберцовых и малоберцовых мышц в районе латеральной и медиальной поверхностей голеностопного сустава. Выявление такого типа артрита с характерной локализацией сразу же позволяет предположить правильный диагноз. Поражение суставов в большинстве случаев носит характер полиартрита, хотя описано и олигоартикулярное поражение [12]. Чаще всего артрит не сопро-

вождается ограничением объема движений и значимым болевым компонентом [11, 12, 14]. При длительном катamnестическом наблюдении (средняя длительность заболевания 12,8 года) у более чем 50% пациентов с артритом при СБ поражение проксимальных межфаланговых суставов приводило к развитию сгибательных контрактур этих суставов (камптодактилия) [12, 15, 16]. Формирование эрозий суставов, по данным литературы, при СБ нехарактерно [11, 12].

#### Поражение глаз

Увеит – позднее проявление заболевания – развивается у 60–80% пациентов старше 4 лет [11]. По данным С. Rose и соавт., увеит развивался еще позже: при средней продолжительности заболевания 12 лет от начала заболевания [12]. Увеит, как правило, двусторонний и представлен гранулематозным иридоциклитом. В последующем может эволюционировать в тяжелый панувеит с мультифокальным хориоидитом. Вовлечение в патологический процесс задних отделов увеального тракта позволяет дифференцировать увеит при СБ от увеита в рамках ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), при котором в подавляющем большинстве случаев поражаются только передние отделы глаза. У  $\frac{1}{3}$  пациентов развиваются осложнения в виде лентовидной дегенерации роговицы, глаукомы, катаракты, атрофии зрительного нерва, отека макулы, отслойки сетчатки, у 16% пациентов может приводить к слепоте [11, 12].

Кроме характерной триады СБ у отдельных пациентов может сопровождаться рядом других проявлений: лихорадкой и узловатой эритемой, что отмечается наиболее часто, а также сиалоаденитом, транзиторной нейропатией, чаще лицевых нервов, гранулематозным гломерулонефритом и интерстициальным нефритом, которые могут привести к хронической болезни почек, интерстициальным заболеванием легких, лейкоцитокластическим васкулитом, артериальной гипертензией, перикардитом, тромбоэмболией легочной артерии, гранулематозным гепатитом и гранулематозным поражением селезенки [11, 17]. Описаны поражение крупных сосудов, бессимптомный аортит и Такаясуподобный синдром [11, 18–20].

Важнейшим отличием СБ от других АВЗ является то, что при нем, несмотря на яркую картину полиартрита, острофазовые маркеры (СОЭ, С-реактивный белок – СРБ), как правило, остаются в пределах нормы [21]. Повышение сывороточного уровня ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которому придается определенное значение в диагностике саркоидоза взрослых, отмечается лишь у 15% пациентов с СБ [21].

СБ относится к орфанным заболеваниям. С 1985 г. по 2014 г. было описано 146 семейных и 62 спорадических случая заболевания [12, 22]. В 2020 г. опубликовано сообщение о 50 паци-

ентах из Японии [23]. В 2015 г. мы опубликовали описание первого из наблюдаемых нами пациентов с СБ, чей диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим и морфологическим методом (пациент № 1 в табл. 1) [24, 25].

Цель исследования: представить варианты клинической картины и тип мутаций у пациентов с редким моногенным гранулематозным АВЗ – СБ – в Российской Федерации, клиническая картина которого может имитировать ЮИА.

### Материалы и методы исследования

В ретроспективное наблюдательное исследование включали пациентов с СБ, наблюдавшиеся в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 г. по 2021 г., диагноз которых был подтвержден обнаружением патогенного варианта гена *NOD2/CARD15* при наличии соответствующей клинической картины.

Всем проводили стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, принятое для пациентов с ЮИА. ДНК пробанда была выделена из цельной венозной крови с помощью набора innuPREP Blood DNA Mini Kit (Life Science). Методом прямого автоматического секвенирования исследовался экзон 4 гена *NOD2/CARD15* и прилежащие интронные области. У одного пациента на предыдущих этапах обследования выполняли биопсию ткани синовиальной оболочки и яичка с окраской гематоксилином и эозином, при ревизии которых (проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок) выявлены типичные саркоидные гранулемы (рис. 1) [25]. Исследование выполняли в рамках фундаментальной научной темы № АААА-А19-119021190149-0 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Института, родители пациентов подписывали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

Статистическую обработку результатов данных выполняли с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [25-й; 75-й квартили].

### Результаты

В исследование включены 8 пациентов с СБ. Среди них было 6 (80%) мальчиков и 2 (20%) девочки. Этнически 5 (62,5%) пациентов были русскими, один (12,5%) еврей, один (12,5%) смешанного происхождения (русские/народы Дагестана – аварцы, лакцы) и одна (12,5%) татарка. Возраст начала заболевания – от первых дней жизни до 2,5 года. Возраст постановки диагноза составил от 10 мес. до 15 лет; Me 8,5 [3,5; 14] года. Двое пациентов (пациенты № 4 и № 5 в табл. 1) были родными братьями.

Поражение кожи отмечалось у 6 (75%) пациентов и всегда было первым проявлением. В 4 случаях оно носило невыраженный и нестойкий характер и было представлено ихтиозопод-

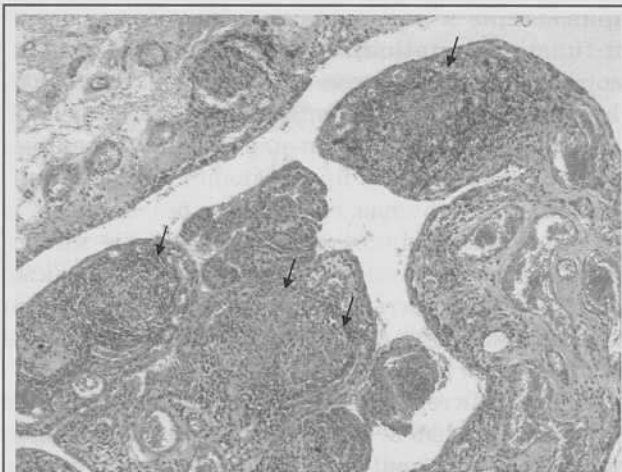


Рис. 1. Морфологическая картина синовита при синдроме Блау: ворсинки гипертрофированы, множество эпителиоидноклеточных гранул (показаны стрелками) с примесью лимфоцитов и макрофагов; ув. 100.

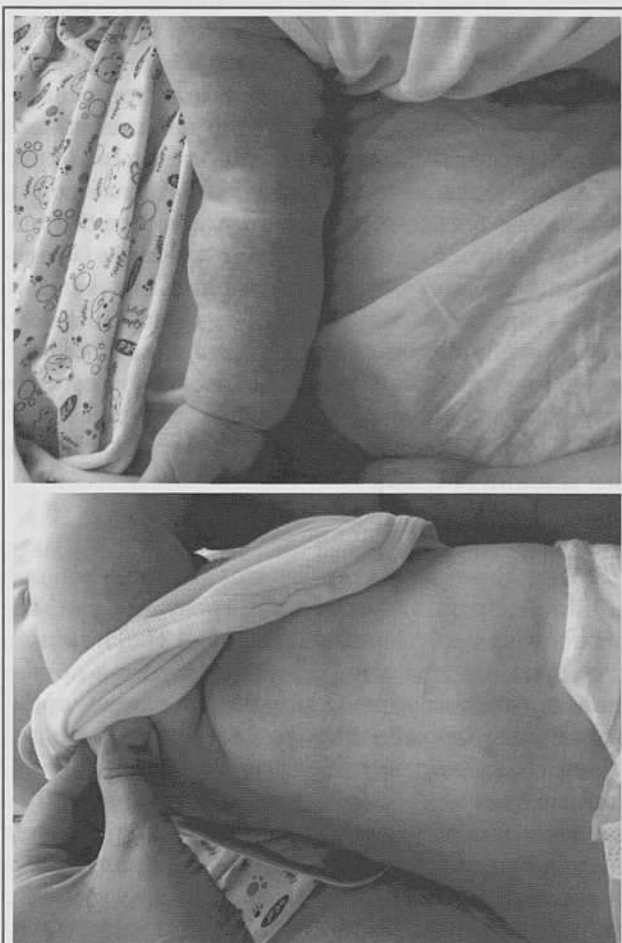


Рис. 2. Кожные проявления у пациента с синдромом Блау.

обной сыпью с остаточной пигментацией, при этом на момент поступления под наблюдение ревматолога сохранялись лишь остаточные проявления кожного поражения, у одного пациента отмечалась типичная микропапулезная сыпь (рис. 2), исчезнувшая к моменту поступления под наблюдение ревматолога, и только у одного пациента (пациент № 6 в табл. 1) поражение кожи было типичным и сохранялось на момент появления артрита.

Поражение суставов отмечалось у 100% пациентов. Именно это проявление стало при-



чиной обращения за медицинской помощью. У всех пациентов был симметричный полиартрит, число пораженных суставов составляло от 6 до 16, Ме 8 [6; 13]. Поражение лучезапястных, коленных и голеностопных суставов имело место у 100% пациентов, поражение проксимальных межфаланговых суставов отмечалось у 5 (62,5%), тазобедренных суставов – у одного. Лучезапястные и голеностопные суставы имели характерный вид: выраженное опухание в области разгибательной поверхности лучезапястных суставов за счет накопления выпота в сухожильных влагалищах разгибателей кистей и припухлость в области лодыжек голеностопных суставов (рис. 3–5). Несмотря на выраженные внешние изменения, пальпация и движения в пораженных суставах безболезненны или слабо болезненны, однако в течение заболевания возможны эпизоды достаточно выраженного болевого синдрома, что имело место у 5 (62,5%) детей. Объем движений в крупных суставах в течение заболевания, несмотря на выраженные внешние изменения за счет экссудации у всех пациентов, сохранялся практически в полном объеме или был минимально ограничен. У 2 пациентов (№ 4 и № 8 в табл. 1) поражение мелких суставов кистей привело к развитию камптодактилии. У всех пациентов артрит носил неструктурный характер.

Поражение глаз отмечено у 6 (75%) пациентов (рис. 6). Возраст появления увеита – от 3 до 13 лет, Ме 7 [3; 8] лет, интервал от момента появления первых признаков заболевания до возникновения увеита составил от 8 мес. до 11 лет, Ме 5,75 [3; 6] года. У 5 пациентов (62,5%) поражение глаз было двусторонним, у одного (пациент № 5 в табл. 1) имел место левосторонний передний увеит. У 5 (62,5%) пациентов в дебюте отмечался передний увеит, у 2 (пациенты № 3 и № 7) в последующем в патологический процесс были вовлечены задние отделы глаз и у одного пациента (пациент № 4) поражение глаз изначально возникло как гранулематозный хориоретинит. У 3 пациентов патологический воспалительный процесс в глазах привел к тяжелым последствиям: формированию ленточной дистрофии роговицы – 3 пациента (пациенты № 3, № 7, № 8), осложненной катаракты – 2 (пациенты № 3 и № 8), вторичной глаукомы и заращению зрачка слева – одна пациентка (№ 8). У одного пациента (№ 3) на фоне терапии ингибитором ИЛ-6 тоцилизумабом имело место развитие гипопиона.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 2 до 16 лет; пациент № 2 выбыл из-под наблюдения в связи с эмиграцией из РФ.

Таким образом, вся триада основных проявлений СБ в процессе течения заболевания отмечалась у 5 (62,5%) детей, сочетание поражения кожи и суставов – у одного пациента (пациент № 2), сочетание артрита и увеита – у одного пациентки (пациент № 8) и только артрит (в сочетании с лихорадкой и гранулематозным



Рис. 3. Поражение лучезапястных суставов у пациента с синдромом Блау: выраженная припухлость в области разгибательной поверхности, формирующая картину boggy-артрита.



Рис. 4. Поражение коленных суставов с выраженной деформацией за счет накопления выпота у пациента с синдромом Блау.

орхитом, подтвержденным морфологически) – у одного пациента (пациент № 1).

Помимо проявлений, входящих в основную триаду, в процессе течения заболевания у 3 (37,5%) детей отмечались эпизоды лихорадки (пациенты № 1, № 3, № 8), у одного пациента (пациент № 1) – гранулематозное поражение яичек, у 1 пациента (пациент № 4) развитие паротита (при биопсии малых слюнных желез не выявлена воспалительная инфильтрация и какие-либо другие значимые морфологические отклонения), у одного пациентки (пациент № 8) имел место эпизод тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) с признаками острого почечного повреждения (ОПП) и формированием пристеночного тромба левого желудочка, развитием гидрперикарда и асцита, у одной пациентки (пациент № 7) нестойкий перикардит, выявленный по данным эхокардиографии и компьютерной томографии органов грудной полости. Достоверных признаков тромбозов не выявлялось.

У 6 (75%) наших пациентов острофазовые маркеры (СОЭ, СРБ) оставались в пределах нормы на всем протяжении заболевания, несмотря на наличие клинической активности. Нестойкое и незначительное повышение остро-



Рис. 5. Поражение голеностопных суставов у пациента с синдромом Блау: выраженная припухлость в области медиальных лодыжек.



Рис. 6. Внешний вид глаза пациента с синдромом Блау при увеите.

фазовых маркеров отмечено у 2 пациентов: у пациента № 2 было нестойкое повышение СРБ до 7,9–8,2 мг/л (норма до 5 мг/л) и у одной пациентки (пациент № 8) повышение СОЭ до 34 мм/ч.

СБ – наследственное моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Выявлялись в гетерозиготном состоянии следующие патогенные варианты в экзоне 4 гена *NOD2/CARD15*: у 5 (62,5%) пациентов – вариант p.R334Q(c.1001G>A), приводящий к замене в белке в 334-й позиции аргинина на глутамин, у 2 (25%) – вариант p.R334W(c.1001G>A), приводящий к замене в 334-й позиции аргинина на триптофан, у одной пациентки (пациент № 8) – вариант p.M513T(c.1538T>C), приводящий к замене в белке в 513-й позиции метионина на триптофан. В этой семье, а также у пациентки № 8 согласно анамнестическим сведениям имелись еще sibсы (брат пациентов № 4 и № 5 и сестра пациентки № 8) с фенотипами, подозрительными на СБ, которые не были обследованы и не наблюдались нами. У остальных 5 (62,5%) пациентов семейный анамнез по СБ был не отягощен.

Лечение пациентов не было стандартизировано и представлено в таблице. Нередко терапию

пациентам назначали до постановки истинного диагноза, на той стадии, когда они рассматривались как больные полиартикулярным ЮИА. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовали в стандартных возрастных дозах, рекомендованных для пациентов с ЮИА. Разнообразие применяемых сБПВП, использовавшихся изолированно и в комбинации, множества препаратов биологической терапии у одного пациента, которые приходилось периодически менять в связи с неэффективностью, наглядно демонстрирует резистентность заболевания к лечению. Следует указать, что применение ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба у 2 наших пациентов (пациенты № 3 и № 7) приводило к отчетливому ухудшению их состояния: нарастала выраженность проявлений суставного синдрома, у пациента № 3 на фоне лечения данным препаратом ухудшилось течение увеита, развился гипопион.

Неактивного статуса заболевания как по состоянию суставов, так и состоянию глаз достиг только пациент № 3 на фоне применения ингибитора ФНО- $\alpha$  инфликсимаба, минимальной активности – пациент № 1 на фоне применения программной пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом. У остальных пациентов сохраняется та или иная степень активности и отмечается прогрессирование заболевания. Большинство ингибиторов ФНО- $\alpha$ , помимо инфликсимаба, не оправдывали возлагавшихся на них надежд. ГК внутрь у большинства пациентов применяли в низких дозах, что не позволяет дать адекватную оценку данному классу препаратов в лечении СБ.

### Обсуждение

В отношении СБ, как и любого генетического заболевания, представляют интерес его этническая распространенность, особенности фенотипов и генотипов в тех или иных этносах. Можно констатировать, что СБ может встречаться у представителей русского народа и других этносов, населяющих Российскую Федерацию.

Как и для большинства генетических заболеваний, для СБ характерно раннее начало – в возрасте до 3 лет, при этом у половины наших пациентов заболевание дебютировало на первом году жизни. Уже сам факт раннего начала болезни при условии знания врачом его клинических проявлений позволяет выделять таких пациентов среди детей с полиартикулярным ЮИА и своевременно диагностировать заболевание. Клиническая картина СБ формируется постепенно, и хотя, по нашим наблюдениям, большинство больных формируют всю триаду, для этого требуются годы.

Поражение кожи стало первым проявлением заболевания у  $3/4$  наблюдаемых нами пациентов, что примерно соответствует результатам, полученным по данным международного регистра

Характеристика фенотипических проявлений, генотипа и проводимой терапии наблюдаемой группы пациентов с СБ

Пациент	Пол	Возраст дебюта	Возраст постановки диагноза	Поражение кожи	Поражение суставов	Поражение глаз	Другие проявления	Тип мутации	Терапия	Срок наблюдения
1. И.А.	м	Первые дни жизни	9 лет	-	+	-	Лихорадка, гранулематозное поражение яичек	p.R334W	Программная ПТ ГК и ЦФ, ГК внутрь в низких дозах	7 лет
2. Ф.Т.	м	2 года 6 мес.	4 года	+	+	-	-	p.R334Q	-	2 года
3. П.З.	м	1 год	13 лет	+	+	+	Лихорадка	p.R334Q	ГК внутрь в низких дозах, ПТ ГК, МТ, ТЦЗ, ЭТА, АДА, ИНФ	16 лет
4. В.С.	м	2 года	15 лет	+	+	+	Паротит	p.R334Q	ГК внутрь в низких дозах, МТ, Хлх, ЦсА, ЭТА, ГОЛ, РТС	16 лет
5. Е.С.	м	2 года 2 мес.	3 года	+	+	+	-	p.R334Q	АДА	3 года
6. Г.Г.	м	3 мес.	10 мес.	+	+	+	-	p.R334W	АДА	2 года 2 мес.
7. К.В.	ж	9 мес.	8 лет	-	+	+	Перикардит	p.R334W	МТ, ЦсА, ТЦЗ, ЭТА, АДА, Гол	8 лет
8. А.М.	ж	6 мес.	15 лет	+	+	+	Лихорадка, ТИН с ОПШ, пристеночный тромб левого желудочка, гидроперикард, асцит	p.M513T	ГК внутрь, ПТ ГК, МТ, ЦсА, ЭТА, АДА	14 лет

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит, ОПШ – острое почечное повреждение, ГК – глюкокортикоиды, ПТ ГК – пульс-терапия глюкокортикоидами, ЦФ – циклофосфамид, МТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, Хлх – хлорохин, АДА – адалимумаб, ЭТА – этанерцепт, ГОЛ – голимумаб, ИНФ – инфликсимаб, ТЦЗ – тоцилизумаб, РТС – ритуксимаб.

СБ [12], но существенно выше, чем в группе из 6 пациентов, наблюдавшихся турецкими авторами, которые отметили поражение кожи только у 2 [26]. У большинства пациентов поражение кожи было нестойким и невыраженным, не привлекло особого внимания родителей и врачей и трактовалось как поражение кожи аллергической природы, что объяснимо, учитывая раннее начало заболевания. В наблюдаемой нами когорте пациентов природа дерматита до развития суставного синдрома не была распознана. Однако с ростом знания врачей о проявлениях СБ можно надеяться, что данная нозология будет распознаваться раньше, на стадии кожных проявлений, тем более что биопсия кожи, не представляющая существенных трудностей, позволяет выявлять типичные саркоидные гранулемы, что может послужить ключом к диагнозу. Проявления кожного синдрома у наших

пациентов либо полностью исчезали к моменту проявления артрита, либо сохранялись в виде минимальных остаточных изменений (шелушение, пигментация). Лишь у одного из пациентов дерматит носил выраженный, стойкий характер и сохранялся на момент развития артрита.

Поражение суставов – «визитная карточка» заболевания. Суставной синдром отмечался у всех наблюдаемых нами пациентов, что отчасти может быть обусловлено профилем нашего учреждения, но полностью соответствует данным литературы, где отмечено формирование характерного артрита у подавляющего большинства пациентов с СБ – 96% [11, 12]. Именно артрит стал причиной обращения за медицинской помощью у 7 из 8 наших пациентов. Суставное поражение у всех детей с СБ имело отличительные особенности: носило полиартикулярный, симметричный характер с числом

активных артритов от 6 до 16 с вовлечением крупных и средних суставов: лучезапястных, голеностопных, коленных. У всех наших пациентов первыми вовлекались в процесс лучезапястные и голеностопные суставы. Но главной особенностью, позволяющей предположить правильный диаг-ноз, был характер их поражения с выраженной экссудацией и вовлечением периартикулярных тканей (рис. 3–5), дающих характерную припухлость в области разгибательной поверхности лучезапястных суставов и в области лодыжек для голеностопных. Контрастом с выраженностью деформации суставов является минимальная степень болезненности при движении и пальпации пораженных суставов, что не исключает развитие эпизодов суставных болей, причем иногда довольно выраженных, у пациентов с СБ в процессе течения заболевания. Но эти боли носят именно эпизодический характер. Также для поражения суставов при СБ характерен контраст между выраженностью внешних изменений и длительным сохранением полного объема движений в них либо же небольшая выраженность ограничения функции пораженных суставов. У 5 пациентов наряду с поражением крупных и средних суставов отмечалось вовлечение в патологический процесс проксимальных межфаланговых суставов кистей, но только у 2 имело место формирование камптодактилии со сгибательными контрактурами мелких суставов кистей. Рентгенологически у всех пациентов артрит носил неструктурный характер и не приводил к стойкой функциональной недостаточности.

Вышеуказанные особенности суставного синдрома в сочетании с ранним началом, наличием в анамнезе микропапулезно-эритематозной сыпи, оставляющей при разрешении пигментацию и шелушение, и отсутствие повышения острофазовых маркеров на фоне клинической активности, а также негативность по аутоантителам (антинуклеарному и ревматоидному фактору) позволяют выделить пациентов с СБ среди больных с полиартикулярным ЮИА. Подобно тому, как выделение пациентов с моногенными АВЗ (криопирин-ассоциированные периодические синдромы, периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутациями гена рецепторов I типа к ФНО- $\alpha$  – TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome) из числа больных с системным ЮИА поставило вопрос о генетической и клинической неоднородности пациентов с данным диагнозом, так и СБ ставит вопрос о генетической, патогенетической и клинической неоднородности больных с диагнозом полиартикулярного ЮИА. Можно предполагать, что дальнейшее развитие генетических исследований позволит выделить новые подгруппы и нозологические единицы в этой категории пациентов. Результатом этого можно ожидать разработку новых персонализированных подходов к терапии этих больных.

Наиболее серьезным в прогностическом плане из всей триады является поражение глаз, которое отмечалось у  $\frac{3}{4}$  наших пациентов, что соответствует данным международного регистра (81%) [12], но резко контрастирует с данными, полученными в турецкой популяции больных, где поражение глаз не отмечалось ни в одном случае [26], что, по-видимому, отражает межэтнические различия в фенотипах заболевания. Хотя при СБ возможно вовлечение в патологический процесс переднего и заднего отрезков глаза [12, 26], в наших наблюдениях у 5 из 6 пациентов с поражениями глаз в начале их вовлечения в патологический процесс отмечался передний увеит, при этом в течение заболевания у 2 из них в последующем отмечалось присоединение явлений заднего увеита. Только у одного ребенка поражения глаз с самого начала дебютировало задним гранулематозным увеитом. Поражение глаз у 5 из 6 наших пациентов было двусторонним. Тяжелые необратимые изменения в глазах сформировались у половины пациентов с данным проявлением: среди них были лентовидная дистрофия роговицы у 3, осложненная катаракта у 2 пациентов и у одной пациентки отмечалась потеря зрения на один глаз в связи с катарактой и заращением зрачка при значительном снижении зрения на другой глаз. В литературе подчеркивается, что отсутствие своевременно назначенной адекватной общей и местной терапии приводит к быстрому ухудшению зрения при увеите у пациентов с СБ [27].

Помимо основной триады, у наших пациентов встречались эпизоды лихорадки, ТИН с ОПП, перикардит, гранулематозный орхит, подтвержденный морфологически, паротит. Интересно отметить, что ТИН описан в турецкой серии наблюдений у пациентки с аналогичной мутацией p.M513T [26].

СБ – генетическая патология с аутосомно-доминантным механизмом передачи. Наше исследование включает 2 братьев (пациенты № 4 и № 5). В этой же семье можно предполагать наличие еще одного пациента с данным заболеванием. Еще у одной пациентки согласно анамнестическим сведениям также можно предполагать наличие сестры с подобной же патологией. Остальные 5 (62,5%) пациентов не имели родственников с СБ. Родители всех наблюдаемых нами пациентов не имели проявлений СБ. Это соответствует имеющимся данным других выборок, где большая часть пациентов не имела СБ в семейном анамнезе [12, 26, 27]. Объяснением подобного феномена может быть неполная пенетрантность мутаций гена *NOD2/CARD15* либо возникновение у пациентов мутаций *de novo*.

В генетическом плане наблюдаемая нами когорта пациентов была достаточно однородна: у 7 (87,5%) из 8 детей выявлялись мажорные мутации, приводящие к замене аминокислотного остатка в 334-й позиции белка: p.R334Q – 5 (62,5%) пациентов, p.R334W – 2 (25%). Это

соответствует данным литературы, согласно которым эти две мажорные мутации встречаются у более чем 80% пациентов с СБ [12, 22]. В то же время в турецкой выборке пациентов не было ни одного носителя данной мутации [26], а в китайской носителями этих двух мутаций была половина наблюдавшихся больных. Единственная пациентка с мутацией p.M513T принадлежала к восточному (татарскому) этносу, заболевание у нее характеризовалось значительной тяжестью и проявлялось, помимо основной триады, ТИН с развитием ОПП. Согласно данным крупного международного исследования, включавшего 50 пациентов с СБ, пациенты с двумя мажорными мутациями p.R334W и p.R334Q имеют меньшую степень потери зрения [28], а носители p.R334W характеризуются более тяжелыми офтальмологическими проявлениями, чем носители p.R334Q [22]. В связи с малой выборкой в нашем исследовании делать какие-то заключения в этом направлении не представляется возможным.

Лечение пациентов с СБ – сложная задача, что подтверждают наши данные. Протоколов лечения СБ в связи с редкостью этого заболевания пока не разработано. Методы лечения представляют собой экстраполяцию схем лечения спорадического саркоидоза. Препаратами первого выбора считаются ГК в высоких (1 мг/кг) стартовых дозах, к которым со стероид-сберегающей целью добавляют различные сБПВП, прежде всего метотрексат [11]. Большие надежды возлагались на ГИБП, в ряду которых первое место принадлежит ингибиторам ФНО- $\alpha$ , прежде всего адалимумабу [11, 29, 30]. В нашей выборке лечение часто назначалось до постановки истинного диагноза, использовались препараты по схемам лечения полиартикулярного ЮИА. Неэффективность лечения требовала коррекции медикаментозной терапии со сменой как сБПВП, так и ГИБП. сБПВП (метотрексат, циклоспорин А, хлорохин) были неэффективны. Отсутствие протоколов лечения пациентов с СБ, данные о возможности применения циклофосфида при саркоидозе у детей [31], эффективность указанного препарата в ревматологической практике при заболеваниях, сопровождаемых гранулематозом, побудили нас применить программную пульс-терапию ГК и циклофосфамидом у нашего первого пациента с СБ, имевшего в клинической картине артрит и гранулематозный орхит. На указанной схеме лечения получен хороший эффект, позволивший достичь минимальной активности заболевания при отсутствии нежелательных явлений терапии. В дальнейшем эта схема нами никогда не применялась ввиду потенциальных рисков терапии циклофосфамидом.

Эффективность ГИБП в лечении СБ у наших пациентов была низкой. Наилучший результат с достижением неактивного статуса заболевания как по состоянию суставов, так и глаз достигнут у пациента, получавшего инфликсимаб после неудачи лечения адалимумабом и тоцилизума-

бом. Это единственный пациент в нашей выборке (пациент № 3), у которого удалось достичь неактивного статуса заболевания при удовлетворительном функциональном состоянии. У 3 наших пациентов поражение глаз присоединилось на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ : у 2 на применении адалимумаба и у одного – этанерцепта. Применение ИЛ-6 ингибитора тоцилизумаба, который назначали в связи с неэффективностью ранее применявшихся ингибиторов ФНО- $\alpha$ , у 2 наших пациентов привело к ухудшению состояния с обострением артрита и увеита вплоть до развития гипопиона. Это согласуется с данными ряда других исследователей, указывающих на прерывание лечения тоцилизумабом пациентов с СБ в связи с его безуспешностью [30]. Оценить эффективность ГК терапии по нашей когорте пациентов не представляется возможным: препараты назначались до обращения в наше учреждение и в дозах, существенно ниже рекомендуемых.

### Выводы

1. Пациенты с СБ могут встретиться в практике ревматолога в России. Клиническая картина у этих пациентов напоминает картину полиартикулярного ЮИА.
2. Заболевание характеризуется ранним дебютом в возрасте до 3 лет. Возможно начало заболевания на первом году жизни.
3. Поражение кожи – первое проявление болезни, встречается у большинства пациентов, но не всегда ярко выражено и в большинстве случаев исчезает к моменту развития артрита.
4. Гранулематозный артрит – наиболее характерное проявление заболевания, отмечается у подавляющего числа больных. Он имеет характерную картину с поражением лучезапястных, голеностопных, коленных суставов с вовлечением периартикулярных тканей с выраженным экссудативным компонентом, что формирует картину так называемого boggy-артрита. Артрит, как правило, не сопровождается выраженным болевым компонентом и ограничением движений, носит неструктурный характер. Возможно поражение проксимальных межфаланговых суставов кистей, исходом которого у части пациентов является формирование камптодактилии.
5. Поражение глаз возникает в течение заболевания позднее других компонентов триады, в возрасте 3–13 лет, это наиболее серьезное проявление в плане функционального прогноза. В большинстве случаев увеит носит двусторонний характер, начинается у большинства пациентов с поражения переднего отрезка глаза с возможным в последующем присоединением поражения заднего отрезка.
6. Для пациентов с СБ характерно отсутствие повышения острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ), несмотря на наличие клинической активности.
7. Подавляющее большинство пациентов с СБ в России имеют мажорные мутации p.R334Q

и p.R334W, расположенные в 4-м экзоне гена *NOD2/CARD15*.

8. Лечение пациентов с СБ представляет сложную задачу: отмечается большое число неудач как при назначении сБВП, так и ГИБП. Некоторые ГИБП – ингибиторы ИЛ-6 могут ухудшать течение заболевания.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № АААА-А19-119021190149-0 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** The study was carried out within the framework of the fundamental scientific theme № АААА-А19-119021190149-0 «Evolution of early arthritis and development of innovative technologies for the pharmacotherapy of rheumatic diseases in children and adults» in the laboratory of rheumatic diseases of childhood at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.


**Publisher's Note:** *Pediatria* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Fedorov E.S.  0000-0002-2282-1745


Salugina S.O.  0000-0003-3689-431X


Shapovalenko A.N.  0000-0003-1648-7848

Zakharova E.Yu.  0000-0002-5020-1180

Kamenets E.A.  0000-0002-6210-0280

Radenska-Lopovok S.G.  0000-0002-4669-260X

Nikishina I.P.  0000-0003-1842-0348

Matkava V.G.  0000-0002-3815-0608

## Список литературы

1. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (5): 120–132.
2. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (24): 1748–1757.
3. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J. Pediatr.* 1985; 107: 689–693.
4. Jabs DA, Houk JI, Bias WB, Arnet FC. Familial granulomatous synovitis, uveitis, and cranial neuropathies. *Am. J. Med.* 1985; 78: 801–804.
5. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, et al. *CARD15* mutations in Blau syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29 (1): 19–20. doi: 10.1038/ng720.
6. Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot JP, Barreau F. *Nod2*: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (3): e1006177.
7. Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, et al. *Nod2*-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. *Scientific World Journal*. 2016; 2016: 2597376.
8. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in *NOD2* associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411 (6837): 603–606.
9. Pattishall EN, Strobe GL, Spinola SM, Denny FW. Childhood sarcoidosis. *J. Pediatr.* 1986; 108: 169–177.
10. Janssen CE, Rose CD, De Hertogh G, Martin TM, Bader Meunier B, Cimaz R, et al. Morphologic and immunohistochemical characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndrome and Crohn disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 1076–1084.
11. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2014; 12: 33.
12. Rose CD, Pans S, Casteels J, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, et al. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology*. 2015; 54: 1008–1016. doi: 10.1093/rheumatology/keu437.
13. Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005; 7: 427–433.
14. Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to *NOD2*-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open*. 2015; 1 (1): e000097.
15. Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. *NOD2* gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blocked in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (11): 3805–3813.
16. Poline J, Bourrat E, Meinzer U. Camptodactyly in Pediatric Practice: Blau Syndrome. *J. Pediatr.* 2020; 221: 257–259.
17. Rose CD, Aróstegui JI, Martin TM, Espada G, Scalzi L, Yague J, et al. *NOD2*-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1797–1803.
18. Gross KR, Malleson PN, Culham G, Lirenman DS, McCormick AQ, Petty RE. Vasculopathy with renal artery stenosis in a child with sarcoidosis. *J. Pediatr.* 1986; 108 (5 Pt 1): 724–726.
19. Mourad F, Tang A. Sinus of Valsalva aneurism in Blau syndrome. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 16.
20. Khubchandani RP, Hasija R, Touitou I, Khemani C, Wouters CH, Rose CD. Blau arteritis resembling Takayasu disease with novel *NOD2* mutation. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 1888–1892.
21. Raphael SA, Blau EB, Zhang WH, Hsu SH. Analysis of a large kindred with Blau syndrome for HLA, autoimmunity, and sarcoidosis. *Am. J. Dis. Child.* 1993; 147: 842–848.
22. Caso F, Costa L, Rigante D, Vitale A, Cimaz R, Lucheroni OM, et al. Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (12): 1220–1229. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.010.
23. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the *NOD2* mutation. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (11): 1492–1499.
24. Каменец Е.А., Федоров Е.С., Салугина С.О. Первый пациент с синдромом Блау в российской популяции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60 (4): 186.
25. Федоров Е.С., Каменец Е.А., Раденска-Лоповок С.Г., Салугина С.О., Захарова Е.Ю. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95 (3): 86–95.
26. Pac Kisaarslan A, Suzeri B, Şahin N, Ozdemir Cicek S,

Gunduz Z, Demirkaya E, et al. Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis: A Six Case Series and Review of the Literature. Arch. Rheumatol. 2020; 35 (1): 117–127.

27. Wu S, Zhong L, Sun Z, Zhu T, Song H, Sui R. Ocular Features in Chinese Patients with Blau Syndrome. Ocular Immunology & Inflammation. 2020; 28 (1): 79–85.

28. Sarens IL, Casteels I, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, Chédeville G, et al. Blau syndrome-associated uveitis: preliminary results from an international prospective interventional case series. Am. J. Ophthalmol. 2018; 187: 158–166. doi: 10.1016/j.ajo.2017.08.017.

29. Chen J, Luo Y, Zhao M, Wu D, Yang Y, Zhang W, et al. Effective treatment of TNF $\alpha$  inhibitors in Chinese patients with Blau syndrome. Arthritis Res. Ther. 2019; 21 (1): 236.

30. Nakagura T, Wakiguchi H, Kubota T, Yamatou T, Yamasaki Y, Nonaka Y, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors Provide Longterm Clinical Benefits in Pediatric and Young Adult Patients with Blau Syndrome. The Journal of Rheumatology. 2017; 44 (4): 536–538.

31. Gedalla A, Khan TA, Shetty AK, Dimitriades VR, Espinoza LR. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. Clin. Rheumatol. 2016; 35 (7): 1879–1884.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-109-116  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-109-116>

М.В. Устинова, Д.В. Федорова, А.В. Пшонкин, А.В. Полетаев, Е.А. Серегина,  
Д.М. Полохов, А.А. Игнатова, П.А. Жарков

## РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ПРОЯВЛЕНИЙ И ВЫРАЖЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ТРОМБАСТЕНИЕЙ ГЛАНЦМАНА

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Тромбастения Гланцмана (ТГ) относится к редкой и тяжелой патологии тромбоцитов и становится причиной частых эпизодов кровоточивости у детей и взрослых, невынашивания беременности и внутричерепных кровоизлияний у плодов и новорожденных от матерей с ТГ. Цель исследования: оценить выраженность геморрагического синдрома у детей с диагнозом ТГ и провести сравнительную оценку кровоточивости пациентов с другими наследственными тромбоцитопатиями и болезнью Виллебранда (БВ). Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ 25 клинических наблюдений (8 мальчиков и 17 девочек) с диагнозом ТГ, медиана возраста детей, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева в 2015–2020 гг., на момент обращения составила 5 лет. Проявления кровоточивости были оценены по стандартным шкалам кровоточивости Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) и International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT). Выполнен анализ публикаций, представленных в международных базах SCOPUS и PUBMED за последние 10 лет, о современных подходах к терапии ТГ. Результаты: диагноз ТГ был установлен 25 детям, медиана оценки по шкале PBQ составила 7 баллов по сравнению с группой детей с тромбоцитопатиями 3 балла [IQR 7 (5,5; 10,5) против 3 (2; 5),  $p < 0,00001$ ] и БВ 4 балла [IQR 7 (5,5; 10,5) против 4 (2; 5,25),  $p < 0,00001$ ]. По шкале ISTH BAT у детей с ТГ 8 баллов, в группах с тромбоцитопатиями 3 балла [IQR 8 (6,5; 11,5) против 3 (2; 5),  $p < 0,00001$ ] и БВ 4 балла [IQR 8 (6,5; 11,5) против 4 (2; 5,25),  $p < 0,00001$ ]. У 23 (92%) детей эпизоды кровотечений требовали периодических обращений за экстренной медицинской помощью, у 17 (68%) приводили к анемизации и дефициту железа. По сравнению с группой детей с наследственными тромбоцитопатиями и БВ пациенты с ТГ имели более тяжелые и частые проявления кровоточивости, которые потребовали обращения за медицинской помощью. Заключение: ТГ – редкое, тяжелое заболевание, при котором кровотечения имеют системный характер, приводят к анемизации, становятся причиной частых госпитализаций, что сильно снижает качество жизни пациентов.

### Контактная информация:

Устинова Мария Викторовна – врач педиатр, врач-стажер по специальности «детская гематология» НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (915) 019-04-42  
ustinovamma@gmail.com  
Статья поступила 21.06.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Ustinova Maria Viktorovna – pediatrician, trainee doctor in the specialty of Pediatric Hematology, Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology  
Address: 1 Samory Mashela ul., Moscow, 117997, Russia  
Phone: (915) 019-04-42  
ustinovamma@gmail.com  
Received on Jun. 21, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

**Ключевые слова:** тромбастения Гланцмана, болезнь Виллебранда, кровоточивость, дети, тромбоцитопатия, дети, гемостаз, стандартные шкалы кровоточивости.

**Цит.:** М.В. Устинова, Д.В. Федорова, А.В. Пшонкин, А.В. Поletaев, Е.А. Серегина, Д.М. Полохов, А.А. Игнатова, П.А. Жарков. Результаты ретроспективного сравнительного анализа проявлений и выраженности геморрагического синдрома у детей с тромбастенией Гланцмана. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 109–116.

M.V. Ustinova, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.V. Poletaev, E.A. Seregina,  
D.M. Polokhov, A.A. Ignatova, P.A. Zharkov

## RESULTS OF A RETROSPECTIVE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MANIFESTATIONS AND SEVERITY OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN CHILDREN WITH GLANZMANN'S THROMBASTHENIA

Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Glanzmann thrombasthenia (GT) refers to a rare and severe pathology of platelets and causes frequent bleeding episodes in children and adults, miscarriage and intracranial hemorrhage in fetuses and newborns from mothers with GT. Objective of the study: to assess the severity of hemorrhagic syndrome in children diagnosed with GT and to conduct a comparative assessment of bleeding in patients with other hereditary thrombocytopathies and von Willebrand disease (VWD). Materials and methods of research: a retrospective analysis of 25 clinical observations of children diagnosed with GT (8 boys and 17 girls) was carried out; the median age at the time of treatment was 5 years, which were observed at the Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology in 2015–2020. Bleeding manifestations were assessed using the Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) and the International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT) standard bleeding scales. The analysis of publications presented in the international databases SCOPUS and PUBMED over the past 10 years on modern approaches to GT therapy has been performed. Results: the diagnosis of GT was established in 25 children, the median PBQ score was 7 points compared with the group of children with thrombocytopathies 3 points [IQR 7 (5,5; 10,5) versus 3 (2; 5),  $p < 0,00001$ ] and VWD 4 points [IQR 7 (5,5; 10,5) versus 4 (2; 5,25),  $p < 0,00001$ ]. On the ISTH BAT scale in children with GT 8 points, in groups with thrombocytopathies 3 points [IQR 8 (6,5; 11,5) versus 3 (2; 5),  $p < 0,00001$ ] and VWD 4 points [IQR 8 (6,5; 11,5) versus 4 (2; 5,25),  $p < 0,00001$ ]. In 23 (92%) children, episodes of bleeding required periodic visits for emergency medical care, in 17 (68%) resulted in anemization and iron deficiency. Compared with the group of children with hereditary thrombocytopathies and VWD patients with GT had more severe and frequent bleeding symptoms, which required seeking medical attention. Conclusion: GT is a rare, severe disease in which bleeding is systemic, leads to anemization, causes frequent hospitalizations, which greatly reduces the quality of life of patients. **Keywords:** Glanzmann thrombasthenia, von Willebrand disease, bleeding, children, thrombocytopathy, children, hemostasis, standard bleeding scales.

**For citation:** M.V. Ustinova, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.V. Poletaev, E.A. Seregina, D.M. Polokhov, A.A. Ignatova, P.A. Zharkov. Results of a retrospective comparative analysis of the manifestations and severity of hemorrhagic syndrome in children with Glanzmann's thrombasthenia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 109–116.

Тромбастения Гланцмана (ТГ) относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям и встречается с частотой 1: 1 000 000, однако в популяциях, где распространены близкородственные браки, частота может достигать 1: 200 000 [1]. Впервые ТГ была описана в 1918 г. году педиатром Эдуардом Гланцманом как наследственная геморрагическая тромбастения. ТГ характеризуется отсутствием или низкой активностью гликопротеина Пб/Ша (GP Пб/Ша) [1; 2]. GP Пб/Ша (интегрин  $\alpha$ Пб $\beta$ III) представляет собой гетеродимерный молекулярный комплекс, расположенный на мембране тромбоцитов, и отвечает за связывание фибриногена,

фактора Виллебранда, фибронектина и витронектина [2]. В результате активации физиологическими агонистами происходят изменения конформации GP Пб/Ша, связывание его с фибриногеном и другими растворимыми адгезивными белками [2]. Далее при участии ионов кальция начинается завершающий этап агрегации тромбоцитов. У пациентов с ТГ нормальная агрегация тромбоцитов невозможна из-за отсутствия полноценного связывания фибриногена тромбоцитами. Лабораторно у пациентов с ТГ наблюдаются резкое снижение агрегации со всеми агонистами (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин), кроме ристоцетина, и снижение свя-



зывания специфичного к активной форме GP IIb/IIIa антитела PAC-1 в тесте проточной цитофлуориметрии тромбоцитов [3].

ТГ опосредована мутациями в генах *ITGA2B* или *ITGB3*, кодирующих субъединицы  $\alpha$ IIb и  $\beta$ III [3, 4]. В настоящее время идентифицировано более 255 мутаций в гене *ITGA2B* и 164 мутации в гене *ITGB3* [4]. Большее число мутаций в *ITGA2B* объясняется его размерами (30 экзонов, кодирующих 1039 аминокислот) по сравнению с *ITGB3* (15 экзонов, кодирующих 788 аминокислот) [4]. Мутации, возникающие в генах *ITGA2B* или *ITGB3*, расположены на хромосомах 17q21.31 и 17q21.32. Ввиду аутосомно-рецессивного типа наследования для реализации заболевания должны быть унаследованы два патологических аллеля гена *ITGA2B* или *ITGB3*, также описаны случаи сложного гетерозиготного типа наследования (компаунд-гетерозигота) [4].

ТГ разделяется на 3 типа: I – экспрессия комплекса  $\alpha$ IIb $\beta$ III < 5%; II – экспрессия комплекса  $\alpha$ IIb $\beta$ III от 5 до 20%; III – экспрессия комплекса  $\alpha$ IIb $\beta$ III нормальная или немного снижена, характеризуется функциональной недостаточностью [5].

Клиническая картина ТГ представлена выраженным геморрагическим синдромом, а именно экхимозами, петехиями, геморрагической пурпурой, частыми носовыми кровотечениями, длительными кровотечениями из порезов и ран, профузными кровотечениями после оперативных вмешательств, внутричерепными кровоизлияниями, меноррагиями, а также постгеморрагической анемией и дефицитом железа [6].

В терапевтических опциях рассматривают как местные, так и системные принципы гемостаза. К местным относят гемостатические губки, пальцевое прижатие, холод, применение фибринового клея, а также местное применение антифибринолитиков. Системные способы терапии представлены трансфузиями тромбоцитов (в том числе совместимых по HLA), применением антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота) и активированного рекомбинантного фактора VII (rFVIIa) [6].

ТГ относятся к наиболее тяжелым заболеваниям свертывающей системы крови ввиду высокой частоты тяжелых геморрагических проявлений, которые требуют экстренной медицинской помощи. В настоящее время наиболее эффективным методом контроля геморрагического синдрома является rFVIIa [6]. Однако ввиду крайне низкой частоты встречаемости ТГ пациенты лишены возможности получать данный препарат из-за отсутствия программы по их обеспечению rFVIIa, что приводит к неконтролируемым проявлениям геморрагического синдрома, аллоиммунизации от частых заместительных трансфузий, инвалидизации и смерти.

#### Материалы и методы исследования

Было проведено ретроспективное сплошное одноцентровое сравнительное исследование. Проанализированы клинико-anamnestические

данные и результаты лабораторных исследований 25 детей и подростков, которым в ходе обследования в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева в 2015–2020 гг. был установлен диагноз ТГ.

ТГ относится к орфанным заболеваниям, поэтому предварительный расчет выборки пациентов не представляется возможным. Нашей задачей было описать всех детей с ТГ, наблюдаемых в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, и проанализировать у них тяжесть кровоточивости в сравнении с детьми с болезнью Виллебранда (БВ) и тромбоцитопатиями.

Диагноз ТГ устанавливали при наличии следующих лабораторных критериев: отсутствие или резкое снижение агрегации тромбоцитов со всеми индукторами, кроме ристоцетина, и резкое снижение связывания антитела PAC-1 в тесте проточной цитофлуориметрии тромбоцитов после активации.

С целью объективизации анамнестической оценки геморрагических проявлений у пациентов использовали стандартизованные шкалы оценки кровоточивости Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) и International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT) [7, 8].

Оценки по шкалам PBQ и ISTH BAT, а также косвенные маркеры тяжести геморрагических проявлений (частота развития дефицита железа, необходимость в обращении за экстренной медицинской помощью, введение концентратов фактора свертывания и трансфузии компонентов крови) у пациентов с ТГ сравнивали с пациентами с другими качественными дефектами тромбоцитов (38 детей) и пациентами с БВ (35 детей, из них 19 – I тип, 13 – II тип, 3 – III тип). В группе других качественных дефектов тромбоцитов были дети с изменениями в агрегометрии и/или проточной цитофлуориметрии тромбоцитов (за исключением изолированного снижения агрегации тромбоцитов с адреналином). Из 38 пациентов диагноз был окончательно уточнен у 9: 5 – с синдромом Германского–Пудлака, 2 – с дефицитом GPIV, 2 – с тромбоцитопатией, ассоциированной с мутацией в гене *RASGRP2*.

**Методика выполнения лабораторных исследований.** Световую агрегометрию измеряли на богатой тромбоцитами плазме (БТП), полученной после центрифугирования при 200 g 10 мин (центрифуга Labofuge 400, ThermoScientific, Германия) на лазерном агрегометре АЛАТ-2 (НПО «Биола», Россия). Число тромбоцитов в БТП измеряли на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N, Sysmex Corporation, Япония. Исследования проводили со следующими индукторами: АДФ (аденозиндифосфат) – 5 мкМ (аденозиндифосфат, SigmaAldrich, Германия); коллаген – 2 мг/мл (НПО «Ренам», Россия); ристомицин – 15 мг/мл (НПО Ренам, Россия); низкая доза ристомицина – 7 мг/мл (НПО Ренам, Россия); адреналин – 5 мкМ (эпинефрин, МЭЗ, Россия); TRAP (thrombin receptor activating peptide) – 32 мкМ (Verum Diagnostica GmbH, Германия).

Проточную цитофлуориметрию тромбоцитов до и после активации (тест функциональной активности тромбоцитов, ФАТ) выполняли по ранее описанной методике [9].

**Статистическая обработка данных.** Результаты обследования пациентов были объединены в базу данных с помощью программы Microsoft Excel 2016, Microsoft, США. Расчеты выполняли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 20.0, IBM, США.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики. Для характеристики количественных переменных использовали медиану и квартили  $Me [Q1; Q3]$ . Для сравнения независимых выборок количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Оценку наличия корреляции между признаками проводили с помощью рангового критерия Спирмена.

Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных относительных величин (процентов). Для сравнения независимых выборок категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Критический уровень значимости во всех случаях составлял 0,05. Все тесты были двусторонними.

### Результаты

С 2015 по 2020 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева были обследованы 25 детей с ТГ – 8 мальчиков и 17 девочек. Медиана возраста на момент обращения составила 5 лет (64 мес. [20; 88]).

Результаты лабораторного обследования во всех случаях полностью соответствовали критериям диагноза ТГ [2]. Агрегация была резко снижена с АДФ, адреналином, коллагеном и TRAP (табл. 1); кроме того, в ряде случаев отмечалось снижение агрегации с ристоцетином. В тесте проточной цитофлуориметрии тромбоцитов медиана связывания PAC-1 после активации составила 5 [4; 6] при референсе 30–136 (табл. 2).

У всех пациентов были жалобы на повышенную кровоточивость. Медиана возраста первых проявлений геморрагического синдрома составила 1 мес. [0; 6]. Наиболее часто первым проявлением кровоточивости был кожный геморрагический синдром у 14 (56%), вторым – кровотечения после инъекций и взятия капиллярной крови у 6 (24%) пациентов. Двенадцать (48%) детей имелиотягощенный по ТГ семейный анамнез, в том числе были обследованы 5 пар сиблингов. В одном случае диагноз ТГ был впервые установлен не только двум сестрам 7 и 2 лет, но и их матери, рецидивирующие кровотечения у которой ранее расценивались как проявления БВ. На момент обращения проявления кожного геморрагического синдрома имели все 25 (100%) пациентов, рецидивирующие носовые кровотечения – 21 (84%), кровотечения при прорезывании или смене зубов – 10 (40%), кровотечения из незначительных ран и порезов – 7 (28%), у 2 (8%) детей было в анамнезе внутричерепное



Рисунок. Проявления геморрагического синдрома у пациентов с ТГ.

ВЧК – внутричерепные кровоизлияния, ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения.

кровоизлияние (ВЧК) после минимальной травмы (см. рисунок).

Во всех случаях проявления кровоточивости были системными, т.е. имели место в двух и более локусах. У 23 (92%) детей эпизоды кровотечений требовали периодических обращений за экстренной медицинской помощью, у 17 (68%) приводили к анемизации и дефициту железа. Двенадцать пациентов на момент обращения в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева уже были реципиентами компонентов крови. При оценке симптомов кровоточивости по шкалам RBQ и ISTH VAT в 100% сумма баллов превышала норму по обоим шкалам. Медиана оценки по шкале RBQ составила 7 баллов [5,5; 10,5], по шкале ISTH VAT – 8 баллов [6,5; 11,5].

При разделении пациентов на группы в зависимости от значения оценки RBQ были получены следующие результаты: оценка менее 3 баллов (незначительные проявления кровоточивости) – один пациент (4%), 3–6 баллов (среднетяжелые проявления кровоточивости) – 5 пациентов (20%), более 6 баллов (тяжелые проявления кровоточивости) – 19 (76%) пациентов.

Тяжесть геморрагических проявлений у пациентов с ТГ сравнивали с группой пациентов с БВ, а также пациентами с другими качественными дефектами тромбоцитов. Оценки при шкалах RBQ и ISTH VAT статистически значимо отличали пациентов с ТГ от двух других групп пациентов (табл. 3 и 4).

При анализе корреляции оценок по шкалам кровоточивости RBQ и ISTH VAT от параметра связывания PAC-1 не выявлено статистически значимой взаимосвязи ( $r_s=0,12$ ,  $p=0,59$  и  $r_s=0,08$ ,  $p=0,74$  соответственно). Не установлено и статистически значимой взаимосвязи между возрастом пациентов и оценками и шкалами кровоточивости ( $r_s=0,13$ ,  $p=0,52$  и  $r_s=0,22$ ,  $p=0,30$ ).

### Обсуждение

Нами представлены результаты первого сравнительного ретроспективного анализа проявлений кровоточивости у детей с ТГ, другими тромбоцитопатиями и БВ и продемонстрирована

Результаты световой агрегометрии у пациентов с ТГ

Агонисты	АДФ	Адреналин	Коллаген	Ристоцетин	TRAP
Медиана, [Q1; Q3], %	0 (0–0)	1 (0–3)	5 (1,5–7,25)	53 (33–61)	7 (1,5–13,25)
Референсный интервал, %	25–65	50–85	50–80	55–90	50–100

Таблица 2

Результаты проточной цитофлуориметрии тромбоцитов до и после активации у пациентов с ТГ

Параметры	CD61 неактив.	CD61 актив.	PAC-1 неактив.	PAC-1 актив.
Медиана, [Q1; Q3], %	5 (2,75–8,5)	1 (0–3)	5 (1,5–7,25)	5 (4–6)
Референсный интервал, %	66–127	50–85	50–80	30–136

CD61 – βIII-субъединица интегрина αIIbβ3, PAC-1 – антитело, связывающееся с активной формой интегрина αIIbβ3.

наивысшая тяжесть кровоточивости у пациентов с ТГ по шкалам оценки кровоточивости. ТГ относится к крайне редким тромбоцитопатиями. Однако в нашем исследовании представлена одна из наибольших групп пациентов с ТГ, в которую вошли 25 больных. Полученные результаты соотносятся с международным реестром больных с участием 25 детей и исследованиями по оценке кровоточивости у пациентов с ТГ, проведенными в 2020 г. [10].

Говоря о выраженности геморрагических проявлений у больных с ТГ, нужно упомянуть опубликованную в 2020 г. работу A. Duncan и соавт., посвященную оценке качества жизни в зависимости от проявлений кровоточивости у пациентов с ТГ. В его исследование вошли 45 человек (24 пациента и 21 человек, официальные представители), среди которых встречались женщины, не имевшие отягощенного семейного анамнеза по ТГ (64%) [10]. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 2 года 6 мес., что может говорить об очень раннем и тяжелом дебюте кровоточивости у данной когорты больных. Интересно, что в нашей выборке средний возраст постановки диагноза составил 5 лет, что отражает выраженность геморрагических проявлений в раннем возрасте. Сходно с результатами текущего анализа исследование A. Duncan и соавт. показано, что у 96% пациентов с ТГ были обширные экхимозы и гематомы при рождении, у 47% наблюдались значительные кровотечения во время хирургических вмешательств, а средний балл по шкале ISTH BAT – 9, что сопоставимо с нашими данными [10]. У девушек с ТГ в период полового созревания отмечены тяжелые метроррагии, которые значительно снижали работоспособность и возможность посещения школы. Особенно авторы выделяют сложности поиска гинекологической помощи таким пациенткам ввиду редкой встречаемости данного заболевания и сложности поиска специалистов, имеющих опыт ведения больных с ТГ [10]. Тем не менее в представленном нами анализе ни у одного пациента не было выявлено гинекологических кровотечений, что, вероятнее, связано с ранним

возрастом детей, включенных в исследование. У 50% пациентов в работе A. Duncan наблюдались ежедневные геморрагические проявления, а у 13% отмечено более 500 эпизодов кровотечений за прошедший год, которые выражались в кожной геморрагической пурпуре, желудочно-кишечных кровотечениях и гемартрозах [10, 11]. Сходные результаты получены и в текущем анализе: на момент постановки диагноза все пациенты имели проявления кожного геморрагического синдрома и подавляющее большинство – рецидивирующие кровотечения слизистых оболочек. При этом 92% пациентов требовали повторных обращений за медицинской помощью, а у 68% больных кровотечения привели к анемизации или дефициту железа. При оценке выраженности геморрагического синдрома посредством анамнестических шкал кровоточивости было показано, что уже в детском возрасте большинство (76%) детей имели выраженные проявления геморрагического синдрома. При сравнительном анализе выявлено, что дети с ТГ по сравнению с детьми с БВ и функциональными нарушениями тромбоцитов имели большую частоту и тяжесть кровотечений (79%), что отражает медиана шкалы RBQ (более 6 баллов) и подтверждает среднее значение по шкале ISTH BAT (8 баллов). У 92% детей с ТГ кровотечения требовали частых обращений за медицинской помощью, а у 68% приводили к анемизации и дефициту железа, по сравнению с пациентами с БВ (43%). Дети с БВ обращались за экстренной медицинской помощью значительно реже (40%), а средний балл по шкале RBQ составил 4, что может говорить об эффективном контроле геморрагического синдрома у детей с БВ. Необходимо отметить, что дети с ТГ чаще нуждались в заместительных трансфузиях (52%), в то время как частота трансфузий среди детей с БВ составила 34%, что ассоциировано с высокими рисками развития аллоиммунизации у детей с ТГ.

Согласно международным данным первой линией терапии кровотечений у пациентов с ТГ остаются трансфузии тромбоцитов, совместимых по HLA, для предупреждения аллоиммуни-

Сравнение проявлений кровоточивости у пациентов с ТГ и пациентов с другими качественными дефектами тромбоцитов

Параметры групп	ТГ (n=25)	Другие дефекты (n=38)	p-значение
Возраст дебюта, медиана [Q1; Q3], мес.	1 (0; 6)	24 (6; 48)	<0,0001
Возраст при обращении, медиана [Q1; Q3], мес.	64 (20; 88)	77 (39; 186,25)	0,0550
Медиана PBQ [Q1; Q3]	7 (5,5; 10,5)	3 (2; 5)	<0,0001
Min/max PBQ	2/14	1/16	–
Медиана ISTH BAT [Q1; Q3]	8 (6,5; 11,5)	3 (2; 5)	<0,0001
Min/max ISTH BAT	3/15	1/17	–
Системность проявлений, n (%)	25 (100)	24 (63)	0,0004
Анемизация/ЛДЖ, n (%)	17 (68)	14 (37)	0,02
Обращения за экстренной помощью, n (%)	23 (92)	17 (45)	0,0001
Трансфузии компонентов крови/факторы свертывания, n (%)	13 (52)	8 (21)	0,01

Здесь и в табл. 4: ЛДЖ – латентный дефицит железа.

Таблица 4

Сравнение проявлений кровоточивости у пациентов с ТГ и пациентов с БВ

Параметры групп	ТГ (n=25)	БВ (n=35)	p-значение
Возраст дебюта, медиана [Q1; Q3], мес.	1 (0; 6)	1,5 (0; 3,75)	0,92
Возраст при обращении, медиана [Q1; Q3], мес.	64 (20; 88)	72 (36; 120)	0,33
Медиана PBQ [Q1; Q3]	7 (5,5; 10,5)	4 (2; 5,25)	<0,0001
Min/max PBQ	2/14	1/12	–
Медиана ISTH BAT [Q1; Q3]	8 (6,5; 11,5)	4 (2; 5,25)	<0,0001
Min/max ISTH BAT	3/15	1/12	–
Системность проявлений, n (%)	25 (100)	25 (71)	0,003
Анемизация/ЛДЖ, n (%)	17 (68)	15 (43)	0,07
Обращения за экстренной помощью, n (%)	23 (92)	14 (40)	<0,0001
Трансфузии компонентов крови/факторы свертывания, n (%)	13 (52)	12 (34)	0,19

зации. Однако на практике подбор тромбоцитов, совместимых по HLA, оказывается фактически не осуществимым в абсолютном большинстве стационаров, что в итоге приводит к рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов у 30% пациентов с длительным трансфузионным анамнезом [12, 13]. В исследовании А.В. Assaf большинство пациентов (82%) нуждались в трансфузии тромбоцитами, 38% из них развили рефрактерность к трансфузиям из-за наличия антител к тромбоцитам [14]. Полученные нами данные также отражают высокую частоту гемотрансфузий у пациентов с ТГ (52%), однако не удалось оценить частоту аллоиммунизации вследствие ретроспективного характера работы.

В настоящее время препаратом выбора для профилактики и купирования тяжелых эпизодов кровоточивости является rFVIIa. В 2019 г. были опубликованы данные международного реестра детей с ТГ, в котором проводилась оценка эффективности различных комбинаций терапии для купирования геморрагических эпизодов [15]. В реестр вошли 27 детей в возрасте до 18 лет с доказанной ТГ, имевшие как постхирургические (более 40 геморрагических эпизодов), так и не связанные с оперативными вмешательствами

кровотечения (более 500, из которых были тяжелыми – 145, умеренными – 454, спонтанными – 423, посттравматическими – 176) [15].

В целом терапия была эффективна в 89,3% (75/84) случаев использования rFVIIa в качестве монотерапии, в 86,0% (147/171) случаев применения антифибринолитиков при легкой постхирургической кровоточивости, в 84,2% (64/76) случаев применения комбинации rFVIIa и антифибринолитиков, в 75,7% (162/214) случаев использования тромбоцитарного концентрата и антифибринолитиков, в 73,3% (33/45) случаев комбинации всех трех терапевтических опций [15]. Подобные результаты объясняются тем, что терапия rFVIIa была эффективна при тяжелых постхирургических геморрагических эпизодах, в то время как антифибринолитики были применимы при легких кровотечениях, не связанных с оперативным вмешательством. Заместительные трансфузии тромбоцитарного концентрата оказались эффективными при лечении хирургических и нехирургических кровотечений, однако эффективность была значительно ниже при попытках купировать нехирургические кровотечения у детей с наличием анти-тромбоцитарных антител и рефрактерностью к

тромбоконцентрату в анамнезе (30/57, 52,6%) [15]. Исследователи подчеркивают, что, несмотря на наличие теоретического риска тромбозов, ассоциированных с терапией rFVIIa, в опубликованных данных регистра детей с ТГ нет ни одного случая тромбоза. Эти результаты говорят о безопасности применения rFVIIa у детей с ТГ. Однако на практике лишь 42% пациентов с ТГ имели возможность получить лечение активированным рекомбинантным человеческим фактором VII, что значительно сказывалось на выраженности и частоте кровотечений [15].

Среди вышеупомянутых проблем стоит сказать о нерешенных вопросах у беременных женщин с ТГ [16, 17]. Наличие ТГ у беременных ассоциировано с рядом осложнений: невынашивание беременности, кровоизлияние в головной мозг плода и развитие аллоиммунной тромбоцитопении у новорожденных [18–20]. Аллоиммунизация женщин во время беременности может возникать благодаря антигенам плода, которые циркулируют в кровотоке матери и могут провоцировать образование антител к гликопротеиновым рецепторам, вызывая рефрактерность к трансфузиям, а частота аллоиммунизации составляет 70% [21–24].

Помимо заместительных трансфузий и активированного рекомбинантного фактора VII, опциями терапии для ТГ являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия. V. Wiegeling и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты обзора литературы с описанием 18 успешных клинических случаев аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) у детей с ТГ [24]. Сообщалось, что аллоиммунизация была у 11 детей (у 8 – до проведения ТГСК) по причине частых трансфузий, а терапию rFVIIa для профилактики кровотечений получили лишь 6 пациентов [24, 25]. Авторы подчеркивают, что применение rFVIIa для профилактики геморрагических осложнений предпочтительно. ТГСК может быть эффективной у детей с ТГ, но связана с большим количеством осложнений в виде хронической реакции «трансплант против хозяина» (РТПХ) и геморрагических эпизодов, риск которых увеличивается с возрастом [26]. Генная терапия представляет большой интерес ввиду потенциально высоких возможностей [27]. Первые публикации о генной терапии при ТГ были сделаны в 2003 г., когда на моделях мышей продемонстрировали эффективную ТГСК CD34+ с предварительной инсерцией генов, отвечающих за синтез GP IIb/IIIa, с помощью ретровирусного вектора [27]. Нерешенным остается вопрос выработки антител и толерантности реципиента к генно-модифицированным клеткам, которые были продемонстрированы на модели мышей и купированы введением внутривенного иммуноглобулина [27].

Таким образом, несмотря на статистически небольшую выборку пациентов с ТГ, представленные результаты говорят о выраженной тяже-

сти и неконтролируемости геморрагических проявлений у детей с ТГ, что значительно снижает их функциональные возможности, качество жизни и может стать причиной смерти в раннем возрасте.

Ограничения исследования – его ретроспективный характер и малый размер выборки.

### Заключение

ТГ – тяжелая, редкая наследованная патология, которая становится причиной физиологически значимых кровотечений, значительно влияющих на качество жизни детей и взрослых пациентов. Разнообразная локализация кровотечений диктует необходимость наблюдения пациентов с ТГ мультидисциплинарной командой специалистов. Доступные терапевтические опции (тромбоцитарный концентрат, антифибринолитики, rFVIIa) по отдельности или в комбинации эффективны в большинстве случаев кровотечений у пациентов с ТГ. Однако на практике чаще применяют лишь заместительные трансфузии тромбоцитов, которые более чем в 30% приводят к развитию аллоиммунизации и рефрактерности к трансфузиям и невозможности эффективно контролировать геморрагический синдром. По имеющимся многочисленным исследованиям rFVIIa доказал свою эффективность и безопасность как препарат выбора для профилактики геморрагических проявлений у пациентов с ТГ и может быть применен у детей.

Алло-ТГСК – потенциально куративная опция для детей младшего возраста. Дети, имеющие антитела к GP IIb/IIIa, демонстрировали большее число аутоиммунных осложнений в виде хронической РТПХ и геморрагических эпизодов вследствие рефрактерности к проводимой заместительной трансфузии тромбоцитами. В настоящее время открыт вопрос о возможности генетической терапии (на животных моделях), однако проблема образования аутоантител к генно-модифицированным тромбоцитам остается нерешенной.

*Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

*Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.*

*Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.*







*Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.*

*Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.*

*Funding: all authors received no financial support for this manuscript.*

*Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.*

Ustinova M.V.  0000-0002-2443-6533  
Fedorova D.V.  0000-0003-4567-1871

Pshonkin A.V.  0000-0002-2057-2036  
Poletaev A.V.  0000-0001-5209-2099  
Seregina E.A.  0000-0002-7534-3863  
Polokhov D.M.  0000-0001-6905-2878  
Ignatova A.A.  0000-0002-5217-3937  
Zharkov P.A.  0000-0003-4384-6754

## Список литературы

1. Rainer B, Zotz, Man-Chiu Poon, Giovanni Di Minno, Roseline D'Oiron. The International Prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Pediatric Treatment and Outcomes. TH Open. Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis. 2019; 3 (3): 286–294.
2. Mathieu Fiore, Roseline d'Oiron, Xavier Pillois, Marie-Christine Alessi. Anti- $\alpha$ Ib $\beta$ 3 immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of literature and treatment recommendations. Br. J. Haematol. 2018 Apr; 181 (2): 173–182.
3. Botero JP, Lee K, Branchford BR, Bray PF, Freson K, Lambert MP, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. Haematologica. 2020 Apr.; 105 (4): 888–894.
4. Giovanni Di Minno, Rainer B Zotz, Roseline d'Oiron, Niels Bindslev, Matteo Nicola Dario Di Minno, Man-Chiu Poon. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. Haematologica. 2015 Aug.; 100 (8): 1031–1037.
5. Alan T. Nurden, Xavier Pillois, David A. Wilcox. Glanzmann Thrombasthenia: State of the Art and Future Directions. Seminars in Thrombosis & Hemostasis. 2013; 39 (6): 642–655.
6. John D. Grainger, Jecko Thachil, Andrew M. Will. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. Br. J. Haematol. 2018 Sep; 182 (5): 621–632.
7. Bowman M, Riddell J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ). <https://clearing.wfh.org/resource/pediatric-bleeding-questionnaire-pbq>.
8. Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, Olivieri M, Kurnik K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. J. Thromb. Haemost 2012; 10: 1335–1341.
9. Фёдорова Д.В., Жарков П.А., Плясунова С.А., Серёгина Е.А., Игнатова А.А. Диагностика врожденных нарушений функций тромбоцитов: современное состояние вопроса. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 83–95.
10. Duncan A, Kellum A, Peltier S, Cooper DL, Saad H. Disease Burden in Patients with Glanzmann's Thrombasthenia: Perspectives from the Glanzmann's Thrombasthenia Patient/Caregiver Questionnaire. J. of Blood Medicine. 2020; 11: 289–295.
11. Joyce PM Krehels, Paul WM Verhezen, Yvonne MC. Henskens. Platelet Aggregation in Healthy Participants is Not Affected by Smoking, Drinking Coffee, consuming a High-Fat Meal, or Performing Physical Exercise. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018; 25: 1–9.
12. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neunert C. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010; 8 (9): 2063–2065.
13. Marieke C. Punt, Pauline C.E. Schultema, Kitty W.M. Bloemenkamp, Idske C.L. Kremer Hovinga, Karin P.M. van Galen. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects – A systematic review. Haemophilia. 2020; 26: 216–227.
14. Assaf Arie Barg, Hagit Hauschner, Jacob Luboshitz, Tami Lionat, Tzipi Straus, Sarina Levy-Mendelovich, Aharon Lubetsky, Nurit Rosenberg, Gili Kenet. From thrombasthenia to next generation thrombocytopenia: Neonatal alloimmune thrombocytopenia induced by maternal Glanzmann thrombasthenia. Pediatr. Blood Cancer. 2018 Dec; 65 (12): e27376.
15. Rainer B. Zotz, Man-Chiu Poon, Giovanni Di Minno, Roseline D'Oiron. The International Prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Pediatric Treatment and Outcomes. TH Open. Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis. 2019; 3 (3): 286–294.
16. Nadia Le'tice'e, Ce'cile Kaplan, Didier Le'mery. Pregnancy in mother with Glanzmann's thrombasthenia and isoantibody against GPIIb–IIIa: Is there a foetal risk? European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2005; 121: 139–142.
17. Hagit Hauschner, Nurit Rosenberg, Uri Seligsohn, Rafael Mendelsohn, Aryeh Simmonds, Yakov Schiff, et al. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. Blood. 2015; 126 (5): 661–664.
18. Mathieu Fiore, Roseline d'Oiron, Xavier Pillois, Marie-Christine Alessi. Anti- $\alpha$ Ib $\beta$ 3 immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of literature and treatment recommendations. Br. J. Haematol. 2018 Apr; 181 (2): 173–182.
19. Sujata Singh, Sasmitha Swain, Lucy Das, R. K. Jena, Om Avishek Das, Balaram Sahoo Soubhagya Ranjan Subudhi, Kapila Suguna Deepti. Pregnancy in two patients of Glanzmann's thrombasthenia: a rare case report. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2016 Jan; 5 (1): 240–242.
20. Chandrakala Magudapathi, Suthanthira Kannan, Deepa Giri. Glanzmann's Thrombasthenia Complicating Pregnancy. J. Clin. Case Rep. 2012; 2: 8.
21. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. Haemophilia. 2011; 17: e858–e869.
22. Nigel P. Murray, Claudio Garcia, Javier Ilabaca, Nestor Lagos. Management of Pregnancy in a Chilean Patient with Congenital Deficiency of Factor VII and Glanzmann's Thrombasthenia Variant. Case Reports in Obstetrics and Gynecology. 2014; 2014: 628386.
23. Wijemanne A, Watt-Cooze I, Austin S. Glanzmann thrombasthenia in pregnancy: Optimising maternal and fetal outcomes. Obstet. Med. 2016; 9 (4): 169–170.
24. Sauer K, Winkler B, Eyrich M, Schlegel PG. Indication for allogeneic stem cell transplantation in Glanzmann's thrombasthenia. Hämostaseologie. 2013; 33: 305–312.
25. Brian D. Friend, Gavin D. Roach, Pamela H. Kempert, Theodore B. Moore. Successful Use of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for 2 Pediatric Cases of Glanzmann Thrombasthenia and Review of the Literature. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2019; 42 (6): 1.
26. Alan T Nurden. Acquired antibodies to  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 in Glanzmann Thrombasthenia: From Transfusion and Pregnancy to Bone Marrow Transplants and Beyond. Transfusion Medicine. 2018; 32 (3): 155–164.
27. Wiegering Wilcox DA, White GC II. Gene therapy for platelet disorders: studies with Glanzmann's thrombasthenia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003; 1 (11): 2300–2311.

К.Д. Ермоленко<sup>1</sup>, Н.В. Гончар<sup>1,2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



Кампилобактериоз – одна из наиболее распространенных бактериальных кишечных инфекций с высокими рисками тяжелого течения инфекции в детском возрасте. Вопросы лечения детей с кампилобактериозом сложны и требуют дальнейшего изучения. Цель исследования: изучить клиническую эффективность различных схем лекарственной терапии кампилобактериоза и их влияние на микробиоценоз кишечника у детей раннего возраста. Материалы и методы исследования: с 2018 по 2020 гг. в ДНКЦИБ ФМБА проведено комплексное одноцентровое проспективное динамическое открытое обсервационное исследование 84 детей в возрасте от 6 до 18 мес. с кампилобактериозом (41 мальчик, 43 девочки, средний возраст 12,7±4,7 мес.). Проведено сопоставление между пациентами, не получавшими антибактериальный препарат (n=30), получавшими азитромицин (n=30) и получавшими несколько антибактериальных средств (n=24). Оценивали клинико-лабораторные параметры и показатели состава микробиоценоза кишечника методом ПЦР в режиме реального времени. Результаты: в этиотропной терапии тяжелых и среднетяжелых форм кампилобактериоза у детей раннего возраста наиболее эффективны антибактериальные препараты группы макролидов. Назначение антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов при кампилобактериозе приводит к замедлению процесса выздоровления (увеличение длительности диарей, лихорадки и абдоминальных болей), сопровождаемое значимым повреждением микробиоценоза кишечника (снижение симбиотических *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*). Сочетание данных факторов предрасполагает к более частому повторному выделению возбудителя, наблюдаемого у данной группы пациентов. Для детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, включение в комплекс лечебных мероприятий питательных смесей с пробиотиками оказывает выраженный терапевтический эффект и может применяться в качестве одного из основных средств реабилитации реконвалесцентов кампилобактериоза.

**Ключевые слова:** кампилобактериоз, дети раннего возраста, детские смеси, пробиотики, азитромицин.

**Цит.:** К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар. Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 117–123.

K.D. Ermolenko<sup>1</sup>, N.V. Gonchar<sup>1,2</sup>

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS TREATMENT REGIMENS FOR CAMPYLOBACTERIOSIS IN INFANTS

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Russian Federal Biomedical Agency,

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

### Контактная информация:

Ермоленко Константин Дмитриевич – к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней  
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9  
Тел.: (952) 371-28-80  
ermolenko.kd@yandex.ru  
Статья поступила 28.06.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Ermolenko Konstantin Dmitrievich – Cand. Sc. Med., researcher, Research Department of Intestinal Infections, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases  
Address: 9 Professor Popov ul., St. Petersburg, 197022, Russia  
Phone: (952) 371-28-80  
ermolenko.kd@yandex.ru  
Received on Jun. 28, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Campylobacteriosis is one of the most common bacterial intestinal infections with a high risk of severe course in childhood. The treatment of children with campylobacteriosis is complex and requires further study. Objective of the study: to study the clinical efficacy of various drug therapy regimens for campylobacteriosis and their effect on intestinal microbiocenosis in young children. Materials and methods of research: From 2018 to 2020 in the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Russian Federal Biomedical Agency, a comprehensive single-center prospective dynamic open observational study of 84 children aged 6 to 18 months with campylobacteriosis was carried out (41 boys, 43 girls, mean age  $12,7 \pm 4,7$  months). A comparison was made between patients who did not receive an antibacterial drug ( $n=30$ ), received azithromycin ( $n=30$ ), and received several antibacterial agents ( $n=24$ ). Clinical and laboratory parameters and indices of the intestinal microbiocenosis composition were assessed by real-time PCR. Results: antibacterial drugs of the macrolide group are most effective in the etiotropic therapy of severe and moderate forms of campylobacteriosis in infants. The appointment of antibacterial drugs of the cephalosporin group for campylobacteriosis leads to a slowdown in the recovery process (an increase in the duration of diarrhea, fever and abdominal pain), accompanied by significant damage to the intestinal microbiocenosis (a decrease in the symbiotic *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.*). The combination of these factors predisposes to more frequent re-isolation of the pathogen observed in this group of patients. For children who are on mixed or artificial feeding, the inclusion of nutritional mixtures with probiotics in the complex of therapeutic measures has a pronounced therapeutic effect and can be used as one of the main means of rehabilitation of campylobacteriosis convalescents.

**Keywords:** campylobacteriosis, infants, infant formula, probiotics, azithromycin.

**For citation:** K.D. Ermolenko, N.V. Gonchar. Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment regimens for campylobacteriosis in infants. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 117–123.

Кампилобактериоз – одна из наиболее распространенных бактериальных кишечных инфекций в мире [1]. В последнее десятилетие число случаев заболевания в Северной Америке, Европе, Австралии значительно возросло [1, 2]. Заметной тенденцией последних лет стала частая регистрация кампилобактериоза у детей первого года жизни [3]. Именно младенцы имеют наиболее высокие риски тяжелого течения инфекционного процесса при кампилобактериозе [4]. Согласно данным специалистов Западной Европы, Австралии и Северной Америки кампилобактериоз становится основной причиной острых геморрагических энтероколитов у детей раннего возраста [1]. В нашей стране информация о заболеваемости кампилобактериозом собирается фрагментарно из-за трудностей лабораторной диагностики и не дает полного представления об ее масштабах [4].

Вопросы лечения детей с кампилобактериозом отличаются сложностью, что обусловлено растущей резистентностью патогена к ряду антибактериальных препаратов и недостаточным опытом лечения кампилобактериоза ввиду нечастой лабораторной верификации инфекции. Нельзя также исключить, что ряд антимикробных препаратов может оказывать негативное влияние на формирующийся микробиоценоз кишечника и нарушать гармоничный рост и развитие ребенка, способствуя повышению риска формирования гастроэнтерологической патологии [5, 6]. Кроме того, эффективность применения таких патогенетических средств, как пробиотики и пребиотики, а также специализированных смесей детского питания, позитивно воздействующих на течение острого периода и

отдаленные исходы инфекционных диарей, при кампилобактериозе у детей первых лет жизни исследованы недостаточно [7].

Цель исследования: изучить клинко-лабораторную эффективность различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста и их влияние на микробиоценоз кишечника.

#### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** одноцентровое проспективное динамическое открытое наблюдение по типу случай–контроль. В условиях круглосуточного стационара отделения кишечных инфекций и клинко-диагностического консультативно центра ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 2018 по 2020 гг. проведено комплексное клинко-лабораторное обследование и лечение 84 детей в возрасте от 6 до 18 мес. с кампилобактериозом.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

1. Дети от 6 до 18 месяцев с клинически и лабораторно подтвержденным кампилобактериозом;
2. Отсутствие органической и/или функциональной патологии органов пищеварения в анамнезе;
3. Отсутствие эпизодов острых кишечных инфекций в течение предшествующих 12 мес.

**Критерии исключения:**

1. Несоблюдение протокола исследования;
2. Отказ родителей/законных представителей от участия ребенка в исследовании.

Выполнение работы было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России как не противоречащее этическим



нормам. Обязательным было получение информированного согласия родителей/законных представителей пациента на участие в исследовании.

Верификацию кампилобактериоза проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения в стуле возбудителей кишечных инфекций (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, аденовирусы группы F, ротавирусы группы A, норовирусы 2-го генотипа, астровирусы, диареогенные эшерихии), бактериологического посева (посев кала на кампилобактериоз и дизентерийную группу).

Клиническое наблюдение больных осуществляли ежедневно, оценивали тяжесть местных проявлений острой кишечной инфекции – диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма; общих симптомов интоксикации – снижение активности, отсутствие аппетита, нарушение сна, выраженность лихорадочной реакции; признаков эксикоза – снижение тургора мягких тканей, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличие жажды и олигурии. Тяжесть кампилобактериоза оценивали при использовании шкалы Кларка [8]. Длительность наблюдения за каждым пациентом составила 21 день.

При сборе анамнестических сведений уделяли внимание эпидемиологическим данным, анамнезу болезни, течению беременности и родов у матери, динамике психомоторного и физического развития ребенка, вакцинальному статусу, особенностям питания (ранний перевод на искусственное вскармливание, алиментарные погрешности, пищевая аллергия), сопутствующим заболеваниям различных органов и систем.

Все пациенты получали стандартную базисную комплексную терапию, включающую регидратацию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами и оральная регидратация низкоосмолярными растворами), применение энтеросорбентов и препаратов панкреатических ферментов. При наличии геморрагических проявлений в стуле к терапии добавляли гемостатики. В зависимости от вида питания ребенка применяли пробиотические препараты (*Lactobacillus acidophilus* + *Saccharomyces spp.*) либо детские смеси для питания, включающие пробиотические штаммы (*L. reuteri* DSM 17938). Назначали антибактериальные препараты на уровне приемного покоя Центра на основании практических рекомендаций по антибактериальной терапии, разработанных НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [9].

С учетом выбранной врачами схемы лечения пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы (n=30) получали только стандартную базисную патогенетическую терапию и не получали антибактериальный препарат; пациенты 2-й группы (n=30) дополнительно к базовой терапии в качестве этиотропного препарата получали азитромицин (10 мг/кг/сут 1 раз в сутки перорально); пациенты 3-й группы (n=24) до уточнения этиологии заболевания в первые 2–3 дня лечения получали антибакте-

риальные препараты группы резерва (цефалоспорины III поколения – цефтриаксон 50 мг/кг/сут внутримышечно или внутривенно 1 или 2 раза в сутки) с последующим назначением азитромицина (10 мг/кг/сут 1 раз в сутки перорально). Распределение пациентов между 2-й и 3-й группами происходило случайным образом. Пациенты 1-й группы, помимо соответствия основным критериям включения, также не имели коморбидной патологии, клинико-лабораторных признаков тяжелой системно-воспалительной реакции (высокая лихорадка, повышенные СРБ выше 30 мг/мл) и многократного стула с обильной примесью крови (допускалось наличие единичных прожилок крови). В случае негладкого течения заболевания (увеличение количества примеси крови в стуле, длительная стойкая лихорадка, ухудшение общего состояния ребенка) к терапии мог быть добавлен азитромицин (10 мг/кг/сут 1 раз в сутки перорально).

Критериями излечения кампилобактериоза были отрицательный результат бактериального посева, нормализация стула и температуры тела, а также лабораторных показателей (гемограмма, копрограмма, уровень СРБ).

Распределение пациентов в исследуемых группах по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Микробиоценоз кишечника детей оценивали в периоде ранней реконвалесценции кампилобактериоза (в среднем на 7-й день лечения в стационаре) по данным исследования образцов фекалий методом ПЦР-РВ, которые выполняли в отделе молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ». Выделение ДНК из фекалий осуществляли с помощью набора ДНК-ЭКСПРЕСС (ООО «Литех», Россия). Применяли набор праймеров «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), служащий для выявления общей бактериальной массы, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca/pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и *Candida spp.* Полученные результаты были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) изучаемых микроорганизмов в 1 г фекалий в десятичных логарифмах (lg КОЕ/г).

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). Для количественных данных каждой группы вычислены дескриптивные характеристики: в случае нормального распределения – среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (δ), минимум, максимум, в случае ненормального – медиана и квартили. Для определения статистической значимости различий в сравниваемых выборках ранговый U-критерий Манна-Уитни (2 переменных), критерий Краскела-Уоллиса (в случае сравнения более 2 переменных). При анализе динамики показателей в процессе лечения использовали ранговый

Ud-критерий Вилкоксона. Статистическую обработку данных о концентрации возбудителей в кале выполняли после предварительной логарифмической трансформации исходных величин. Графики и диаграммы построены в программах Excel, GraphPadPrism.

Качественные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона и точного метода Фишера. Статистически значимыми считали результаты анализа при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Согласно результатам анализа факторов передачи кампилобактериоза в большинстве случаев заражение детей можно связать с употреблением в пищу самостоятельно приготовленных родителями мясных прикормов (18/21%) из курицы (5/6%), кролика (5/6%) и индейки (8/10%). При этом, несмотря на младенческий возраст пациентов, некоторые родители давали им колбасы, сосиски (4/4%) и даже шашлык (2/3%). Только у 5 детей (6%) родители связывали заболевание с употреблением молочных продуктов, что рассматривается рядом авторов как ведущий фактор передачи кампилобактериоза [10].

В большинстве случаев (60/71%) кампилобактериоз протекал в среднетяжелой форме. Тяжелые формы диагностированы у 24 детей (29%), что было обусловлено выраженностью интоксикационного синдрома, дегидратации в результате длительного догоспитального периода заболевания без адекватного лечения. Тяжелые формы кампилобактериоза несколько чаще выявляли у пациентов 3-й (9/38%) и 2-й групп (10/33%) по сравнению с 1-й (5/17%).

В клинической картине у всех пациентов отмечалось сочетание диарейного и интоксика-

ционного синдрома, у значительной части (57/63%) – появление крови в стуле. Геморрагические колиты статистически значимо реже отмечались в 1-й группе (6/20%,  $p_{1,2}=0,03$ ,  $p_{1,3}=0,01$ ). В этой же группе преобладали энтеритические формы кампилобактериоза (18/60%). Наиболее часто пациенты исследуемых групп имели энтероколитическую и гастроэнтероколитическую формы заболевания (табл. 2).

Длительность диарей в среднем составила 5,7 сут. Повышение температуры тела было зарегистрировано у 80 (95%) пациентов. Выраженность интоксикационного синдрома в группах варьировала, у большинства детей лихорадка носила фебрильный характер (48/57%) и сохранялась в течение 2,8 сут.

Согласно результатам оценки лабораторных показателей наиболее характерными признаками кампилобактериоза были умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и колитический синдром в копрограмме. Обращало на себя внимание достаточно частое (39/46%) выявление высокого уровня С-реактивного белка (более 30 мг/л). Повышение данного параметра, более характерное для сальмонеллезов и шигеллезов [11], в ряде случаев и является основанием для назначения цефалоспоринов III поколения как антибактериальных препаратов группы резерва. В табл. 3 представлены данные длительности основных симптомов и тяжести кампилобактериоза по шкале Кларка у пациентов исследуемых групп.

Как видно из табл. 3, длительность лихорадки, диарей, геморрагических проявлений в стуле и тяжесть заболевания были максимальными у детей 3-й группы.

В клинической картине кампилобактериоза у детей можно было выделить два варианта течения заболевания. При первом варианте тяжесть

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах

Группы пациентов	Девочки		Мальчики		Средний возраст детей, мес.	P
	абс. число	%	абс. число	%		
1-я	14	47%	16	53%	12,7	0,6
2-я	16	53%	14	47%	12,8	0,6
3-я	11	46%	13	54%	12,6	0,5
Всего	41	49%	43	51%	12,7	0,7

Таблица 2

Частота выявления различных форм кампилобактериоза у пациентов в исследуемых группах

Форма кампилобактериоза	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Уровень различий, p	Всего
	абс. число детей	%	абс. число детей	%	абс. число детей	%		
Гастроэнтеритическая	4	13%	8	26%	4	17%	0,18	16
Гастроэнтероколитическая	3	10%	12	40%	8	33%	0,07	23
Энтеритическая	18	60%	5	16%	4	17%	0,04	27
Энтероколитическая	5	16%	5	16%	8	33%	0,12	18
Всего	30		30		24		–	84

Длительность основных симптомов и тяжесть кампилобактериоза по шкале Кларка у пациентов исследуемых групп

Длительность основных симптомов заболевания	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Уровень различий, р	Всего
Лихорадка, дни	2,7	2,3	3,7	0,04	2,8
Рвота, дни	1,7	2,7	2,1	0,32	2,0
Диарея, дни	5,1	4,7	6,7	0,11	5,7
Примесь крови в стуле, дни	2,4	2,1	3,9	0,03	5,7
Тяжесть заболевания (число баллов по шкале Кларка)	11,3	12,2	13,3	0,13	11,8

Таблица 4

Частота повторного выделения возбудителя кампилобактериоза, рецидивов гемоколита и сохранение диареи у пациентов исследуемых групп на 7-е сутки лечения

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Уровень различий, р
	абс. число детей	%	абс. число детей	%	абс. число детей	%	
Повторное выделение кампилобактерий в кале	1	3%	1	3%	4	17%	0,02
Сохранение/повторное появление крови в стуле	3	10%	2	7%	3	13%	0,09
Сохранение диареи	4	10%	2	7%	5	21%	0,04

состояния была обусловлена развитием дегидратации на фоне выраженного гастроэнтеритического синдрома, проявляющегося частым жидким стулом и рвотой, что отмечалось у 33 (39%) пациентов. При втором варианте превалировал интоксикационный синдром (высокая лихорадка, слабость, выраженные лабораторные признаки системного воспаления) на фоне единичных эпизодов жидкого стула.

Суммарная длительность антибактериальной терапии была статистически значимо ( $p=0,03$ ) больше у пациентов 3-й группы (6,8 дня суммарно: 2,1 дня – цефтриаксон и 4,7 дня азитромицин) по сравнению со 2-й группой (4,5 дня азитромицин).

При сопоставлении динамики регресса клинической симптоматики в группах было выявлено, что у пациентов 2-й группы отмечалось более быстрое купирование диарейного и интоксикационного синдромов по сравнению с пациентами других групп. Пациенты 1-й группы по скорости регресса большинства клинических и лабораторных параметров были сопоставимы с пациентами 2-й группы и значительно превосходили пациентов 3-й группы. Это свидетельствует в равной степени как о значительной эффективности патогенетических средств терапии кампилобактериоза, так и о негативном воздействии цефалоспоринов на микробиоту кишечника, замедляющем процесс реконвалесценции.

Действительно, у пациентов 3-й группы статистически значимо чаще отмечались неудовлетворительные результаты терапии заболевания, проявлениями которых были повторные выделения возбудителя после лечения, рецидивы гемо-

колита и/или длительное сохранение диарейного синдрома (табл. 4).

По результатам терапии достичь выздоровления удалось у всех пациентов. Ни у одного ребенка 1-й группы не возникло необходимости в переводе на антибактериальный препарат. 4 пациента 1-й группы (13%), 3 – 2-й группы (10%) и 6 – 3-й группы (25%) не соответствовали критериям выздоровления от кампилобактериоза на 7-е сутки с момента поступления в стационар. Все пациенты выздоровели в течение 10 последующих дней.

При детальном анализе факторов, предрасполагающих к повторному выделению возбудителя после лечения у детей раннего возраста, выявлено значение раннего перевода на искусственное вскармливание и наличие у родственников первой линии родства гастроэнтерологической патологии (заболеваний желчевыводящих путей, хронического гастрита и гастродуоденита, функциональных запоров) (рис. 1).

Несомненно, что значительное влияние на течение кампилобактериоза оказывает состояние микробиоценоза кишечника. Как видно из рис. 1, предшествующие курсы антибактериальной терапии резко повышали вероятность негладкого течения заболевания в результате подавляющего воздействия на содержание симбиотических микроорганизмов в составе микробиоты кишечника (рис. 2).

Нарушения микробиоценоза кишечника во всех группах характеризовались уменьшением уровня симбиотических микроорганизмов разной степени выраженности. Антибактериальная терапия приводила к статистически значи-

тому снижению уровня *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* ( $p=0,03$  и  $0,01$  соответственно). Данный показатель был ниже референсных значений на  $2 \lg$  КОЕ/г у 22 детей 3-й группы (92%) и 24 детей 2-й группы (80%).

### Обсуждение

Тенденцией последнего времени является частое выявление кампилобактериоза именно у детей младшей возрастной группы. Они одновременно имеют наиболее высокие шансы тяжелого течения заболевания и уязвимы для негативного воздействия как лекарственных препаратов, так и самого возбудителя, в частности в отношении нарушения нормального состава микробиоценоза кишечника и пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта. Большинство факторов, значительно повышающих вероятность реконвалесцентного бактериовыделения, ассоциировано с дефектами питания детей [12]. Рациональная терапия кампилобактериоза, особенно у детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании, невозможна без соответствующей диетической коррекции. В частности, при длительном сохранении диареи в связи с явлениями непереносимости лактозы целесообразен перевод на безлактозные смеси, в которых замена лактозы на легко перевариваемый мальтодекстрин позволяет избежать развития мальдигестии и мальабсорбции [13]. Пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, входящий в состав детской молочной смеси «NAN® безлактозный», способен поддерживать симбиотическую микробиоту, нормализовывать моторику кишечника, сокращая длительность диареи [14]. Важное преимущество смеси – включенные в ее состав нуклеотиды, принимающие активное участие в восстановлении анатомической и функциональной состоятельности эпителия пищеварительного тракта.

Важным выводом из исследования может служить высокая значимость своевременного применения молекулярно-генетических, культуральных, иммунологических и серологических методов исследования, дополняющих друг друга, в расшифровке этиологии кишечной инфекции у пациентов с длительным сохранением жидкого стула с примесью крови. Расширение применения методики ПЦР в амбулаторной практике для лабораторной диагностики кампилобактериоза позволит избежать ошибочного назначения антибактериальных препаратов, к которым *Campylobacter spp.* обладает естественной резистентностью [15].

Исследование имеет ряд ограничений. Ограниченное количество его участников определило несоответствие ряда данных критериям нормального распределения, что не позволяет однозначно экстраполировать результаты исследования на большие группы и требует дальнейшего накопления наблюдений. Несмотря на то что при использовании интегральной

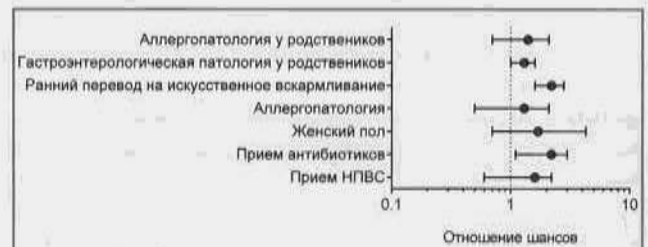


Рис. 1. Отношение шансов повторного выделения возбудителя кампилобактериоза после лечения у детей раннего возраста в зависимости от клинико-анамнестических параметров.

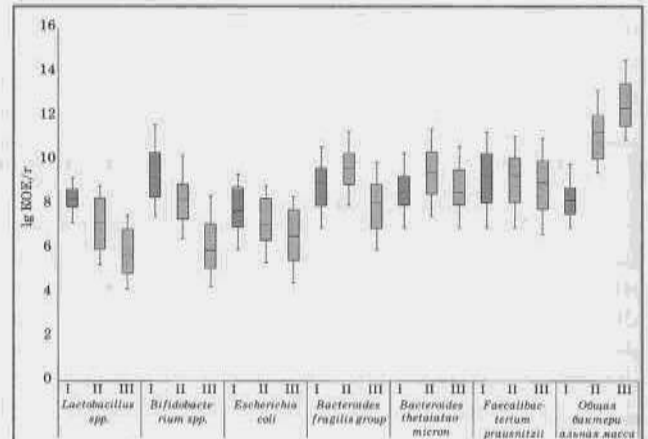


Рис. 2. Особенности микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста на 7-е сутки лечения кампилобактериоза в стационаре по данным ПЦР в режиме реального времени. I – 1-я группа, II – 2-я группа, III – 3-я группа.

шкалы оценки тяжести различий между группами пациентов выявлено не было, выраженность клинических симптомов у пациентов 3-й группы врачами расценивалась как более значительная, что стало основанием для назначения антибактериальных препаратов группы резерва. Отрицательные результаты применения антибиотиков цефалоспоринового ряда и данной стратегии в целом свидетельствуют о необходимости разработки актуальных критериев оценки тяжести бактериальных кишечных инфекций, позволяющих практикующему врачу объективизировать состояние ребенка на основании нескольких наиболее значимых параметров.

Одновременно с этим требуют дальнейшего изучения причины различий в составе микробиоценоза кишечника у пациентов сравнимых групп. Несмотря на статистическую значимость параметров по целому ряду маркерных микроорганизмов, отсутствие данных о составе микробиоценоза до инфицирования оставляет нерешенным вопрос, являются ли данные феномены следствием инфекционного процесса и проводимой терапии или были факторами, предопределившими характер течения заболевания. Стоит, однако, отметить, что данные, полученные на животных моделях кампилобактериоза [14], свидетельствуют в пользу ключевой роли антибиотикиндуцированного повреждения микробиоценоза в негладком течении инфекционного процесса при кампилобактериозе.

## Заключение

Таким образом, в этиотропной терапии тяжелых и среднетяжелых форм кампилобактериоза у детей раннего возраста наиболее эффективны антибактериальные препараты группы макролидов. Назначение антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов при кампилобактериозе приводит к замедлению процесса выздоровления за счет значимого повреждения микробиоценоза кишечника и может провоцировать повторное выделение возбудителя кампилобактериоза после лечения. Предшествующие кампилобактериозу курсы антибактериальной терапии, ранний перевод на искусственное вскармливание, а также гастроэнтерологическая патология у родственников являются факторами риска повторного выделения возбудителя кампилобактериоза после лечения у детей раннего возраста.

Для детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, включение в комплекс лечебных мероприятий питательных смесей с пробиотиками оказывает выраженный терапевтический эффект и может применяться в качестве одного из основных средств реабилитации реконвалесцентов кампилобактериоза.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Ermolenko K.D.  0000-0002-1730-8576

Gonchar N.V.  0000-0002-5938-2934

## Список литературы

1. Kaakoush N, Castaño-Rodríguez N, Mitchell H, Man S. Global epidemiology of *Campylobacter* infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28 (3): 687–720. doi: 10.1128/CMR.00006-15.
2. Потапова Т.В., Лиознов Д.А., Дран А.С., Ермоленко К.Д. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты кампилобактериоза. *Фарматека*. 2017; 5 (13): 40–43.
3. Fullerton KE, Ingram LA, Jones TF, Anderson BJ, McCarthy PV, Hurd S, et al. Sporadic *Campylobacter* infection in infants: a population-based surveillance case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (1): 19–24. doi: 10.1097/01.inf.0000247137.43495.34.
4. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., Ермоленко Е.И., Гостев В.В., Лобзин Ю.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколиты у детей: этиология, лабораторная диагностика (обзор). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21 (1): 92–104.
5. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В. Механизмы формирования постинфекционной патологии у детей-реконвалесцентов ротавирусной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2021; 12 (5): 56–61.
6. Salem AI, El-Taweel HA, Madkour MA, Abd El-Latif NF, Abd-Elrazeq ES. Irritable bowel syndrome in Egyptian patients: Plausible risk factors and association with intestinal protozoa. *Tropical Doctor*. 2019; 49 (3): 184–188. doi: 10.1177/0049475519837112.
7. Schnadower D, Sapien RE, Casper TC, Vance C, Tarr PI, O'Connell KJ, et al. Association between Age, Weight, and Dose and Clinical Response to Probiotics in Children with Acute Gastroenteritis. *The Journal of Nutrition*. 2021; 151 (1): 65–72. doi: 10.1093/jn/nxaa313.
8. Aslan A, Kurugol Z, Cetin H, Karakaşlılar S, Koturoğlu G. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. *Infectious Diseases*. 2015; 47 (5): 332–337. doi: 10.3109/00365548.2014.994186.
9. Mughini-Gras L, Pijnacker R, Coipan C, Mulder AC, Veludo AF, de Rijk S, et al. Sources and transmission routes of campylobacteriosis: A combined analysis of genome and exposure data. *Journal of Infection*. 2021; 82 (2): 216–226. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
10. Khan W, Salam M, Bennish M. C reactive protein and prealbumin as markers of disease activity in shigellosis. *Gut*. 1995; 37 (3): 402–405. doi: 10.1136/gut.37.3.402.
11. Mitakakis TZ, Wolfe R, Sinclair MI, Fairley C, Leder K, Hellard ME. Dietary intake and domestic food preparation and handling as risk factors for gastroenteritis: a case-control study. *Epidemiology and Infection*. 2004; 132 (4): 601–606. doi: 10.1017/s0950268804002365.
12. Francavilla R, Lionetti E, Castellana S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012; 36 (4): 363–369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
13. Papagaroufalos K, Fotiou A, Egli D, Tran LA, Steenhout P. A randomized double blind controlled safety trial evaluating d-lactic acid production in healthy infants Fed a *Lactobacillus reuteri*-containing formula. *Nutrition and Metabolic Insights*. 2014; 7. NMI.S14113. doi: 10.4137/NMI.S14113.
14. Garcia-Migura L, Hendriksen RS, Fraile L, Aarestrup FM. Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: the missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology*. 2014; 170 (1–2): 1–9. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.01.013.
15. Ермоленко К.Д., Болдырева Н.П., Мартенс Э.А., Железова Л.И., Сидоренко С.В., Суворов А.Н., Ермоленко Е.И. Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих лактобациллы и энтерококки, для повышения эффективности терапии кампилобактериоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 186 (2): 88–93.

В.А. Аксёнова<sup>1</sup>, А.В. Гордина<sup>2</sup>, С.А. Стерликов<sup>2</sup>, Д.А. Кучерявая<sup>2</sup>

## КРАТНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ И ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Цель исследования: оценить влияние кратности введения вакцины БЦЖ на характер и структуру клинических форм туберкулеза (ТБ) у детей. Материалы и методы исследования: проведено когортное обсервационное ретроспективное сплошное сравнительное многоцентровое поперечное исследование. Проанализированы данные (учетная форма № 089/у-туб) 3253 детей 7–14 лет с впервые выявленными изменениями в легких специфического генеза, зарегистрированными в 2019–2020 гг. в учреждениях противотуберкулезной службы Российской Федерации. Выделены 2 группы сравнения: 1-я группа (группа наблюдения) – дети, которым проведено двукратное введение вакцины БЦЖ (вакцинация и ревакцинация) (n=184), 2-я группа (группа сравнения) – дети, получившие однократную вакцинацию БЦЖ (n=3358). Для достижения поставленной цели выделено 5 нулевых гипотез, для проверки которых из полученного массива данных сформированы группы с наличием необходимых параметров. Данные проанализированы с использованием однофакторного и многофакторного анализа (с включением вмешивающихся факторов). Результаты: установлено, что ревакцинация БЦЖ не снижает риск ТБ по сравнению с остаточными изменениями после него, не снижает долю генерализованных форм ТБ по сравнению с локализованными формами (OR=2,4, p=0,08). Кратность вакцинации статистически значимо не влияет на частоту бактериовыделения (aOR=1,6, p=0,15) и деструкции легочной ткани (OR=1,1, p=1). Ревакцинация статистически значимо влияет на соотношение первичных и вторичных форм ТБ, снижая вероятность первичных его форм (aOR=0,4, p<0,001). В ходе многофакторного анализа установлено, что на формирование первичного или вторичного ТБ, а также на частоты бактериовыделения в группах сравнения существенное влияние оказывали вмешивающиеся факторы. Заключение: в настоящем исследовании продемонстрировано отсутствие выраженного протективного эффекта повторного введения вакцины БЦЖ на клиническое течение специфического процесса.

**Ключевые слова:** ревакцинация БЦЖ, туберкулез у детей, профилактика туберкулеза.

**Цит.:** В.А. Аксёнова, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая. Кратность вакцинации БЦЖ и отдельные показатели клинической характеристики туберкулеза у детей школьного возраста. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 124–130.

V.A. Aksenova<sup>1</sup>, A.V. Gordina<sup>2</sup>, S.A. Sterlikov<sup>2</sup>, D.A. Kucheryawaya<sup>2</sup>

## FREQUENCY RATE OF BCG VACCINATION AND SELECTED INDICATORS OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS IN SCHOOL-AGE CHILDREN

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, <sup>2</sup>Central Scientific and Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Аксёнова Валентина Александровна – д.м.н., проф., руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний

Адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

Тел.: (916) 143-23-60

v.a.aksenova@mail.ru

Статья поступила 2.08.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Aksenova Valentina Aleksandrovna – D. Sc. Med., Prof., Head, Department of Children and Adolescent Tuberculosis, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases

Address: 4, korp. 2, Dostoevsky ul., Moscow, 127473, Russia

Phone: (916) 143-23-60

v.a.aksenova@mail.ru

Received on Aug. 2, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

**Objective of the study:** to assess the effect of the frequency of administration of the BCG vaccine on the nature and structure of clinical forms of tuberculosis (TB) in children. **Materials and methods of research:** a cohort observational retrospective continuous comparative multicenter cross-sectional study was carried out. The data (registration form № 089/u-tube) of 3253 children of 7–14 years old with newly revealed changes in the lungs of a specific genesis, registered in 2019–2020 in the institutions of the anti-tuberculosis service of the Russian Federation were analyzed. Two comparison groups were identified: group 1 (observation group) – children who received a double injection of BCG vaccine (vaccination and revaccination) (n=184), group 2 (comparison group) – children who received a single BCG vaccination (n=3358). To achieve this goal, 5 null hypotheses were identified for testing which groups are formed from the received data array with the necessary parameters. The data were analyzed using univariate and multivariate analyzes (including confounding factors). **Results:** it was found that BCG revaccination does not reduce the risk of TB compared with residual changes after, it does not reduce the proportion of generalized forms of TB compared with localized forms (OR=2,4, p=0,08). The frequency of vaccination has not a statistically significant effect on the frequency of bacterial excretion (aOR=1,6, p=0,15) and destruction of lung tissue (OR=1,1, p=1). Revaccination has a statistically significant effect on the ratio of primary and secondary forms of TB, reducing the likelihood of its primary forms (aOR=0,4, p<0,001). In the course of multivariate analysis, it was found that the formation of primary or secondary TB, as well as the frequency of bacterial excretion in the comparison groups, was significantly influenced by confounding factors. **Conclusion:** this work has demonstrated the absence of a pronounced protective effect of repeated administration of the BCG vaccine on the clinical course of a specific process.

**Keywords:** BCG revaccination, tuberculosis in children, tuberculosis prevention.

**For citation:** V.A. Aksenova, A.V. Gordina, S.A. Sterlikov, D.A. Kucheryawaya. Frequency rate of BCG vaccination and selected indicators of clinical characteristics of tuberculosis in school-age children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021; 100 (5): 124–130.*

БЦЖ, единственная существующая в настоящее время вакцина против туберкулеза (ТБ), обеспечивает защиту от туберкулезного менингита и диссеминированной формы ТБ у младенцев и детей младшего возраста. Однако она не предотвращает первичное инфицирование или реактивацию латентного ТБ. Несмотря на недостатки, вакцинация БЦЖ в большинстве эндемичных стран рассматривается в качестве жизнеспасающего и важного элемента стандартных мер по борьбе с ТБ [1]. В ходе метаанализа испытаний вакцинации людей БЦЖ выявлены снижение риска ТБ при вакцинации и сильная связь между вакцинацией БЦЖ в раннем возрасте и снижением риска туберкулезного менингита и милиарного ТБ у детей [2, 3].

В зависимости от эпидемиологической ситуации различные страны используют разные календари прививок. В странах с высоким бременем болезни ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию как можно раньше после рождения. В некоторых странах вводятся последующие бустерные дозы БЦЖ. Так, в России ревакцинация БЦЖ обязательна и входит в Национальный календарь профилактических прививок [4, 5]. Тем не менее в мире отношение к данному мероприятию неоднозначное. По данным ВОЗ [1, 6–8], в исследованиях показаны минимальные доказательства или отсутствие каких-либо дополнительных преимуществ повторной вакцинации БЦЖ против ТБ. По результатам исследований, проведенных в Венгрии и Польше, где предполагался позитивный эффект от ревакцинации БЦЖ, установлено существенное влияние на результат ревакцинации БЦЖ вмешивающихся

факторов и ограничений в ходе исследований, таких как отсутствие контрольной группы, малое количество наблюдений, нерандомизированные и несопоставимые группы. Отсутствие дополнительной защиты от ТБ при ревакцинации БЦЖ подтверждено и в систематическом обзоре [9]. Остаются открытыми вопросы о возможном влиянии повторной иммунизации БЦЖ на тяжесть возникающих форм специфического процесса, а также на вероятность развития abortивного (заканчивающегося самоизлечением) течения ТБ.

**Цель исследования:** оценить влияние кратности введения вакцины БЦЖ на характер и структуру клинических форм ТБ у детей.

#### Материалы и методы исследования

Проведено когортное обсервационное ретроспективное сплошное сравнительное многоцентровое поперечное исследование. Участники – дети от 7 до 14 лет с впервые выявленными изменениями в легких специфического генеза, зарегистрированные в 2019–2020 гг. в учреждениях противотуберкулезной службы. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Сбор деперсонализированных данных проводили в специально разработанную на базе ЦНИИОиЗa Google-форму с последующим формированием единой базы пациентов. Протокол сбора данных представлен в табл. 1.

В результате первичной обработки полученных данных, которая включала исключение бракованных записей, для анализа выделено 3542 пациента, соответствующих критериям: выявление заболевания ТБ или остаточных изменений

**Протокол сбора данных детей, заболевших ТБ, и с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями в 2019–2020 гг.**

Субъект РФ	Выбрать из списка	Список субъектов РФ
Региональный номер пациента	По региональному журналу ЦВКК	
Дата рождения ребенка	По региональному журналу ЦВКК	
Дата ЦВКК	По региональному журналу ЦВКК	
Диагноз	По региональному журналу ЦВКК	
Ответы на все дальнейшие вопросы выбираются из истории болезни		
Бактериовыделение	Выбрать из списка	Да, в том числе МЛУ, нет
Деструкция легочной ткани	Выбрать из списка	Да, нет
Контакт с больным ТБ	Выбрать из списка	Выявлен, не выявлен
Метод выявления ТБ при активном выявлении	Выбрать из списка	Скрининг по АТР, реакция Манту с 2 ТЕ, флюорография (КТ)
Организация выявления ТБ	Выбрать из списка	Популяционный скрининг, плановый осмотр групп риска, обращение с жалобами
В какой группе риска наблюдался ребенок	Выбрать из списка	Выраж, контакт, в том числе с МЛУ, остаточные изменения после перенесенного ТБ, положительная или гиперергическая проба (кроме выража), не наблюдался
Результат АТР на момент заболевания	Выбрать из списка	Положительный, отрицательный, сомнительный, не делали пробу
В каком возрасте ребенок первично инфицирован МБТ		
Проведена КТ по результатам иммунодиагностики	Выбрать из списка	Да, нет
Вакцинирован	Выбрать из списка	Да, нет
Ревакцинирован	Выбрать из списка	Да, нет

после перенесенного ТБ, наличие сведений о вакцинации БЦЖ или вакцинации + ревакцинации БЦЖ, регистрация указанных состояний в 2019–2020 гг. Сбор материала проводили в течение I–II квартала 2021 г.

Изучали эффекты вмешательства – ревакцинации БЦЖ, которую проводили детям 7 лет в соответствии с действующим календарем прививок.

В соответствии с целью исследования исключены данные о 143 пациентах, не вакцинированных БЦЖ. Для последующей работы выделены 2 группы сравнения: 1-я группа (группа наблюдения) – дети, которым проведено двукратное введение вакцины БЦЖ (вакцинация и ревакцинация) (n=184); 2-я группа (группа сравнения) – дети, получившие однократную вакцинацию БЦЖ (n=3358). Медиана возраста детей на момент исследования составляла 10,9 года [9,0–12,7]; в 1-й группе – 10,9 года [9,0–12,7], во 2-й группе – 11,8 года [10,4–13,4]. Возрастные различия статистически значимы (p<0,001), в связи с чем возраст детей нуждался во включении в многофакторный анализ. Сведения о гендерном составе групп не собирали. Для достижения поставленной цели выделено пять гипотез, для проверки которых из полученного массива данных сформированы группы с наличием необходимых параметров, приводящих к специфическим

исходам, регистрируемым в форме для опроса.

*Первая гипотеза* – ревакцинация БЦЖ повышает вероятность самопроизвольного излечения ТБ, приводя к формированию остаточных изменений после перенесенного заболевания (тем самым влияя на соотношение между числом детей с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного ТБ и числом детей с активным ТБ). Проанализированы данные детей всей выборки в группах сравнения с выделением исходов: ТБ (любой формы и локализации) либо остаточное изменение после перенесенного ТБ.

*Вторая гипотеза* – ревакцинация БЦЖ влияет на соотношение первичных и вторичных форм ТБ: включены сведения о детях, у которых было возможно дифференцировать в виде исхода первичные и вторичные формы ТБ. В сформированной выборке в соответствии с общепринятыми во фтизиатрии подходами [10, 11] определены первичные формы ТБ: ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), первичный туберкулезный комплекс (ПТК); вторичные формы – очаговый (ОТ), инфильтративный (ИТЛ), туберкулома, кавернозный ТБ и казеозная пневмония (КП).

*Третья гипотеза* – ревакцинация БЦЖ способствует развитию исхода в виде локализован-



ных форм ТБ (локализация поражений ограничена поражением одного органа или системы) по сравнению с генерализованным ТБ (ТБ множественных локализаций, диссеминированный ТБ, в том числе с поражением мозговых оболочек и ЦНС). К локализованным формам поражения в исследовании отнесены ТВГЛУ, ПТК, ОТ, ИТЛ, кавернозный ТБ легких, КП, туберкулома, ТБ глаз, костно-суставной ТБ, ТБ кожи, ТБ почки, туберкулезный отит, ТБ плевры и периферических лимфатических узлов. Исключены сведения о пациентах, у которых невозможно было дифференцировать локализованные и генерализованные формы ТБ.

*Четвертая гипотеза* – ревакцинация БЦЖ предотвращает развитие исхода в виде эпидемически опасной формы ТБ с бактериовыделением: критерием включения в исследование было наличие сведений о бактериовыделении, определяемом методами микроскопии и/или культуральной диагностики.

*Пятая гипотеза* – ревакцинация БЦЖ предотвращает развитие исхода в виде деструктивных форм ТБ у детей с ТБ легких. Критерии включения – наличие сведений о деструкции легочной ткани, выявленной при лучевом обследовании.

Статистическую обработку информации проводили с использованием языка R версии 3.6.2 (R Core Team, 2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка (распределение отличалось от нормального). Deskриптивные статистики в тексте представлены как:  $n$  – размер группы;  $Me [Q1-Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  – первый квартиль (25%),  $Q3$  – третий квартиль (75%). Качественные и категориальные показатели были представлены абсолютными и относительными (%) значениями, расчетом 95% доверительного интервала (95% CI). Рассчитывали отношение шансов (OR), его 95% CI, статистическую значимость различий с использованием точного критерия Фишера. При многофакторном анализе использовали логистическую регрессию с расчетом скорректированного отношения шансов (aOR) и статистической значимости влияния каждого из включенных факторов на результат. Проводили сначала однофакторный, а при выявлении статистически значимого влияния фактора ревакцинации БЦЖ – многофакторный анализ, в котором гипотеза о влиянии ревакцинации БЦЖ подвергалась дополнительной проверке в связи с возможным влиянием вмешивающихся факторов. В работе критическим порогом для  $p$ -значения был выбран стандартный уровень 0,05 [12].

## Результаты

Результаты проверки первой гипотезы о влиянии ревакцинации БЦЖ на самопроизвольное излечение ТБ с формированием остаточных посттуберкулезных изменений приведены в табл. 2.

Отношение шансов самопроизвольного излечения с выявлением остаточных изменений после перенесенного ТБ по сравнению с активным ТБ составило 0,6 (95% CI 0,0–0,8;  $p=0,002$ ). Исходя из этого, было проанализировано влияние вмешивающихся факторов – возраста (старший возраст логически может способствовать увеличению вероятности формирования остаточных изменений после перенесенного ТБ) и способа выявления состояния (остаточные изменения после перенесенного ТБ, как правило, не дают симптомов заболевания и чаще выявляются активно, чем при обращении за медицинской помощью). При расчете aOR установлено, что активное выявление наиболее существенно влияет на обнаружение активных форм ТБ по сравнению с остаточными изменениями после перенесенного ТБ (aOR=0,06; 95% CI 0,03–0,11,  $p<0,001$ ). Риск выявления ТБ увеличивался с возрастом (aOR=1,03; 95% CI 1,00–1,07,  $p=0,04$ ) и увеличивался у детей, ревакцинированных БЦЖ (aOR=1,39; 95% CI 1,02–1,91,  $p=0,04$ ). Выявленная зависимость фактора ревакцинации БЦЖ не соответствовала первоначальной гипотезе о влиянии ревакцинации БЦЖ на формирование преимущественно остаточных изменений после перенесенного ТБ по сравнению с активным ТБ.

Результаты проверки второй гипотезы о том, что ревакцинация БЦЖ влияет на соотношение между первичными и вторичными формами ТБ, приведены в табл. 3.

Установлено статистически значимое влияние факта повторного введения вакцины БЦЖ на соотношение первичных и вторичных форм заболевания. При этом необходимо отметить, что факт ревакцинации статистически значимо связан со снижением вероятности развития первичных форм заболевания (OR=0,3; 95% CI 0,3–0,6,  $p<0,001$ ). В данном случае потребовался дополнительный анализ для исключения влияния вмешивающегося фактора – возраста пациента. Также, поскольку первичные формы ТБ чаще развиваются в короткие сроки после контакта с больным ТБ, мы включили в анализ наличие установленного контакта с больным ТБ. В ходе многофакторного анализа значимое влияние на формирование первичного или вторичного ТБ оказали факторы возраста (aOR=0,66; 95% CI 0,62–0,70,  $p<0,001$ ), наличия контакта с больным ТБ (aOR=0,52; 95% CI 0,41–0,67,  $p<0,001$ ), а также ревакцинации (aOR=0,46; 95% CI 0,28–0,74,  $p<0,001$ ). Таким образом, фактор ревакцинации потенциально может снижать частоту первичных форм ТБ по сравнению с вторичными.

С целью уточнения протективного влияния ревакцинации БЦЖ на генерализацию специфического процесса проанализированы данные 1596 детей (по сравнению с табл. 2 исключены дети, у которых невозможно было отнести выявленные формы ТБ к локализованным или гене-

### Характер впервые выявленных туберкулезных изменений у детей с разной кратностью вакцинации БЦЖ

Статус вакцинации БЦЖ	Впервые выявленные посттуберкулезные изменения		Активный ТБ		Всего
	абс.	% [95% CI]	абс.	% [95% CI]	
Вакцинация + ревакцинация	80	43,5 [36,5–50,7]	104	56,5 [49,3–63,5]	184
Вакцинация	1860	55,4 [53,5–57,1]	1498	44,6 [42,9–46,3]	3358
<b>Всего</b>	<b>1940</b>	<b>54,8 [53,1–56,4]</b>	<b>1602</b>	<b>45,2 [43,6–46,9]</b>	<b>3542</b>

Таблица 3

### Первичный и вторичный ТБ у детей с разной кратностью вакцинации БЦЖ

Статус вакцинации БЦЖ	Первичный ТБ		Вторичный ТБ		Всего
	абс.	% [95% CI]	абс.	% [95% CI]	
Вакцинация + ревакцинация	42	46,7 [36,7–56,9]	48	53,3 [43,1–63,3]	90
Вакцинация	955	65,1 [62,6–67,5]	422	28,2 [26,5–31,1]	1467
<b>Всего</b>	<b>997</b>	<b>64,0 [61,6–66,4]</b>	<b>470</b>	<b>30,2 [28,0–32,5]</b>	<b>1557</b>

Таблица 4

### Частота локализованных и генерализованных форм ТБ у детей с разной кратностью вакцинации БЦЖ

Статус вакцинации БЦЖ	Генерализованный ТБ		Локализованный ТБ		Всего
	абс.	% [95% CI]	абс.	% [95% CI]	
Вакцинация + ревакцинация	5	4,9 [2,1–11,0]	97	95,1 [89,0–97,9]	102
Вакцинация	32	2,1 [1,5–3,0]	1462	97,9 [97,0–98,5]	1494
<b>Всего</b>	<b>36</b>	<b>2,3 [1,6–3,1]</b>	<b>1559</b>	<b>97,7 [96,8–98,3]</b>	<b>1596</b>

Таблица 5

### Наличие бактериовыделения у детей с разной кратностью вакцинации БЦЖ

Статус вакцинации БЦЖ	МБТ (+)		МБТ (–)		Всего
	абс.	% [95% CI]	абс.	% [95% CI]	
Вакцинация + ревакцинация	94	2,8 [2,3–3,4]	3265	97,2 [96,6–97,7]	3359
Вакцинация	12	6,5 [3,8–11,1]	172	93,5 [89,0–96,2]	184
<b>Всего</b>	<b>106</b>	<b>3,0 [2,5–3,6]</b>	<b>3473</b>	<b>97,0 [96,4–97,6]</b>	<b>3543</b>

Таблица 6

### Деструктивный ТБ у детей с разной кратностью вакцинации БЦЖ

Статус вакцинации БЦЖ	CV (+)		CV (–)		Всего
	абс.	% [95% CI]	абс.	% [95% CI]	
Вакцинация + ревакцинация	7	13,5 [6,7–25,3]	45	86,5 [74,7–93,3]	52
Вакцинация	63	14,1 [11,2–17,6]	384	85,9 [82,4–88,8]	447
<b>Всего</b>	<b>70</b>	<b>14,0 [11,3–17,4]</b>	<b>429</b>	<b>86,0 [82,6–88,8]</b>	<b>499</b>

рализованым), из них с генерализованным ТБ было 36 пациентов, с локализованными формами заболевания – 1559 человек (табл. 4).

Формирование генерализованных форм ТБ статистически значимо не зависит от ревакцинации БЦЖ (OR=2,4; 95% CI 0,7–6,3; p=0,08). То есть риск формирования распространенного ТБ выше в группе детей с наличием ревакцинации при уровне значимости p>0,05.

Результаты проверки четвертой гипотезы о том, что ревакцинация БЦЖ предотвращает раз-

витие эпидемически опасных форм ТБ, сопровождаемых бактериовыделением, приведены в табл. 5.

В группе ревакцинированных детей частота бактериовыделения была статистически значимо ниже, чем в группе получивших только вакцинацию БЦЖ (OR=0,4; 95% CI 0,2–0,8, p=0,01). Необходимо было проверить и влияние вмешивающихся факторов, к которым относятся возраст пациента (у взрослых бактериовыделение встречается чаще) и способ выявления

(активное выявление или выявление при обращении за медицинской помощью; при последнем бактериовыделение также регистрируется чаще). При многофакторном анализе показана статистическая значимость для ТБ, сопровождаемого бактериовыделением, возраста ( $aOR=1,28$ ; 95% CI 1,17–1,42,  $p<0,001$ ) и активного выявления ( $aOR=0,09$ ; 95% CI 0,06–0,15,  $p<0,001$ ). Влияние факта наличия или отсутствия ревакцинации ТБ у вакцинированных БЦЖ детей было статистически незначимым ( $aOR=1,63$ ; 95% CI 0,81–3,03;  $p=0,15$ ). Таким образом, отсутствие влияния ревакцинации БЦЖ на предотвращение развития эпидемически опасных форм ТБ у детей не доказано.

Результаты проверки гипотезы о том, что ревакцинация БЦЖ предотвращает развитие деструктивных форм ТБ у детей с вторичными формами ТБ, представлены в табл. 6.

Частота формирования деструкции легочной ткани не зависит от ревакцинации БЦЖ ( $OR=1,1$ ; 95% CI 0,4–2,9,  $p=1$ ).

### Обсуждение

В большинстве исследований основным критерием оценки эффективности повторной вакцинации БЦЖ служит анализ заболеваемости в исследуемой возрастной группе. При оценке эффективности ревакцинации БЦЖ в двойном слепом рандомизированном исследовании в Малави установлено отсутствие пользы от ревакцинации БЦЖ по сравнению с плацебо по развитию подтвержденного заболевания ТБ ( $OR 1,43$ ; 95% CI 0,88–2,35) [13]. В рандомизированном клиническом исследовании БЦЖ-REVAC в Бразилии [14–16] использовали заболеваемость ТБ в качестве основного результата. Показано, что среди детей 7–14 лет, впервые вакцинированных при рождении, а затем ревакцинированных БЦЖ в школьном возрасте, общая эффективность вакцины через 5 лет наблюдения составила 9% (95% CI: 16–29%) и 12% (95% CI: 2–24%) после длительного наблюдения в течение 9 лет.

При оценке влияния ревакцинации на течение эпидемического туберкулезного процесса у детей и подростков старше 14 лет в ходе длительного эксперимента [17], проведенного в Московской области с 1989 по 1996 гг. с охватом 1,2 млн детей, доказано, что отмена повторных прививок у детей до 14 лет не увеличила заболеваемость ТБ в детско-подростковом возрасте, привела к снижению уровня гиперергических реакций на туберкулин в 7 раз и увеличению количества туберкулинотрицательных детей. С другой стороны, в исследовании показано, что многократные ревакцинации против ТБ приводят к гиперсенсibilизации организма. Именно поэтому у части школьников положительные туберкулиновые реакции, по мнению автора, отражали не инфицирование ТБ, а наличие поствакцинальной аллергии после предыдущих иммунизаций.

В исследовании установлено, что среди пациентов 7–14 лет, не получивших БЦЖ-ревакцинацию в 7 лет, преобладают первичные, более благоприятные формы ТБ. Основным эффектом качественно проведенной вакцинации БЦЖ – предупреждение развития осложненных и распространенных форм специфического процесса. В нашем исследовании установлено, что среди тех, которым вакцину вводили дважды, не было различия частоты локализованных и генерализованных форм ТБ. Также не выявлено статистически значимого влияния ревакцинации БЦЖ на развитие деструктивных форм ТБ и частоту бактериовыделения.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, В.М. Жемло и Е.В. Леончик (2015) [18] установили, что у детей 7–14 лет, которым проведена только вакцинация БЦЖ, выше частота первичных форм ТБ ( $\chi^2=0,9$ ,  $p<0,001$ ). У ревакцинированных пациентов преобладают вторичные, с тенденцией к осложненному течению, формы ТБ. Осложненное течение ТБ у детей, ревакцинированных в 7 лет, отмечается чаще, чем среди неревакцинированных лиц ( $\chi^2 2=5,8$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, первая противотуберкулезная ревакцинация не оказывала положительного влияния на клиническое течение ТБ у детей 7–14 лет. У лиц с ревакцинацией БЦЖ регистрировалась склонность к формированию более выраженных специфических процессов.

В исследовании установлено, что наиболее важные факторы в развитии вторичных распространенных форм ТБ, как и форм с бактериовыделением у детей старше 7 лет, – это возраст и наличие контакта с бактериовыделителем. По данным И.Ф. Копыловой и соавт. (2005) [19], отмечено, что высокая заболеваемость ТБ среди подростков и старших школьников обусловлена в значительной степени большим резервуаром туберкулезной инфекции среди взрослых. Важная причина высокой заболеваемости ТБ подростков – неудовлетворительное проведение профилактических противотуберкулезных мероприятий. В большинстве случаев период первичного инфицирования остается невыявленным и не осуществляется химиопрофилактика для предупреждения перехода инфицирования в заболевание.

Учитывая генез развития первичных форм туберкулезного процесса, важно понимать наличие влияния кратности вакцинации на частоту впервые выявленных остаточных изменений органов дыхания. В настоящем исследовании впервые проанализирована зависимость факта повторного введения вакцины БЦЖ с активностью выявленных изменений органов дыхания у детей в возрасте 7–14 лет. Полученные результаты позволили установить отсутствие протективного влияния ревакцинации БЦЖ на частоту впервые выявленных остаточных изменений у детей 7–14 лет.

К ограничениям исследования относятся его ретроспективный характер и ограниченность временного фактора сбора данных: учтены данные детей с впервые выявленными специфическими изменениями, зарегистрированные в 2019–2020 гг. в медицинских организациях, оказывающих помощь по профилю «Фтизиатрия».

### Заключение

Ревакцинация БЦЖ не оказывает влияния на вероятность abortивного (заканчивающегося самоизлечением) течения ТБ, развитие генерализованных, эпидемически опасных или деструктивных форм ТБ у детей 7–14 лет. Исследование не позволяет исключить влияние ревакцинации БЦЖ на снижение соотношения между первичными и вторичными формами ТБ.

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящей работы, демонстрируют отсутствие выраженного протективного эффекта повторного введения вакцины БЦЖ на клиническое течение специфического процесса.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли

свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Aksenova V.A.  0000-0001-8555-6291

Gordina A.V.  0000-0003-2534-6377

Sterlikov S.A.  0000-0001-8173-8055

Kucheryayeva D.A.  0000-0002-5771-3701

### Список литературы

1. Вакцина БЦЖ. Документ по позиции ВОЗ, 2008. URL: [https://www.who.int/immunization/БЦЖ\\_8May2008\\_RU.pdf](https://www.who.int/immunization/БЦЖ_8May2008_RU.pdf) (дата обращения: 19.07.2021).
2. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. The efficacy of БЦЖ vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994; 271: 698–702.
3. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of published literature. *Pediatrics*. 1995; 96: 29–35.
4. Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 № 125н. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. <https://docs.cntd.ru/document/499086215>.
5. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продоус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020: 386. doi: 10.17513/np.438.
6. WHO statement on БЦЖ revaccination for the prevention of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 1995; 73 (6): 805–806.
7. Global Tuberculosis Report 2017: WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva: WHO, 2017: 249.
8. БЦЖ vaccines: WHO position paper. Feb-2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260307> (дата обращения: 19.07.2021).
9. Ahmad NA, Abd Hamid HA, Sahril N, Yusoff MFM, Naidu VM, Aris T. Bacille Calmette-Guerin (БЦЖ) revaccination: is it beneficial for tuberculosis control? *Open Access Scientific Reports*. 2013; 2 (2): 1–6.
10. Перельман М.И., Корякин В.А., Богдельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. 3-е изд. М.: ОФО «Издательство «Медицина», 2004.
11. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». М., 2021. [http://roftb.ru/netcat/files/userfiles/doc/2021/Tuberkulez%20u%20vzroslyh\\_2021.pdf](http://roftb.ru/netcat/files/userfiles/doc/2021/Tuberkulez%20u%20vzroslyh_2021.pdf).
12. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021.
13. Randomised controlled trial of single БЦЖ, repeated БЦЖ, or combined БЦЖ and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet*. 1996; 348 (9019): 17–24. PMID: 8691924.
14. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SCS, et al. Effect of БЦЖ revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the БЦЖ-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1290–1295. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67145-0.
15. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Alvaro A, Cunha SS, et al. Evidence of an effect of БЦЖ revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the БЦЖ-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd. 2011; 29 (31): 4875–4877. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.023>.
16. Barreto ML, Pilger D, Pereira SM, Genser B, Cruz AA, Cunha SS, et al. Causes of variation in БЦЖ vaccine efficacy: Examining evidence from the БЦЖ REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014; 32 (30): 3759–3764. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042>.
17. Аксенова В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее совершенствования: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1993.
18. Жемло В.М., Леончик Е.В. Влияние первой противотуберкулезной ревакцинации на клиническое течение туберкулеза у детей 7–14 лет. Материалы межвузовской III научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука». ГБОУ ВПО Тверской ГМУ МЗ РФ. Тверь, 2015: 105–106.
19. Копылова И.Ф., Лукашева Е.Н., Щавелькина И.И., Пискунова Н.Н. Причины высокой заболеваемости туберкулезом подростков в Кемеровской области. *Медицина в Кузбассе*. 2005; 2: 48–50. <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-vysokoy-zabolevaemosti-tuberkulezom-podrostkov-v-kemerovskoy-oblasti> (дата обращения: 9.07.2021).

А.В. Еремеева<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>2</sup>, Д.А. Кудлай<sup>1</sup>, А.А. Корсунский<sup>3</sup>, Е.В. Галеева<sup>3</sup>**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕННОЙ  
ФЛОРЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ  
И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),<sup>2</sup>НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,<sup>3</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», г. Москва, РФ

Исследование динамически меняющейся антибиотикочувствительности уропатогенных штаммов у детей с пиелонефритом представляет большой научно-практический интерес, поскольку от этого зависят течение и исход болезни и успех излечения. Цель исследования: изучение микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с острым пиелонефритом (ОП) и обострением хронического пиелонефрита (ОХП) для своевременной коррекции эмпирической антибактериальной (АБ) терапии. Материалы и методы исследования: проспективное открытое нерандомизированное контролируемое одноцентровое исследование для изучения микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с ОП и ОХП проведено в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ». Критерии включения: соответствие диагностическим критериям дебюта ОП и ОХП, возраст от 1 года до 14 лет, возможность оценки микробиологического спектра мочи до начала АБ-терапии, определение в посевах мочи штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС – ESBL) и/или карбапенемазы (СР). Результаты: проанализированы 552 результата бактериологических исследований мочи. Бактериурия определялась у 68,3% (n=376) пациентов, из них у 161 (42,8%) диагностирован ОП, у 215 (57,2%) – ОХП. В структуре возбудителей преобладала грамотрицательная флора (53,8–70,8%), среди которой преобладали энтеробактерии (79,5%), доминирующим микроорганизмом была *E. coli* (48%). Грамположительная микрофлора была представлена *Enterococcus faecalis* (35%). Среди энтеробактерий отмечено статистически значимое нарастание ( $p < 0,05$ ) количества продуцентов ESBL и/или СР, а также их ассоциаций – с 8,8% в 2016 г. до 25% в 2019–20 гг. с пиком увеличения до 31% в 2018 г. При изучении резистогрмм отмечено, что *E. coli* сохраняет высокие уровни чувствительности к амоксициллин/клавуланату, однако с 2019 г. регистрируется высокая частота резистентных к цефтриаксону штаммов, а в 2020 г. выросла частота выявления резистентных к цефотаксиму штаммов *E. coli*. Наибольшую и стабильную активность в отношении *E. coli* ESBL показали меропенем и эртапенем. Отмечается тенденция к снижению чувствительности *Kl. pneumoniae* к амоксициллин/клавуланату, фосфомицину и амикацину. Зарегистрированы появление в 2020 г. резистентных к амоксициллин/клавуланату штаммов *Enterococcus faecalis* и тенденция к уменьшению чувствительности к гентамицину при сохранении высокой чувствительности к амикацину. Заключение: полученные результаты указывают на важность мониторинга АБ-чувствительности уропатогенных штаммов с целью повышения эффективности эмпирической терапии и сокращения назначения неактивных антибактериальных препаратов у детей с ОП и ОХП.

**Ключевые слова:** дети, острый пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита, микробиологический состав мочи, уропатогены, антибиотикочувствительность.

**Цит.:** А.В. Еремеева, В.В. Длин, Д.А. Кудлай, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева. Микробиологическая характеристика патогенной флоры у детей с острым и хроническим пиелонефритом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 131–137.

**Контактная информация:**

**Еремеева Алина Владимировна** – к.м.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)  
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Тел.: (916) 670-14-87  
alinaeremeeva@yandex.ru  
Статья поступила 4.08.21  
Принята к печати 24.09.21

**Contact Information:**

**Eremeeva Alina Vladimirovna** – Can. Sc. Med., Assoc. Prof., Department of Pediatrics and Childhood Infectious Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Address: 8, bld. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia  
Phone: (916) 670-14-87  
alinaeremeeva@yandex.ru  
Received on Aug. 4, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

## MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATHOGENIC FLORA IN CHILDREN WITH ACUTE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University,

<sup>2</sup>Y.Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University,

<sup>3</sup>Speransky Children's City Clinical Hospital № 9, Moscow, Russia

The study of dynamically changing antibiotic sensitivity of uropathogenic strains in children with pyelonephritis is of great scientific and practical interest, since the course and outcome of the disease and the success of cure depend on it. Objective of the study: to study the microbial landscape of urine and antimicrobial sensitivity of pathogens in children with acute (AP) and exacerbation of chronic pyelonephritis (CP) for timely correction of empirical antibacterial (AB) therapy. Materials and methods of research: a prospective open non-randomized controlled single-center study to study the microbial landscape of urine and antimicrobial sensitivity of pathogens in children with AP and CP was conducted at the Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9. Inclusion criteria: compliance with the diagnostic criteria for the onset of AP and CP, age from 1 to 14 years, the possibility of assessing the microbiological spectrum of urine before starting AB therapy, determination in urine cultures of strains producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) and/or carbapenemases (CP-CRE). Results: 552 results of urine bacteriological tests were analyzed. Bacteriuria was detected in 68,3% (n=376) patients, of which 161 (42,8%) were diagnosed with AP, 215 (57,2%) with CP. The structure of pathogens was dominated by gram-negative flora (53,8–70,8%), among which enterobacteria prevailed (79,5%), the dominant microorganism was *E. coli* (48%). Gram-positive microflora was represented by *Enterococcus faecalis* (35%). Among enterobacteriaceae, there was a statistically significant increase ( $p < 0,05$ ) in the number of ESBL and/or CP producers, as well as their associations, from 8,8% in 2016 to 25% in 2019–2020 with a peak increase of up to 31% in 2018. A study of resistograms noted that *E. coli* retains high levels of sensitivity to amoxicillin/clavulanate, however, since 2019, a high frequency of ceftriaxone-resistant strains has been recorded, and in 2020, the detection rate of resistant strains has increased to cefotaxime of *E. coli* strains. The highest and most stable activity against *E. coli* ESBL was shown by meropenem and ertapenem. There is a tendency towards a decrease in the sensitivity of *Kl. pneumoniae* to amoxicillin/clavuanate, fosfomycin and amikacin. The emergence in 2020 of strains of *Enterococcus faecalis* resistant to amoxicillin/clavuanate and a tendency to a decrease in sensitivity to gentamicin while maintaining a high sensitivity to amikacin were recorded. Conclusion: the results obtained indicate the importance of monitoring the AB-sensitivity of uropathogenic strains in order to increase the effectiveness of empiric therapy and reduce the prescription of inactive antibacterial drugs in children with AP and CP.

**Keywords:** children, acute pyelonephritis, exacerbation of chronic pyelonephritis, microbiological composition of urine, uropathogens, antibiotic sensitivity.

**For citation:** A.V. Eremeeva, V.V. Dlin, D.A. Kudlay, A.A. Korsunskiy, E.V. Galeeva. Microbiological characteristics of pathogenic flora in children with acute and chronic pyelonephritis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*, 2021; 100 (5): 131–137.

В настоящее время в структуре нефрологической патологии у детей преобладают микробно-воспалительные заболевания (МВЗ) почек и мочевыводящих путей, имеющие различную этиологию [1–3]. Многие десятилетия в этиологической структуре МВЗ почек преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства энтеробактерий: кишечная палочка, клебсиелла, протей [4–6]. Среди них лидирует *Escherichia coli* (*E. coli*), что связано с большим набором факторов ее патогенности и адгезии.

Однако в последние годы отмечается увеличение этиологической значимости других грамотрицательных и грамположительных бактерий [3, 6, 7]. Кроме того, в процессе эволюционного развития бактерии приобретают ряд

новых свойств, в первую очередь направленных на повышение устойчивости к широко применяемым антибактериальным (АБ) препаратам, которые являются важнейшим элементом терапии острого пиелонефрита (ОП) и обострения хронического пиелонефрита (ХП) [1, 8, 9]. Так как антимикробные препараты – единственный класс лекарственных средств, активность которых изменяется во времени и пространстве, для рациональной АБ-терапии необходимы знания не только о болезни и лекарственном препарате, но и постоянно обновляемые сведения по клинической микробиологии [10].

Благодаря пластичности генетического аппарата и способности обмениваться генами бактерии могут приспособиться фактически к любому

лекарственному препарату, будь он веществом биологического происхождения или же синтезирован с нуля в лаборатории. Микробам даже не нужно контактировать с антибиотиками: нужный ген может попасть к ним по цепочке от других бактерий через плазмиды как внутри популяций, видов, так и между различными видами бактерий [11, 12].

Чрезвычайно актуальна проблема эффективности эмпирической АБ-терапии МВЗ почек и мочевыводящих путей. В настоящее время терапию пиелонефрита и инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) до получения результатов микробиологического исследования мочи проводят в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» (2018) [13]. Так, на амбулаторном этапе рекомендуется применение амоксициллина и клавулановой кислоты, цефиксима, цефуроксима, цефтибутена, ко-тримоксазола и фуразидина, а на госпитальном – амоксициллина и клавулановой кислоты, цефтриаксона, цефотаксима и цефазолина. Следовательно,  $\beta$ -лактамы антибиотиков наиболее часто применяют для лечения МВЗ почек и ИМВП. Однако их эффективность в последние годы снижается вследствие возникновения и распространения среди возбудителей устойчивости к ним, наиболее частым механизмом развития которой является продукция бета-лактамаз [14–16].

Бета-лактамазы расширенного спектра – БЛРС (extended spectrum beta-lactamases – ESBL) – это ферменты, которые продуцируются некоторыми видами бактерий, способные гидролизировать пенициллины и цефалоспорины [17]. У пациентов, контаминированных штаммами-продуцентами БЛРС/ESBL, высок риск неэффективности лечения, что особенно важно для госпитальных пациентов. Предшествующее лечение цефалоспоринами 3-го поколения – независимый фактор риска продукции ESBL у энтеробактерий *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae*) [4, 15]. Появление у энтеробактерий карбапенемаз (СР) позволяет им гидролизировать пенициллины и все цефалоспорины, а также развивать устойчивость к карбапенемам и монобактамам [10, 16, 18, 19].

Постоянно обновляются знания о современных особенностях микробного спектра мочи, поэтому определение чувствительности к антибиотикам необходимо для выбора правильной тактики терапии ИМВП и пиелонефрита у детей [4, 16, 20].

Целью исследования стало изучение особенностей микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с ОП и ХП для своевременной коррекции эмпирической антибактериальной терапии.

#### Материалы и методы исследования

Собственные первичные данные этой оригинальной работы были получены в ходе про-

спективного открытого нерандомизированного контролируемого исследования, выполненного в одном центре для изучения микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с ОП и обострением ХП (ОХП). Исследование было проведено в нефрологическом и урологических отделениях ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач – проф., д.м.н. А.А. Корсунский). От родителей/законных представителей всех детей, включенных в исследование, получено информированное согласие на включение детей в программу обследования, обезличенную обработку персональных данных и полученных результатов, а также публикацию материалов.

**Критерии включения:** соответствие диагностическим критериям дебюта ОП или рецидива ХП, возраст от 1 года до 14 лет, возможность оценки микробиологического спектра мочи до начала АБ-терапии.

**Критерии исключения:** применение АБ- или уросептических препаратов на момент включения в исследование, высеив микробных ассоциаций, отказ родителей/законных представителей пациента от участия в исследовании, латентное течение пиелонефрита.

Период включения в исследование: с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2020 г. Расчет необходимого объема выборки не проводили.

Всем детям проведено микробиологическое исследование мочи с определением степени бактериурии, чувствительности к АБ- и антимикробным препаратам. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (European association of urology, EAU) диагностически значимой бактериурией для пациентов с пиелонефритом при культуральном исследовании свободно выпущенной средней порции мочи считали  $>10^3$  КОЕ/мл [21]. Пробы мочи доставляли в лабораторию в течение 1 ч после забора. При невозможности выполнения этого условия мочу хранили в холодильнике в закрытой стерильной посуде не более 24 ч.

Микробиологическое исследование мочи проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Бактериологический анализ мочи» (2014) по стандартной методике согласно Приказу МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АБ-препаратам выполняли методом диско-диффузии в агаре согласно МУК 4.2.1890-04; при получении изолятов энтеробактерий с резистентностью к одному из тестируемых антимикробных препаратов проводили тестирование на выявление ESBL и СР методом «двойных дисков» [22].

Проанализировано 552 результата бактериологических исследований мочи детей от 1 года до 14 лет с ОП и ОХП.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США).

Структура уропатогенов у детей с ОП и ОХП в 2016–2020 гг. (n=376)

Виды микроорганизмов	Частота выделенных культур по годам				
	2016 абс./%	2017 абс./%	2018 абс./%	2019 абс./%	2020 абс./%
<i>Escherichia coli</i>	22/28,2	17/20,5	16/20,2	17/26,1	25/34,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	12/15,4	8/9,6	15/18,9	11/16,9	5/6,9
<i>Enterococcus faecium</i>	10/12,8	15/18,1	4/5,1	3/4,6	3/4,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6/7,7	5/6,0	6/7,6	2/3,1	4/5,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/2,6	3/3,6	2/2,5	3/4,6	2/2,8
<i>Proteus mirabilis</i>	4/5,1	3/3,6	5/6,3	2/3,1	4/5,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/6,4	4/4,8	3/3,8	3/4,6	4/5,5
<i>Pseudomonas putida</i>	5/6,4	6/7,2	2/2,5	–	1/1,4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2/2,6	6/7,2	2/2,5	5/7,7	4/5,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2/2,6	3/3,6	4/5,1	1/1,5	1/1,4
<i>Acinetobacter spp.</i>	3/3,8	4/4,8	4/5,1	1/1,5	2/2,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2/2,6	3/3,6	7/8,8	10/15,4	8/11,1
<i>Escherichia coli ESBL</i>	1/1,3	2/2,4	4/5,1	2/3,1	4/5,5
<i>Klebsiella pneumoniae ESBL</i>	1/1,3	1/1,2	2/2,5	2/3,1	2/2,8
<i>Klebsiella oxytoca ESBL</i>	1/1,3	3/3,6	3/3,8	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae ESBL+CP</i>	–	–	–	1/1,5	3/4,2
<i>Pseudomonas aeruginosa CP</i>	–	–	–	1/1,5	–
Итого грамотрицательная флора	50/64,1	48/57,7	47/59,5	34/53,9	51/70,8
Итого грамположительная флора	28/35,9	35/42,3	32/40,5	30/46,1	21/29,2
Всего образцов мочи	78	83	79	64	72

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3].

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполняли с помощью теста МакНемара, сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, – с помощью Q-критерия Кохрена, апостериорный анализ – с помощью теста МакНемара с поправкой Холма. Для анализа различий между частотными показателями независимых выборок использовали критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Бактериурия в диагностически значимом титре ( $>10^3$  КОЕ/мл) определялась у 68,2% (n=376) пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет (медиана возраста – 6,5 [3,5; 10] года). Из них у 161 (42,8%) ребенка был диагностирован ОП (медиана возраста – 6 [3; 9] лет), у 215 (57,2%) – ОХП (медиана возраста – 7 [4; 10] лет). При оценке общей структуры уропатогенов у детей с ОП и ОХП в течение всего проанализированного периода преобладала грамотрицательная флора – 53,8–70,8% (табл. 1).

Среди грамотрицательной микрофлоры энтеробактерии составили 79,5%, при этом доминирующим микроорганизмом была *E. coli*, на



Рис. 1. Структура грамотрицательной микрофлоры у детей с ОП и ОХП в 2016–2020 гг.

втором месте – *Kl. pneumoniae*, на третьем – *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) (рис. 1).

Грамположительная микрофлора составила 38,8% от общего числа выделенных штаммов и была представлена преимущественно *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus epidermidis* (*Staph. epidermidis*) (рис. 2).

Отдельно было проведено сравнение микрофлоры у пациентов с ОП и ОХП (рис. 3). У детей с ОП статистически значимо выше была частота выделения *E. coli* ( $p=0,002$ ) и *Staph. haemolyticus* ( $p=0,02$ ). Среди детей с ОХП статистически значимо выше была частота выделения *Ps. aeruginosa*, *Ps. putida*, *Proteus mirabilis* и *Acinetobacter spp.* ( $p=0,004$ ,  $p=0,02$  и  $p=0,003$  соответственно).

При динамическом наблюдении среди энтеробактерий отмечено статистически значимое нарастание ( $p=0,02$ ) количества продуцентов



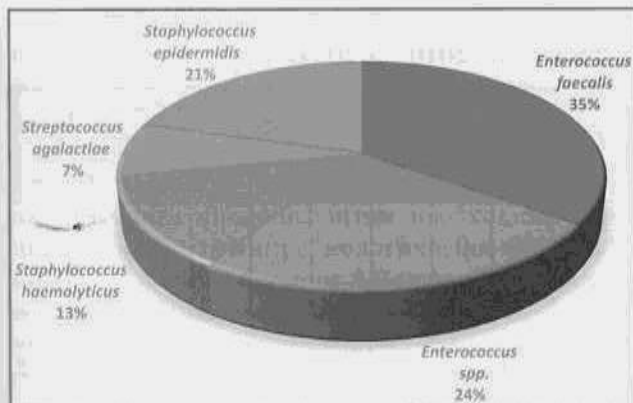


Рис. 2. Структура грамположительной микрофлоры у детей с ОП и ОХП в 2016–2020 гг.

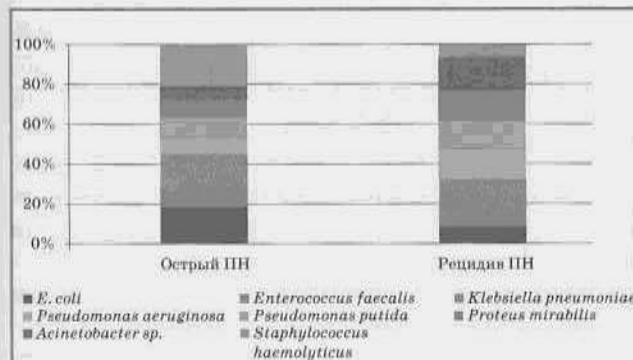


Рис. 3. Структура микрофлоры у детей с ОП и ОХП.



Рис. 4. Частота выявления продуцентов ESBL в сочетании с CR среди энтеробактерий у детей с ОП и ОХП в 2016–2020 гг.

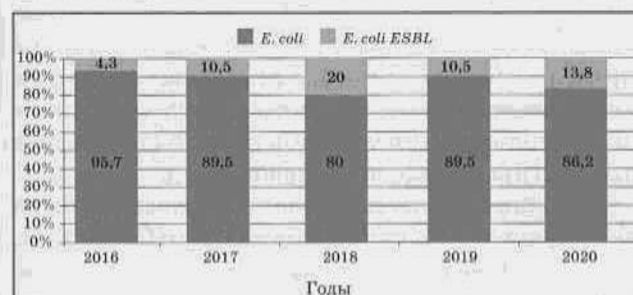


Рис. 5. Частота (%) продуцентов ESBL от общего количества *E. coli* у детей с ОП и ОХП в 2016–2020 гг.

ESBL и продуцентов CR – с 8,1% в 2016 г. до 20% в 2019–2020 гг. с пиком увеличения до 23,6% в 2018 г. (рис. 4).

У детей с ОП и ОХП частота выявления изолятов с ростом *E. coli* имела тенденцию к снижению ( $p=0,04$ ) с 2016 по 2018 гг., в 2019 г. отмечен рост ( $p=0,006$ ) выделения *E. coli*, однако на максимуме снижения (2018 г.) отмечен рост числа продуцентов ESBL (рис. 5).

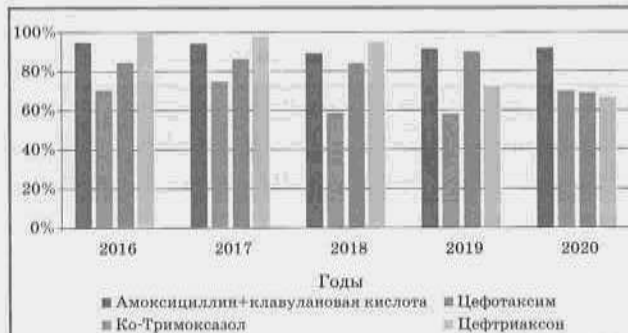


Рис. 6. Чувствительность *E. coli* к АБ-препаратам в 2016–2020 гг. у детей с ОП и ОХП.

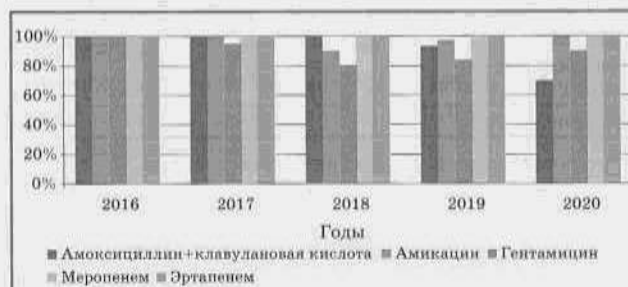


Рис. 7. Чувствительность *E. coli ESBL* к АБ-препаратам в 2016–2020 гг. у детей с ОП и ОХП.

При оценке динамики выявления изолятов с ростом бактерий рода *Klebsiella* в 2018 г. отмечено появление *Kl. pneumoniae*, одновременно продуцирующей как ESBL, так и CR, с увеличением их доли ( $p=0,1$ ) в 2020 г. (см. табл. 1).

Была изучена динамика АБ-резистентности *E. coli* как ведущего возбудителя ОП и ОХП к препаратам, рекомендуемым для эмпирической терапии пиелонефрита.

На протяжении всего изучаемого периода *E. coli* сохраняет высокие уровни чувствительности к амоксициллин/клавуланату. С 2019 г. регистрируется высокая частота штаммов *E. coli*, резистентных к цефтриаксону, а в 2020 г. значительно нарастает частота выявления штаммов *E. coli*, резистентных к цефотаксиму (рис. 6).

Отдельно был изучен профиль АБ-резистентности *E. coli ESBL*. Наибольшую и стабильную активность в отношении *E. coli ESBL* показали меропенем и эртапенем. С 2018 г. отмечается снижение чувствительности к аминогликозидам, а с 2019 г. – к амоксициллин/клавуланату (рис. 7).

*Kl. pneumoniae*, продуцирующая ESBL, показала высокий уровень чувствительности к имипенем/циластатину (95,5%), колистину (95,5%), меропенему (91,3%) и цефоперазон/сульбактаму (85,7%). У 4 пациентов была выделена *Kl. pneumoniae*, продуцирующая одновременно ESBL и CR. Данные штаммы были чувствительны к тигециклину (80%), колистину (71,5%), цефтазидим/авибактаму (66,7%).

Резистогамма наиболее часто высеваемых штаммов в 2019–2020 гг. представлена в табл. 2.

Необходимо отметить, что в последние два года на фоне более активного применения АБ-препаратов из-за распространения новой

Резистограмма возбудителей ОП и ОХП в 2019–2020 гг.

Антибиотики	<i>Klebsiella pneumoniae</i>						<i>Enterococcus faecalis</i>						<i>Enterococcus faecium</i>					
	2019 г., %			2020 г., %			2019 г., %			2020 г., %			2019 г., %			2020 г., %		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амоксициллин + клавулановая кислота	88	0	12	84,6	1,9	13,5	100	0	0	98	0	2	-	-	-	-	-	-
Цефтриаксон	95	0	5	95	0	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефотаксим	93,7	0	6,3	100	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гентамицин	94,8	0	5,2	94,3	0	5,7	85,9	0	14,1	82,1	2,6	15,4	18,2	0	81,8	16,7	0	83,3
Фосфомицин	98,8	0	1,2	96,1	0	3,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Амикацин	83,3	0	16,7	75	0	25	100	0	0	100	0	0	-	-	-	-	-	-
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	-	-	95,6	0	4,4	94,3	0	5,7	0	0	100	4,2	0	95,8
Ванкомицин	-	-	-	-	-	-	100	0	0	97,6	2,4	0	90,9	0	9,1	100	0	0

S – чувствительный, I – умеренно резистентный, R – резистентный.

коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 наметилась тенденция к снижению чувствительности *Kl. pneumoniae* к амоксициллин/клавуланату, фосфомицину и амикацину. В 2020 г. отмечены появление резистентных к амоксициллин/клавуланату штаммов *Enterococcus faecalis* и тенденция к уменьшению чувствительности к гентамицину при сохранении высокой чувствительности к амикацину. В отношении *Enterococcus faecium* важно отметить повышение чувствительности к ванкомицину. Выявлена стабильно высокая (100%) чувствительность всех наиболее часто выделяемых уропатогенов к меропенему.

Таким образом, полученные данные по динамике АБ-резистентности в 2019–2020 гг. подтверждают необходимость регулярного изучения чувствительности штаммов микроорганизмов, вызывающих ОП и ОХП, для оптимизации эмпирической АБ-терапии в условиях стационара.

### Обсуждение

Результаты исследования отличаются от данных, полученных в многоцентровом исследовании «ДАРМИС-2018». Это можно объяснить ограничением выборки пациентов до группы, потребовавшей госпитализации, а также исключением из возрастной когорты пациентов до 1 года и старше 14 лет, исключением из исследования пациентов с МВЗ почек, получивших до забора образца мочи АБ или уросептические препараты либо высевших микробные ассоциации. Нам представляется, что данный подход позволил более оптимально оценить структуру уропатогенов, характерных для ОП и ОХП, и определить стартовую АБ-терапию у данной когорты детей.

С клинической точки зрения важно отметить крайне низкую чувствительность *E. coli* к части АБ-препаратов цефалоспоринового ряда, рекомендованных для эмпирической терапии ОП и ОХП. Также отмечен рост штаммов *Ps. aeruginosae*, *Ps. putida* и *Acinetobacter spp.*, имею-

щих высокий уровень приобретенной резистентности к АБ-препаратам, рекомендованным для эмпирической терапии пиелонефритов у детей.

Изменчивая картина АБ-чувствительности уропатогенных штаммов требует постоянного мониторинга для подбора адекватной АБ-терапии у пациентов с ОП и ОХП. Наиболее значимые изменения по составу и АБ-резистентности произошли в 2019 и 2020 гг., что, вероятно, связано с расширением применения и длительности использования АБ-препаратов у пациентов с подозрением или течением новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Неадекватное применение АБ-препаратов привело к увеличению штаммов *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, продуцирующих ESBL, а также появлению в детской популяции штаммов, продуцирующих одновременно ESBL и CP. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с пиелонефритом, у которых выделены штаммы *E. coli* и/или *Kl. pneumoniae*, выделяющие β-лактамазы расширенного спектра (ESBL), вероятно, с необходимостью указания в диагнозе данной особенности для предупреждения использования у данной когорты пациентов препаратов цефалоспоринового ряда.

Ограничением нашего исследования было включение в него пациентов только с ОП и ОХП, потребовавших стационарного лечения, целенаправленно исключали пациентов с латентным течением хронического вторичного пиелонефрита либо с высевом микробных ассоциаций. Для исключения влияния на определение АБ-чувствительности в исследование не включали пациентов, получавших antimicrobные препараты к моменту набора в исследование.

### Заключение

В ходе исследования выявлены различия спектра уропатогенов у детей с ОП и ОХП. Выявлен значительный рост *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, продуцентов ESBL, среди детей как

в дебюте ОП, так и с рецидивирующим течением пиелонефрита. Показано, что штаммы *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, выделяющие ESBL, были нечувствительны к цефалоспорином, однако сохраняли хорошую чувствительность к амоксициллин/клавуланату. У пациентов с хроническим рецидивирующим пиелонефритом необходимо регулярно проводить микробиологическое исследование мочи с определением АБ-чувствительности, и при выделении штаммов *E. coli* и/или *Kl. pneumoniae*, продуцирующих ESBL, корректировать рекомендации по эмпирической терапии очередного обострения заболевания на основании полученных ранее антибиотикограмм.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость регулярного исследования АБ-чувствительности уропатогенных штаммов с целью повышения эффективности эмпирической терапии и сокращения назначения неактивных АБ-препаратов у детей с острыми и хроническими пиелонефритами.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Eremeeva A.V.  0000-0002-2892-4665

Dlin V.V.  0000-0002-3050-7748

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Korsunskiy A.A.  0000-0002-9087-1656

Galeeva E.V.  0000-0003-1307-3463

## Список литературы

1. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л., ред. 2-е изд. М.: Оверлей, 2017.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* 2010; 7 (12): 653–660. doi: 10.1038/nrurol.2010.190.
3. Schito G, Naber K, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 34: 407–413. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012.
4. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шеевлев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клиническая микробиология.* 2012; 14 (4): 280–302.
5. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 62 (1): 99–107.
6. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 3: 219.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
7. Rafal'skiy V, Pushkar D, Yakovlev S, Epstein O, Putilovskiy M, Tarasov S, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCЕ multicentre surveillance 2017 study. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 21: 188–194. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.008.
8. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007: 247.
9. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология.* 2018; 22 (3): 72–87. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87.
10. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010; 74 (3): 417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
11. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46 (1): 1–11. doi: 10.1128/AAC.46.1.1-11.2002.
12. Мудрак Д.А. Молекулярно-генетические особенности устойчивости к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей нозокомиальных инфекций: Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 2010: 21.
13. Клинические рекомендации РФ «Инфекции мочевыводящих путей у детей». М., 2018: 11–12. <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Infektsiya-mochevyvodyashhih-putej-u-detej-2018.pdf>.
14. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю., Миляева Н.И., Хаперсков А.В. Структура и резистентность ведущих уропатогенов внебольничных инфекций мочевых путей в городе Воронеже за 2013–2014 годы. *Медицинский альманах.* 2017; 4 (49): 63–65.
15. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (3): 969–976. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
16. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 134–146.
17. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18 (4): 657–686. doi: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
18. Вильченко А.В., Чуб О.И. Распространенность БЛРС типов TEM, SHV, CTX-M среди возбудителей хронического пиелонефрита. *Антибиотики и химиотерапия.* 2014; 59 (11-12): 24–26.
19. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2018; 20 (3): 320–328.
20. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. [www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/](http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/) (дата обращения 20.07.2021).
21. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. URL: [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org) (дата обращения 20.07.2021).
22. Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н. и др. Бактериологический анализ мочи. Клинические рекомендации. М., 2014: 33. [http://hemltd.ru/export/sites/HemLtd/news/foto/standart\\_bak\\_analis\\_mochi.pdf](http://hemltd.ru/export/sites/HemLtd/news/foto/standart_bak_analis_mochi.pdf).

Н.В. Матинян<sup>1,2</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЙ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
МЗ РФ, г. Москва, РФ



Злокачественные новообразования системы крови у детей представлены высокоагрессивными вариантами, которые на этапе диагностики и программной химиотерапии могут осложняться развитием жизнеугрожающих состояний. Понимание риска возможных осложнений позволяет эффективно проводить превентивные и лечебные мероприятия, минимизировать неблагоприятные исходы. В статье представлены современные подходы к диагностике и лечению наиболее часто встречающихся жизнеугрожающих состояний в детской онкогематологии: синдрома острого лизиса опухоли, тифлита и нейтропенического энтероколита, синдрома верхней полой вены, синдрома опухолевого сдавления дыхательных путей, острого нарушения сознания, синдрома сдавления спинного мозга, тромбозов, метгемоглобинемии.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования системы крови, дети, жизнеугрожающие состояния, синдром острого лизиса опухоли, тифлит, нейтропенический энтероколит, синдром верхней полой вены, синдром опухолевого сдавления дыхательных путей, острое нарушение сознания, синдром сдавления спинного мозга, тромбозы, метгемоглобинемия, интенсивная терапия.

**Цит.:** Н.В. Матинян, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева. Интенсивная терапия жизнеугрожающих состояний в детской онкогематологии. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 138–144.

N.V. Matinyan<sup>1,2</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

## INTENSIVE CARE OF LIFE-THREATENING CONDITIONS IN PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology with the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Malignant neoplasms of the blood system in children are represented by highly aggressive variants, which at the stage of diagnosis and program chemotherapy can be complicated by the development of life-threatening conditions. Understanding the risk of possible complications allows you to effectively carry out preventive and therapeutic measures, to minimize adverse outcomes. This article presents modern approaches to the diagnosis and treatment of the most common life-threatening conditions in pediatric oncohematology: acute tumor lysis syndrome, typhlitis and neutropenic enterocolitis, superior vena cava syndrome, malignant airway compression syndrome, acute impairment of consciousness, spinal cord compression syndrome, thrombosis, methemoglobinemia.

**Keywords:** malignant neoplasms of the blood system, children, life-threatening conditions, acute tumor lysis syndrome, typhlitis, neutropenic enterocolitis, superior vena cava syndrome, malignant airway compression syndrome, acute impairment of consciousness, spinal cord compression syndrome, thrombosis, methemoglobinemia, intensive care.

**For citation:** N.V. Matinyan, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva. Intensive care of life-threatening conditions in pediatric oncohematology. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 138–144.

### Контактная информация:

Валиев Тимур Теймуразович – д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина  
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24  
Тел.: (499) 324-42-87  
timurvaliev@mail.ru  
Статья поступила 23.06.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Valiev Timur Teimurazovich – D. Med. Sc., Head. Department of Hemoblastosis Chemotherapy, Research Institute of Children Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center  
Address: 24 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia  
Phone: (499) 324-42-87  
timurvaliev@mail.ru  
Received on Jun. 23, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Современные успехи терапии злокачественных новообразований системы крови у детей стали возможны благодаря разработке высокоэффективных риск-адаптированных программ химиотерапии и совершенствованию подходов интенсивной терапии [1, 2]. Опухоли системы крови у детей представлены высокоагрессивными вариантами, клиническая картина которых может манифестировать с жизнеугрожающих состояний, обусловленных большой опухолевой массой и сдавлением расположенных рядом анатомических структур [3, 4]. В этом случае проведение биопсии для установления морфоиммунологической природы опухоли может быть сопряжено с высоким риском тяжелых осложнений. Но даже после верификации диагноза индукционный этап программной терапии может осложниться развитием синдрома острого лизиса опухоли, тифлита, острого тромбоза, проявлениями нейро- и кардиотоксичности. В связи с этим совместное ведение больных детским онкологом/гематологом и реаниматологом – залог успешного лечения.

#### **Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) (синонимы: тумор-лизис синдром, синдром острого распада опухоли)**

Данный симптомокомплекс представляет собой жизнеугрожающее электролитно-метаболическое состояние, возникающее в результате быстрого распада большой массы опухолевых клеток и высвобождения клеточного содержимого.

##### **Этиология и патогенез**

СОЛО может возникнуть спонтанно или на начальном этапе индукционной цитостатической терапии у больных острым лейкозом (ОЛ) (с гиперлейкоцитозом более  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) (с большой опухолевой массой). Спонтанный опухолевый лизис описан в ходе выполнения лапароскопической биопсии у больных лимфомой Беркитта (ЛБ) при повышении давления в брюшной полости [5, 6]. Чаще в клинической практике встречается СОЛО на этапе начала противоопухолевой терапии, когда в результате высокой чувствительности опухоли к лечению происходит стремительный распад клеток.

Лабораторные признаки СОЛО регистрируют у 4,4–53,6% детей со злокачественными опухолями системы крови, тогда как выраженные клинические проявления наблюдаются у 15,9%, из них в 21,4% случаев отмечены летальные исходы [7, 8].

При СОЛО развиваются тяжелые метаболические расстройства, которые возникают из-за разрушения клеточной мембраны опухолевых клеток и поступления в кровоток внутриклеточных электролитов (калия, фосфатов) и продуктов обмена (в частности, гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты) со скоростью, значительно превышающей их плазменный клиренс.

##### **Клиническая картина**

Симптомы СОЛО варьируют и зависят от уровня гиперкалиемии, гиперфосфатемии, кон-

центрации продуктов распада опухоли и степени органной дисфункции:

- кратковременные тонические судороги, сонливость, тошнота, рвота, обусловленные гиперфосфатемией и вторичной гипокальциемией;

- мышечная слабость и парестезии, обусловленные гиперкалиемией;

- «субклинические» аритмии, на ЭКГ отмечаются нарушение сердечного ритма, повышение зубца Т, удлинение комплекса QRS;

- остановка сердечной деятельности вследствие фатальной аритмии;

- острая почечная недостаточность (ОПН), связанная с гиперурикемией (мочекислая или уратная нефропатия) и/или гиперфосфатемией (фосфатная нефропатия). В обоих случаях первично поражаются почечные канальцы. Риск развития ОПН повышен у больных с предшествующим нарушением функции почек, опухолевым поражением почечной паренхимы, применением нефротоксичных препаратов (ванкомицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные препараты), а также при метаболическом ацидозе и дегидратации, которые не скорректированы до начала химиотерапии (ХТ);

- тяжелая дыхательная недостаточность.

##### **Профилактика и лечение**

Основа лечения СОЛО – активная гидратация и коррекция биохимических нарушений растворами 5% глюкозы, 0,9% натрия хлорида (без  $\text{K}^+$ , фосфатов и  $\text{Ca}^{2+}$ ). Общий объем инфузии составляет 3000–5000 мл/м<sup>2</sup>, что позволяет повысить внутрисосудистый объем и клубочковую фильтрацию. Обязателен контроль диуреза (каждые 2–4 ч), при этом основной темп диуреза должен быть  $\geq 100$  мл/м<sup>2</sup>/ч. При «задержке» жидкости более 400 мл/м<sup>2</sup> назначают фуросемид. Петлевые диуретики необходимо использовать для поддержания диуреза (фуросемид 10 мг/кг/сут), но это противопоказано при гиповолемии или обструктивной уропатии. Гиперурикемию диагностируют при уровне мочевой кислоты крови более 476 ммоль/л. Мочевая кислота кристаллизуется в почечных канальцах, вызывая острую обструктивную нефропатию и дисфункцию почек. Активная внутривенная гидратация помогает улучшить ренальную экскрецию.

В связи с повышенной растворимостью в щелочной среде ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты возможно подщелачивание вводимых инфузионных растворов натрия гидрокарбонатом 100–200 ммоль/м<sup>2</sup>/сут. Однако щелочная реакция мочи способствует образованию в канальцах нерастворимой соли (фосфата кальция), поэтому после начала ХТ введение натрия гидрокарбоната следует начинать только при декомпенсированном ацидозе.

Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу и препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. Назначают препарат до начала цитостатической терапии (при возможности за 1–2 дня). Прием аллопуринола следует продолжать и после ХТ вплоть до нормализации

уровня мочевой кислоты и/или редукции опухолевой массы. Режим дозирования аллопуринола следующий: 300–400 мг/м<sup>2</sup>/сут или 10 мг/кг каждые 8 ч (максимум 800 мг/сут). У детей с массой тела менее 10 кг доза аллопуринола составляет 3,3 мг/кг каждые 8 ч.

При уровне мочевой кислоты более 500 мкмоль/л показано введение расбуриказы, которая катализирует ферментативное окисление мочевой кислоты в неактивный и растворимый метаболит аллантаин. Режим введения расбуриказы следующий: 0,2 мг/кг + 0,9% NaCl 50,0 мл внутривенно в течение 30 мин. При необходимости можно повторить внутривенное введение 2 раза. После введения расбуриказы уровень мочевой кислоты снижается достаточно быстро; рекомендуется провести контроль показателей мочевой кислоты через 4 ч. Несмотря на высокую эффективность, при введении расбуриказы описаны редкие (частота составляет менее 1%) анафилактические реакции, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия [7–11].

Консервативное лечение гиперкалиемии заключается в поддержании высокого уровня диуреза, гидратации и коррекции ацидоза. При гиперкалиемии, если уровень сывороточного калия >6,0 ммоль/л, вводят инсулин 0,1 ЕД/кг внутривенно с инфузией 25% раствора глюкозы в дозе 2 мл/кг, или натрия бикарбонат (1–2 экв/кг внутривенно). При аритмии показано внутривенное введение 10% раствора кальция глюконата 100–200 мг/кг.

Коррекцию гипокальциемии (вторичной по отношению к гиперфосфатемии) проводят только при появлении ее симптомов и крайне осторожно. Это связано с высоким риском образования нерастворимого кальция фосфата и кальцификации мягких тканей.

При вторичной гиперфосфатемии (>2,1 ммоль/л) выполняют активную гидратацию. Также показано пероральное применение алюминия гидроксида 50–150 мг/кг каждые 6 ч. При остро развившейся гиперфосфатемии проводят гемодиализ или веновенозную гемодиализацию.

В случае развития гипомагниемии вводят раствор магнезии 0,2–0,8 ммоль/кг/сут.

Эффективная и относительно быстрая коррекция метаболических расстройств возможна при проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ/гемодиализация) с целью элиминации фосфатов и мочевой кислоты. Абсолютные показания к выполнению гемодиализа/гемодиализации: анурия, не поддающиеся консервативному лечению гиперурикемия (уровень мочевой кислоты выше 10 мг/дл), гиперкалиемия (калий сыворотки выше 6,5 ммоль/л), гиперфосфатемия, тяжелая почечная недостаточность. ОПН вследствие уратной нефропатии при этом обратима.

Плазменные биохимические маркеры быстрого цитолиза (калий, фосфаты, кальций, мочевая кислота, креатинин, лактатдегидрогеназа) у пациентов с высоким риском развития СОЛЮ

необходимо исследовать каждые 4–6 ч на протяжении как минимум 2 дней после начала цитостатической терапии [7, 8, 11].

### Тифлит и нейтропенический энтероколит

Тифлит представляет собой воспаление слепой кишки, вызванное бактериальной инвазией на фоне нейтропении, возникающей после ХТ. При вовлечении в патологический процесс других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (при терминальном илеите) более оправданно использовать термин «нейтропенический энтероколит». Встречается у 10% детей с онкогематологическими заболеваниями. Важно отметить, что смертность у этих пациентов составляет от 5 до 20% из-за высокого риска возникновения сепсиса.

#### Этиология и патогенез

Химиопрепараты, используемые в лечении лейкозов и лимфом у детей, оказывают непосредственное токсическое воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, провоцируя развитие воспаления, отека, кровоизлияний и атрофии. Усиливается проницаемость кишечной стенки и на фоне вторичной иммуносупрессии, в результате чего инфекция проникает через стенку кишки. Развиваются септицемия, шок, гипотензия.

Важные факторы, обуславливающие патологические симптомы со стороны ЖКТ, – синдром избыточного бактериального роста, мальабсорбция желчных кислот и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

Не только ХТ, но и лучевая терапия (ЛТ) вызывает повреждения слизистой оболочки, характеризующиеся воспалительными изменениями и некрозом. Активация цитокинов в подслизистом слое обуславливает развитие прогрессирующей ишемии и фиброза, которые, в свою очередь, ухудшают функциональное состояние ЖКТ. Одновременное проведение ХТ и ЛТ на органы брюшной полости потенцирует неблагоприятные эффекты за счет повышения чувствительности здоровых клеток ЖКТ к повреждению при воздействии ЛТ.

Тифлит и нейтропенический энтероколит сопровождаются высоким риском летального исхода в связи с быстрым прогрессированием патологического процесса, развитием ишемии, некроза, кровотечений, перфорации и полиорганной недостаточности.

#### Клиническая картина

Клинические проявления тифлита – лихорадка, абдоминальная боль, тошнота, рвота и диарея. Диагноз ставят на основании клинических признаков, данных компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (отек стенки кишки, пневматоз, свободный газ в брюшной полости). Колоноскопия при подозрении на тифлит/нейтропенический энтероколит противопоказана, так как имеется высокий риск перфорации кишечной стенки.

Бактериемия и сепсис – частые осложнения тифлита. Этиологическими факторами могут быть

синегнойная палочка, стрептококки, стафилококки, энтерококки, клостридиальная анаэробная инфекция, редко грибы (*Candida, Aspergillus*).

#### **Лечение**

Рекомендуются голод (покой кишечника), дезинтоксикационная терапия, полное парентеральное питание, назначение антибиотиков широкого спектра действия (после получения результатов микробиологического исследования – этиотропная антибактериальная терапия), восстановление числа нейтрофилов. Консервативная терапия возможна при ограниченном воспалении в слепой кишке или в терминальном отделе подвздошной кишки.

При перфорации кишечника, персистирующем кровотечении и неэффективности консервативного лечения необходимо выполнить оперативное вмешательство (от 4 до 8% случаев).

#### **Синдром верхней полой вены (СВПВ)**

СВПВ – неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены.

#### **Этиология и патогенез**

В основе развития СВПВ лежат три основных патологических процесса:

- сдавление вены извне;
- прорастание стенки вены злокачественной опухолью;
- тромбоз верхней полой вены.

СВПВ встречается при медиастинальной локализации опухоли (НХЛ – главным образом, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома и Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц и лимфома Ходжкина) и тромбозах (часто связанных с установленным центральным венозным катетером, наследственными тромбофилиями, а также после введения препаратов аспарагиназы).

#### **Клиническая картина**

При СВПВ отмечаются кашель, изменения голоса, диспноэ, ортопноэ, тревога, спутанное сознание, усталость, головная боль, нарушения зрения. Симптомы усиливаются при положении пациента на спине. При осмотре отмечаются отечность и покраснения лица, шеи и верхней конечности, выраженная венозная сеть на грудной стенке, могут быть шумное дыхание и свистящие дистанционные хрипы, отечность конъюнктивы. В тяжелых ситуациях может образоваться плевральный и/или перикардиальный выпот.

#### **Диагностические исследования**

- Рентгенография или КТ органов грудной клетки
- Спирометрия
- Консультации анестезиолога-реаниматолога, хирурга, онколога (определение показаний для КТ-ангиографии, магнитно-резонансной томографии – МРТ, венографии).

#### **Лабораторные исследования**

- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой

– Биохимический анализ крови (калий, натрий, магний, мочевины, мочевая кислота, креатинин, общий белок, альбумин, лактатдегидрогеназа)

- Коагулограмма с D-димером.

#### **Лечение**

- С учетом тяжести состояния в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии
- По показаниям тромболитис (препаратами урокиназы, гепарина)
- Программная ХТ основного заболевания.

#### **Синдром опухолевого сдавления дыхательных путей**

Этот клинический синдром характеризуется нарушением проходимости дыхательных путей в результате частичной обтурации и/или сдавления опухолью на различных уровнях.

Синдром опухолевого сдавления дыхательных путей возможен при локализации опухоли в средостении (лимфомы и внекостномозговые проявления ОЛ) и проявляется приступообразным кашлем, одышкой, стридором, изменением голоса, дисфагией, ортопноэ, болью в области грудной клетки, обмороками, приступами удушья. Симптомы усиливаются в положении больного лежа на спине. Опухоли переднего средостения также вызывают компрессию верхней полой вены, плеврит, перикардит.

#### **Диагностика**

- КТ органов грудной клетки
- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Комплекс диагностических мероприятий, направленных на установление природы опухоли (сывороточный  $\beta$ -хорионический гонадотропин человека ( $\beta$ -ХГЧ)/ $\alpha$ -фетопротеин, биопсия опухолевой ткани, морфоиммунологическое исследование костного мозга)
- Эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ)
- Спирометрия.

Диагностический поиск при синдроме опухолевого сдавления дыхательных путей начинается с КТ органов грудной клетки. Гемодинамическая и/или респираторная декомпенсация может усиливаться в положении лежа на спине, поэтому пациент может не перенести исследование из-за степени ортопноэ. Возможно положение больного на боку без седации, так как введение седативных препаратов усугубляет кардиореспираторные нарушения.

У детей с опухолями переднего средостения отмечен высокий риск жизнеугрожающих осложнений при общей анестезии, включая летальный исход из-за обструкции дыхательных путей и кардиоваскулярного коллапса, который возникает в 15% случаев. Сдавление дыхательных путей во время анестезии приводит к снижению легочного объема, потере мышечного тонуса бронхов (компрессионный синдром). Опухоль может вызвать компрессию сердца, снижение венозного возврата и снижение сердечного выброса.

Крайне высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений имеют пациенты с явлениями дыхательной недостаточности, у которых опухоль занимает более 45% диаметра грудной клетки и/или поперечного сечения трахеи >50%. Если главные бронхи и карина сдавлены опухолью, это абсолютное противопоказание к проведению анестезии.

При выполнении анестезиологического обеспечения для биопсии опухоли переднего средостения в ходе интубации трахеи введение мышечных релаксантов противопоказано ввиду развития компрессионного синдрома, асфиксии. Анестезиолог должен спрогнозировать возможные осложнения во время операции и быть готовым к их предотвращению и купированию.

#### **Лечение**

– Определение варианта опухоли и противоопухолевая терапия

– При наличии противопоказаний к проведению наркоза в связи с большим объемом опухоли, признаками сдавления дыхательных путей по жизненным показаниям назначают дексаметазон 5–10 мг/м<sup>2</sup>/сут, циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup>/сут. Через 3–5 дней с учетом клинического статуса больного выполняют повторную КТ органов грудной клетки; при уменьшении признаков сдавления дыхательных путей определяется возможность проведения наркоза и биопсии опухоли

– Положение больного – с приподнятым головным концом кровати

– При кардиореспираторных осложнениях показано введение кортикостероидов (преднизолон 0,5 мг/кг/сут или дексаметазон 5–10 мг/м<sup>2</sup>/сут). С началом гормональной терапии может манифестировать СОЛО

– Оксигенотерапия; антикоагулянтная терапия

– Центральный венозный катетер (ЦВК) устанавливают в бедренные вены до уменьшения размеров новообразования средостения [12–14].

#### **Тромбозы**

Частота тромбозов, развивающихся во время лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, составляет 5,2%. Факторами риска считаются онкологическое заболевание, наличие ЦВК, коагулопатии, индуцированные ХТ, и/или наследственные протромботические состояния.

Самое распространенное место возникновения тромбоза – венозный сосуд, в который установлен ЦВК, также церебральные венозные синусы.

Риск тромбоза повышен у пациентов с ОЛ, гиперлейкоцитозом на этапе индукции ремиссии с включением глюкокортикостероидов (ГКС), препаратов аспаргиназы. ГКС увеличивают активность факторов VIII, Виллебранда и снижают активность плазминогена и  $\alpha_2$ -плазмина, обладающие фибринолитической активностью.

#### **Клиническая картина**

При тромбозах крупных венозных сосудов (в которые может быть установлен ЦВК) отме-

чаются боль, отечность конечности, синюшность кожных покровов, дисфункция ЦВК. Для тромбоза венозного синуса характерны головная боль, судороги и/или острые неврологические нарушения. Локализация симптомов зависит от расположения и размеров тромба. Если тромб локализован в нижней полой вене, возникает двусторонний отек конечностей. В случае проксимального вовлечения подвздошного сегмента отмечается односторонний отек всей конечности. Выраженность болевого синдрома и расстройств кровообращения в значительной мере определяется степенью вовлечения сосуда и состоянием коллатерального оттока.

#### **Диагностика**

Во всех случаях острого венозного тромбоза обследование необходимо начинать с УЗИ. Скрининговый метод диагностики на сегодняшний день – тест на D-димер. Отрицательный результат исключает венозный тромбоз с вероятностью 95–98% у пациентов с низким риском его возникновения.

Диагностику необходимо проводить в кратчайшие сроки, поскольку от времени установления диагноза, локализации, характера проксимальной части тромба зависит клинический прогноз.

#### **Лечение**

Антикоагулянтная терапия показана всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками активного тромбообразования. Назначают нефракционированные или низкомолекулярные (дальтепарин, надропарин, эноксапарин) гепарины и непрямые (антивитамины-К) антикоагулянты, производные кумарина (варфарин).

Терапию низкомолекулярным или нефракционированным гепарином проводят в течение минимум 3 месяцев и до окончания лечения препаратами аспаргиназы. Терапевтическая доза низкомолекулярного гепарина составляет 1 мг/кг каждые 12 ч с контролем риска кровотечений и активности анти-Ха (0,5–1,0 МЕ/мл) [15].

#### **Синдром сдавления спинного мозга**

Наблюдается при лимфомах, внекостномозговых проявлениях ОЛ, лангерганскоклеточном гистиоцитозе.

#### **Клиническая картина**

Отмечаются боли в спине, слабость, онемение/покалывание, синдром Лермитта (электрическое покалывание, распространяющееся от позвоночника к рукам или ногам после сгибания шеи), дисфункция кишечника или мочевого пузыря. При компрессии в шейном или верхнем грудном отделе спинного мозга возникает вегетативная дисрефлексия с брадикардией и гипотензией, что может быть триггером для запора и переполнения мочевого пузыря.

#### **Диагностика**

МРТ – метод выбора в инструментальной диагностике синдрома сдавления спинного



Таблица

## Клинические проявления МГ в зависимости от уровня метгемоглобина

Содержание MetHb, %	Проявления
0–10	Отсутствуют
10–15	Умеренный цианоз кожи и слизистых оболочек
15–20	Выраженный цианоз кожи и слизистых оболочек, возбуждение, головная боль
20–45	Беспокойство, слабость, оглушенность, тахикардия, одышка при физической нагрузке
45–55	Угнетение сознания, ступор
55–70	Брадикардия, аритмия, судороги, гипотония, кома
>70	Сердечная недостаточность, смерть

мозга. Показана консультация нейрохирурга, невролога.

**Лечение**

Лечение может быть хирургическим, химиотерапевтическим или лучевым в зависимости от основного заболевания, расположения опухоли и клинической картины.

Болюсное введение дексаметазона является терапией первой линии и продолжается до установления диагноза. Начальная доза дексаметазона составляет 0,2–0,4 мг/кг, поддерживающая доза – 0,3 мг/кг/сут в 3–4 приема.

**Острое нарушение сознания**

Это общее название гетерогенной группы расстройств интегральной деятельности головного мозга, выражающихся в нарушении способности адекватно воспринимать, осмысливать и реагировать на окружающую обстановку, ориентироваться в ней, запоминать происходящие события, вступать в речевой контакт, выполнять произвольные целесообразные поведенческие акты.

**Этиология**

Острое нарушение сознания возникает при внутричерепном кровоизлиянии, инфекционном поражении ЦНС (энцефалит, абсцесс мозга), повышении внутричерепного давления, метастатическом поражении ЦНС, лейкоэнцефалопатии.

**Клиническая картина**

Весьма вариабельна, уровень сознания от глубокого оглушения до комы.

**Диагностические исследования**

- КТ головного мозга
- МРТ головного мозга
- Электроэнцефалография
- Проведение спинномозговой пункции (по показаниям)
- Осмотр невролога, нейрохирурга, офтальмолога.

**Лабораторные исследования**

- Анализ кислотно-основного состояния крови

- Общий анализ крови
- Коагулограмма с D-димером
- Биохимический анализ крови (электролиты, трансаминазы, билирубин и его фракции, мочевины, мочевая кислота, креатинин, общий белок, альбумин, глюкоза, С-реактивный белок).

**Лечение**

- Интенсивная терапия в условиях отделения реанимации
- Этиотропная терапия (антибактериальная, противовирусная, противогрибковая)
- Нейропротекторная терапия (по показаниям)
- Оперативное вмешательство (по показаниям) [13, 16].

**Метгемоглобинемия (МГ)**

МГ – патологическое состояние, характеризующееся повышенным содержанием метгемоглобина (окисленного гемоглобина) в крови и тканевой гипоксией. Это крайне редкое осложнение, которое может возникнуть при лечении ифосфамидом (реже циклофосфамидом).

**Этиология и патогенез**

Одна из основных причин образования метгемоглобина (MetHb) в крови до критических значений – действие веществ, обладающих MetHb-образующей функцией (MetHb-образователи): это оксиды азота, органические и неорганические нитро- и аминосоединения, фенолы, хлораты, сульфоны.

**Клиническая картина**

Степень выраженности клинических проявлений МГ определяется глубиной формирующейся гипоксии (гемический тип), которая, в свою очередь, прямо пропорционально коррелирует с концентрацией MetHb в крови (см. таблицу).

Один из первых клинических проявлений МГ – цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, что наблюдается при уровне MetHb в крови 15–20% (1,5 г/дл). Цианотичный оттенок кожи может варьировать до коричневого и распространяться относительно равномерно на все участки кожных покровов. По мере повышения концентрации MetHb в крови происходит токсико-гипоксическое действие на органы и ткани с угнетением деятельности нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

**Диагностика**

- Исследование крови на содержание MetHb
- Общий клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, мочевая кислота, креатинин, трансаминазы, общий белок, альбумин, электролиты)
- ЭКГ-мониторинг, контроль сатурации
- Консультация анестезиолога-реаниматолога.

**Лечение**

При подтверждении диагноза МГ необходимо прекратить введение MetHb-образователей и дальнейшее лечение проводить без препаратов, потенцирующих образование MetHb. При

тяжелой степени МГ показаны кислородотерапия, введение аскорбиновой кислоты, раствора метиленового синего, в ряде случаев – обменная гемотрансфузия [13, 16, 17].

Таким образом, развитие жизнеугрожающих состояний в детской онкогематологии – результат, с одной стороны, опухолевого процесса, а, с другой – противоопухолевого лечения. Понимание того, что ХТ может вызвать критические осложнения в состоянии больного, требует совместного ведения пациентов детским онкологом/гематологом и реаниматологом. Противоопухолевую терапию следует проводить параллельно с интенсивной терапией прогнозируемых и развившихся осложнений. Постоянный мониторинг состояния больного и коллегиальное принятие решений позволят выполнить протокол противоопухолевого лечения и не допустить/скорректировать жизнеугрожающих осложнений.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics LLC* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Matinyan N.V.  0000-0001-7805-5616

Valiev T.T.  0000-0002-1469-2365

Kirgizov K.I.  0000-0002-2945-284X

Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-1783

### Список литературы

- Urban C, Benesch M, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, Gadner H. The influence of maximum supportive care on dose compliance and survival. Single-center analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma treated within 1984-1993. *Klin. Padiatr.* 1997 Jul-Aug; 209 (4): 235-242. doi: 10.1055/s-2008-1043956.
- Jin Kyung Suh, Yi-Jin Gao, Jing-Yan Tang, Shiann-Tarng Jou, Dong-Tsamn Lin, Yoshiyuki Takahashi, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Pediatric Patients with Non-Hodgkin Lymphoma in East Asia. *Cancer Res. Treat.* 2020 Apr; 52 (2): 359-368. doi: 10.4143/crt.2019.219.
- Huang IA, Hsia SH, Wu CT, Jaing TH, Lai SH, Liu YH. Combined chemotherapy and tracheobronchial stenting for life-threatening airway obstruction in a child with endobronchial non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004 Dec; 21 (8): 725-729. doi: 10.1080/08880010490514930.
- Valladares Otero G, Pérez Ferrer A, Gredilla Diaz E, de Vicente Sánchez J. Perioperative respiratory complications in pediatric patients with mediastinal masses: a report of 2 cases. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2006 Dec; 53 (10): 657-660.
- Dhar M, Prakash S, Pandey V, Pai VK. Intraoperative tumor lysis syndrome in a child with Wilms' tumor. *Anesth. Essays. Res.* 2016 Jan-Apr; 10 (1): 145-147. doi: 10.4103/0259-1162.171446.
- Naeije G, Meert AP, Deneft F, Meuleman N, Sculier JP. B-cell lymphoma presenting with renal failure associated with spontaneous tumor lysis syndrome and urinary tract obstruction. *J. BUON.* 2005 Jul-Sep; 10 (3): 397-400.
- Wing Lum Cheung, Kam Lun Hon, Cheuk Man Fung, Alexander Kc Leung. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context.* 2020 Feb 25; 9: 2019-8-2.
- Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2014; 21 (1): 18-26.
- Ibrahim U, Saqib A, Mohammad F, Atallah JP, Odaimi M. Rasburicase-induced methemoglobinemia: The eyes do not see what the mind does not know. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2018 Jun; 24 (4): 309-313.
- Allen KC, Champlain AH, Cotliar JA, Belknap SM, West DP, Mehta J, et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf.* 2015 Feb; 38 (2): 183-187.
- Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, Eaddy MT. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17 (3): 173-178.
- Матинян Н.В., Валиев Т.Т. Анестезиологическое пособие при диагностических и лечебных процедурах в детской онкогематологии. *Medicus.* 2016; 6 (12): 20-25.
- Freedman JL, Rheingold SR, Fisher MJ. Oncologic emergencies. In: Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo P, Poplack D, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016: 967-991.
- Acker SN, Linton J, Tan GM, Garrington TP, Bruny J, Hilden JM, et al. A multidisciplinary approach to the management of anterior mediastinal masses in children. *J. Pediatr. Surg.* 2015; 50 (5): 875-878.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* 2006; 108 (7): 2216-2222.
- Critical Care of the Pediatric Immunocompromised Hematology/Oncology Patient. Christine N. Duncan, Julie-An M, Jennifer A. McArthur, eds. Springer, 2019. <https://www.springer.com/gp/book/9783030013219>.
- Валиев Т.Т., Коркина Ю.С. Ифосфамид/циклофосфамид-индуцированная метгемоглобинемия при лечении гемобластозов у детей. *Современная онкология.* 2020; 22 (4): 139-142.

В.А. Подзолкова<sup>1</sup>, Г.А. Лыскина<sup>1</sup>, Ю.О. Костина<sup>2</sup>, В.А. Серая<sup>2</sup>

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Кафедра детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), <sup>2</sup>Университетская детская клиническая больница Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, РФ



Прогноз артериита Такаясусу (АТ) зависит от своевременной и адекватной терапии, но примерно у половины пациентов заболевание рефрактерно к стандартной терапии или рецидивирует на фоне снижения дозы глюкокортикоидов (ГК). Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении АТ выглядит перспективным, однако опыт их использования при АТ у детей представлен единичными наблюдениями. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность тоцилизумаба (ТЦЗ) в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм АТ у детей. Материалы и методы исследования: в исследование ретроспективно были включены 9 детей, которым ТЦЗ назначали при неэффективности стандартной терапии. До начала терапии ТЦЗ у всех пациентов была диагностирована активная форма заболевания. Медиана длительности терапии ТЦЗ составила 24 мес. Результаты: на фоне терапии ТЦЗ медиана СОЭ уменьшилась с 22 до 5 мм/ч ( $p$  value <0,01), уровня С-реактивного белка с 6 до 0 мг/л ( $p$  value <0,025). Ремиссии достигли все пациенты. Рецидивов заболевания не наблюдалось. Медиана дозы ГК уменьшилась с 0,377 до 0,15 мг/кг/сут по преднизолону, 2 пациентам ГК были полностью отменены. Индекс активности ITAS.A снизился с 3–12 (медиана 7) до 0 у 7 и до 1 еще у 2 пациентов. Переносимость препарата оказалась хорошей. Среди неблагоприятных реакций – один случай отрубевидного лишая и один случай послеоперационной флегмоны шеи и подключичной области справа. Заключение: ТЦЗ показал эффективность и безопасность для индукции и поддержания ремиссии при АТ у детей. Представленные результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения применения ТЦЗ при АТ в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** артериит Такаясусу, рефрактерность, неспецифический аортоартериит, тоцилизумаб, ингибитор ИЛ-6, ингибитор ФНО- $\alpha$ .

**Цит.:** В.А. Подзолкова, Г.А. Лыскина, Ю.О. Костина, В.А. Серая. Опыт использования тоцилизумаба в терапии артериита Такаясусу у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 145–151.

V.A. Podzolkova<sup>1</sup>, G.A. Lyskina<sup>1</sup>, Yu.O. Kostina<sup>2</sup>, V.A. Seraya<sup>2</sup>

## EXPERIENCE OF USING TOCILIZUMAB IN THERAPY OF TAKAYASU ARTERITIS IN CHILDREN

<sup>1</sup>Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), <sup>2</sup>University Children's Clinical Hospital, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Контактная информация:

**Подзолкова Вера Алексеевна** – аспирантка каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)  
**Адрес:** Россия, 119981, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1  
**Тел.:** (916) 128-33-43  
[v.a.podzolkova@gmail.com](mailto:v.a.podzolkova@gmail.com)  
 Статья поступила 16.07.21  
 Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

**Podzolkova Vera Alekseevna** – postgraduate student, Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
**Address:** 19, str. 1, Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119981, Russia  
**Phone:** (916) 128-33-43  
[v.a.podzolkova@gmail.com](mailto:v.a.podzolkova@gmail.com)  
 Received on Jul. 16, 2021  
 Submitted for publication on Sep. 24, 2021

The prognosis of Takayasu arteritis (TA) depends on timely and adequate therapy, but in about half of patients, the disease is refractory to standard therapy or recurs against the background of a decrease in the dose of glucocorticoids (GCs). The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in the treatment of TA looks promising, however, the experience of their use in TA in children is presented by isolated observations. Objective of the study: to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in the treatment of refractory and recurrent forms of TA in children. Materials and methods of research: the study retrospectively included 9 children who were prescribed TCZ when standard therapy was ineffective. Before starting TCZ therapy, all patients were diagnosed with an active form of the disease. The median duration of TCZ therapy was 24 months. Results: against the background of TCZ therapy, the median ESR decreased from 22 to 5 mm/h ( $p$  value  $<0,01$ ), the level of C-reactive protein from 6 to 0 mg/l ( $p$  value  $<0,025$ ). All patients achieved remission. No relapses were observed. The median GCs dose decreased from 0,377 to 0,15 mg/kg/day for prednisolone, 2 patients with GCs were completely canceled. The ITAS.A activity index decreased from 3–12 (median 7) to 0 in 7 and to 1 in 2 more patients. The drug was well tolerated. Adverse reactions included one case of pityriasis versicolor and one case of postoperative phlegmon of the neck and subclavian region on the right. Conclusion: TCZ has shown efficacy and safety for the induction and maintenance of remission in children with TA. The presented results of the study indicate the prospects for further study of the use of TCZ for TA in pediatric practice.

**Keywords:** Takayasu's arteritis, refractoriness, nonspecific aortoarteritis, tocilizumab, IL-6 inhibitor, TNF- $\alpha$  inhibitor.

**For citation:** V.A. Podzolkova, G.A. Lyiskina, Yu.O. Kostina, V.A. Seraya. Experience of using tocilizumab in therapy of Takayasu arteritis in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 145–151.

Артериит Такаясу (АТ), или неспецифический аортоартериит, – системный васкулит, поражающий аорту и ее основные ветви с формированием стенозов и/или аневризм. Классический патологический признак АТ – гранулематозное воспаление адвентиции и меди пораженных артерий, начинающееся с *vasa vasorum* [1]. Изменения в стенках пораженных сосудов приводят к формированию стенозов, окклюзий и аневризм. Симптомы АТ неспецифичны и включают в себя системные проявления – лихорадку, недомогание, потерю массы тела и сосудистые симптомы, связанные непосредственно с воспалением артерий и ишемией органов-мишеней.

В структуре детских васкулитов АТ занимает 3-е место по частоте встречаемости, уступая только IgA-ассоциированному васкулиту и болезни Kawasaki. Несмотря на то что АТ считается болезнью молодых женщин (старше 8 лет девочки болеют в 7–9 раз чаще, чем мальчики), среди детей дошкольного возраста заболевание встречается с одинаковой частотой. По данным литературы, самый ранний дебют АТ зафиксирован в 1,5 мес. жизни.

В течение многих лет первой линией терапии АТ были глюкокортикоиды (ГК) [2]. В последние годы доказаны преимущества комбинированной стартовой терапии АТ с применением ГК в сочетании с болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПП) [3, 4]. Несмотря на новые схемы первой линии терапии, до 30% детей остаются рефрактерными к стандартному лечению или развивают рецидив АТ при снижении дозы ГК. В мировой практике накоплен успешный опыт применения генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) из групп ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ингибиторов рецепторов к интерлейкину (ИЛ)-6 в качестве второй линии терапии АТ.

Несмотря на то что АТ в детском возрасте имеет выраженные особенности течения, ведение пациентов полностью основано на данных, полученных в ходе исследований на взрослой когорте. Опыт применения тоцилизумаба (ТЦЗ) – рекомбинантного гуманизированного антитела к рецептору ИЛ-6 – при АТ у детей старше 6 лет представлен единичными клиническими наблюдениями [5–10]. Учитывая более агрессивное течение АТ у детей, отсутствие клинических исследований в педиатрической практике, назначение ГИБП пациентам с рефрактерным и рецидивирующим течением возможно по жизненным показаниям в соответствии с консенсусом по off-label-use от 2007 г. по решению врачебной комиссии с письменного согласия пациента и/или его законного представителя.

В статье представлен опыт применения ТЦЗ при рефрактерном и рецидивирующем течении АТ у 9 детей в отделении детской ревматологии №1 Университетской детской клинической больницы им. И.М. Сеченова с ноября 2013 г. по январь 2021 г.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ТЦЗ в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм АТ у детей.

#### Материалы и методы исследования

В исследование ретроспективно были включены 9 пациентов, наблюдавшихся в Университетской детской клинической больнице с ноября 2013 г. по январь 2021 г. с достоверным диагнозом АТ и получавших ТЦЗ. Препарат назначали off-label по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии клиники с согласия пациента и/или его законных представителей. Среди пациентов преобладали девочки (6:3), средний возраст дебюта заболевания  $10,29 \pm 4,68$  года. Восемь пациентов – представители европеоидной расы, один мальчик – азиат-

Характеристика пациентов

№	Возраст дебюта, годы; пол	Длительность заболевания, мес.	Длительность заболевания до диагноза, мес.	Первая линия терапии	Другие ГИБП	ITAS.A до ТЦЗ	Длительность терапии ТЦЗ, мес.
1	13, м	79	36	ГК + МТ	–	10	36
2	9, ж	52	24	ГК + МТ	–	3	24
3	4, м	84	42	ГК + МТ	–	10	24
4	4, м	61	4	ГК + МТ	–	3	36
5	15, ж	31	3	ГК + МТ	–	7	24
6	14, ж	57	24	ГК + МТ	–	5	18
7	13, ж	52	24	ГК + МТ	–	11	18
8	10, ж	79	7	ГК + МТ	–	12	12
9	13, ж	43	7	ГК + ЦФ	ЭТА	6	18

ской. У 8 детей был диагностирован АТ 5-го типа (с генерализованным поражением всех отделов аорты и ее ветвей). Один пациент имел 26 тип АТ (поражение дуги аорты и ее ветвей в сочетании с нисходящим отделом грудной аорты) согласно классификации 1994 г., г. Токио.

Среди наиболее частых симптомов в дебюте заболевания отмечались общая слабость (100%), сосудистые шумы при аускультации (100%), артериальная гипертензия (67%), разница в артериальном давлении (АД) на контрлатеральных конечностях (67%) и лихорадка (56%). Наиболее часто в дебюте были поражены подключичные артерии (100%), общие сонные артерии и их ветви (89%), почечные артерии (67%), брюшная (56%) и нисходящая грудная аорта (56%).

Медиана общей продолжительности болезни составила 57 мес. (от 31 до 84 мес.), продолжительности болезни до начала лечения – 24 мес. (от 3 до 42 мес.), длительности заболевания от появления симптомов до начала терапии первым ГИБП – 34 мес. (от 7 до 67 мес.). Медиана продолжительности иммуносупрессивной терапии (ГК, БМПП и/или ГИБП) до назначения ТЦЗ составила 15 мес. (от 4 до 60 мес.). Три ребенка остались рефрактерными к стандартной терапии, у остальных 6 зарегистрирован рецидив АТ на фоне снижения дозы ГК. Медиана общей продолжительности наблюдения пациентов – 36 мес. (от 27 до 72 мес.).

Важно отметить, что ТЦЗ назначали в качестве второй линии терапии при неэффективности первой из расчета 8 мг/кг/мес. В качестве стартовой терапии все пациенты получали преднизолон (в среднем 0,75 мг/кг/сут) в комбинации с БМПП: 8 пациентов получали метотрексат (МТ) (в среднем 12,5 мг/м<sup>2</sup>/нед); одна девочка – циклофосфамид (ЦФ) 800 мг/мес (кумулятивная доза 12 г). У одной пациентки в качестве второй линии терапии была предпринята попытка назначения другого ГИБП – этанерцепта (ЭТА) по 25 мг 2 раза в неделю. На фоне приема ЭТА в течение 4 мес. зафиксированы прогрессирование стенозов по данным УЗИ, нарастание воспалительной активности, в связи с чем пациентка была переключена на ТЦЗ.

Во время терапии ТЦЗ 8 пациентов получали ГК и МТ, одной девочке МТ заменили на микофенолат мофетил (ММФ) (1,5 г/сут) в связи с плохой переносимостью препарата. Медиана продолжительности терапии ТЦЗ на момент сбора данных составила 24 мес. (от 12 до 36 мес.). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У всех пациентов оценивали показатели острофазовых маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов – СОЭ, С-реактивный белок – СРБ) и данные визуализационных методов исследования (цветовое дуплексное сканирование артерий в сочетании с КТ-ангиографией у 7 детей, в сочетании с МРТ – у 2) до начала терапии, на фоне первой линии терапии и во время приема ТЦЗ.

Для оценки активности заболевания использовали критерии NIH [11], которые включают появление или усугубление уже существующих двух и более симптомов: системные реакции (лихорадка, миалгии, артриты и артралгии и др.) при исключении других возможных причин, повышение СОЭ без активной инфекции и других причин, симптомы поражения сосудов (перемежающаяся хромота, в том числе верхних конечностей, ослабление или исчезновение пульсации, сосудистые шумы, боли по ходу сосудов, каротидинии, асимметрия АД на контрлатеральных конечностях), прогрессирование сосудистых изменений по данным визуализационных методов исследования. Всем пациентам определяли модифицированный индекс клинической активности Indian Takayasu Activity Score (ITAS.A), включающий, помимо оценки 6 основных систем органов, еще и данные острофазовых маркеров воспаления, таких как СОЭ и СРБ. Определение рефрактерности, рецидива и ремиссии частично проводили по критериям European League Against Rheumatism (EULAR) 2018 г. [4]. Под рефрактерностью подразумевалось невозможность достижения ремиссии при использовании стандартных схем терапии, под рецидивом заболевания – возобновление активности АТ по критериям NIH, под достижением ремиссии – отсутствие всех клинических признаков и симп-

томов, связанных с активным АТ по критериям NIH, нормализация острофазовых маркеров (СОЭ и СРБ), отсутствие признаков прогрессирующего поражения сосудов по данным визуализационных методов исследования. Стойкую ремиссию фиксировали у пациентов без признаков активности заболевания в течение как минимум 6 месяцев при достижении индивидуальной целевой дозы ГК. Анализ полученных в ходе исследования данных проводили с использованием методов описательной статистики. Все пациенты и/или их родители подписали добровольное информированное согласие на лечение и обследование.

### Результаты

В результате лечения ТЦЗ медиана СОЭ уменьшилась с 22 до 5 мм/ч ( $p < 0,01$ ) (рис. 1), уровня СРБ – с 6 до 0 мг/л ( $p < 0,025$ ), суточной дозы преднизолона – с 0,377 до 0,15 мг/кг/сут. У 2 мальчиков, получавших ТЦЗ на протяжении 24 и 36 мес. соответственно, было принято решение отменить ГК на фоне терапии в связи с выраженной задержкой роста (SDS роста –3,16 и –3,25 соответственно).

До начала лечения ТЦЗ у всех пациентов была констатирована активность заболевания по критериям NIH [11]. Восемь пациентов имели 2 критерия активности по NIH, одна девочка – 3. После терапии ТЦЗ ни у одного ребенка не было признаков активности по NIH. Ремиссии достигли все пациенты в среднем через 4 мес. от начала терапии. Не было отмечено прогрессирования по данным визуализационных методов исследования. Все 9 пациентов достигли стойкой ремиссии заболевания, в том числе двое на фоне отмены ГК (длительность отмены 6 и 8 мес. соответственно).

Медиана значений ITAS.A до начала терапии ТЦЗ составила 7 (от 3 до 12). К моменту сбора данных ITAS.A равен нулю у 7 детей, у 2 детей – единице (рис. 2). У всех больных отсутствовали признаки прогрессирования стенозов или аневризм на фоне терапии ТЦЗ. Объединенные результаты исследования представлены в табл. 2.

Хорошая переносимость отмечена у всех 9 пациентов. Среди неблагоприятных реакций зарегистрирован один случай отрубевидного лишая. У одного пациента через 1,5 нед. после операции подключично-сонного шунтирования развилась флегмона шеи и подключичной области справа, что послужило поводом для переноса введения очередной дозы ТЦЗ. В дальнейшем мальчик продолжил получать ТЦЗ в полной дозе без реакций. Аллергических реакций на препарат зарегистрировано не было.

### Обсуждение

В последние годы спектр противоревматической терапии в арсенале врачей значительно расширился, в том числе и за счет появления новых и перспективных ГИБП. Однако в педиатрической практике выбор препаратов по-прежнему ограничен ввиду недостаточного количества

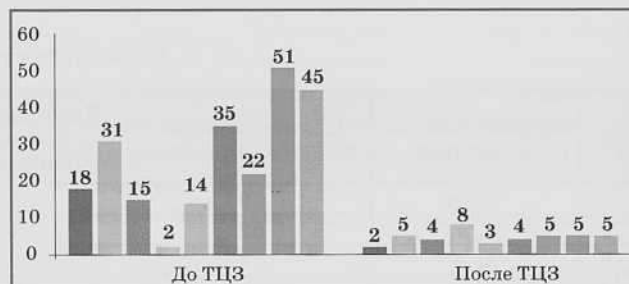


Рис. 1. Динамика СОЭ (мм/ч) пациентов, получавших лечение ТЦЗ.

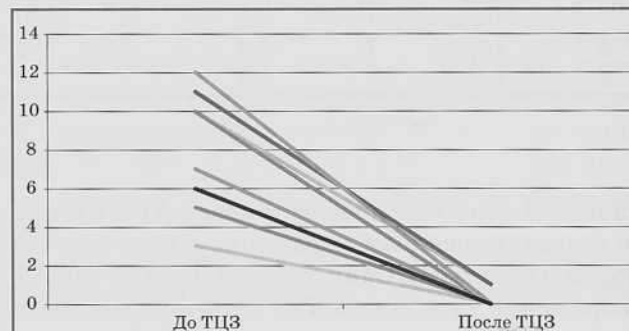


Рис. 2. Динамика индекса ITAS.A у пациентов, получавших ТЦЗ.

исследований их эффективности и безопасности в детской популяции.

Препараты стандартной терапии, в свою очередь, также имеют ограничения. Длительное применение ГК, особенно в высоких (больше 0,4 мг/кг/сут) дозах, приводит к развитию таких побочных реакций, как ожирение, задержка роста и полового развития, остеопороз. В исследовании влияния ГК на физическое развитие детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом О.А. Жданова показала, что длительный (не менее 6 мес.) прием ГК связан с развитием избыточной массы тела и ожирения, в то время как у пациентов, не использовавших ГК в течение 6 мес., зафиксированы нормальные значения массы тела [12]. Также в ходе исследования была установлена тенденция к уменьшению значений длины тела (роста) у детей в периоды приема максимальных доз ГК. БМПП, такие как ЦФ и МТ, применяются в комбинации с ГК в качестве стартовой терапии, однако они обладают известными побочными реакциями [13, 14]. Несмотря на вышеуказанные ограничения в применении первой линии терапии АТ, примерно у 30% детей не удается добиться стойкой ремиссии, что обосновывает необходимость изучения новых подходов к терапии.

Доказана важная роль в развитии АТ таких цитокинов, как фактор ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [15, 16]. ФНО- $\alpha$  – один из ключевых медиаторов, участвующих в развитии гранулематозного воспаления. У пациентов с АТ отмечается как повышенный уровень сывороточного ФНО- $\alpha$ , так и избыточная его экспрессия в пораженных участках сосудистой стенки при гистологическом исследовании [17, 18]. Среди препаратов, относящихся к ингибиторам ФНО- $\alpha$ , у детей в настоящее время возможно применение off-label

Результаты лечения пациентов, получавших ТЦЗ

Показатели	До ТЦЗ: медиана (мин–макс)	После ТЦЗ: медиана (мин–макс)
Критерии NIH, кол-во критериев	2 (2–3)	0 (0–0)
ITAS.A, кол-во баллов	7 (3–12)	0 (0–1)
СОЭ, мм/ч	22 (2–51)	5 (2–8)
СРБ, мг/л	6 (0–51)	0 (0–1)
ГК по преднизолону, мг/кг/сут	0,377 (0,2–0,5)	0,15 (0–0,2)

ЭТА и адалимумаба (АДА). Их профиль безопасности в педиатрической популяции хорошо изучен при ювенильном идиопатическом артрите, а эффективность при АТ показана в нескольких исследованиях [17, 19]. Принцип работы ЭТА и АДА различаются. АДА представляет из себя человеческий рекомбинантный иммуноглобулин (IgG1) к ФНО- $\alpha$ , который предотвращает связывание ФНО- $\alpha$  с рецептором на поверхности клеток. ЭТА – это гибридная молекула, состоящая из рецептора к ФНО- $\alpha$  и Fc-фрагмента IgG1, которая связывается с ФНО- $\alpha$  в крови и тем самым не дает цитокину связываться с клеточным рецептором. В исследовании E.H. Giannini и соавт. была показана безопасность ЭТА у детей при полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите в ходе 3-летнего наблюдения почти 600 пациентов [20].

В нашей клинике ранее проводилось исследование эффективности и безопасности применения инфликсимаба (ИНФ) – химерного моноклонального антитела к ФНО- $\alpha$  у детей с АТ. ИНФ применяли у 5 детей при неэффективности стандартной терапии в комбинации с МТ. На фоне терапии хорошего эффекта удалось достичь у 4 пациентов из 5: лабораторные показатели нормализовались через 3 месяца от начала приема ИНФ, по данным визуализационных методов исследования не отмечено прогрессирования существующих и появление новых изменений артериальной стенки [3]. Возможность использования ИНФ у пациентов младше 17 лет исследуют до сих пор [21, 22].

Помимо ФНО- $\alpha$ , в патогенезе АТ участвует еще множество цитокинов, что обуславливает рефрактерность некоторых пациентов к отдельным ГИБП. Так, помимо ФНО- $\alpha$ , важную роль в развитии воспаления в сосудистой стенке играет ИЛ-12, который способствует дифференцировке Т-клеток в направлении клеток Th1, продуцирующих интерферон  $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) [23]. Сохранение активности ИЛ-12 может быть причиной рефрактерного течения АТ на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . S.J. Saug и соавт. описали клинический случай успешного применения устекинумаба (УСТ) – моноклонального антитела к ИЛ-12 и ИЛ-23 – у пациентки с рефрактерным течением АТ к нескольким ГИБП, в том числе ТЦЗ [24].

В отличие от ИЛ-12 повышенная экспрессия ИЛ-6 связана с развитием системных воспалительных реакций. Этот плейотропный цитокин играет роль в дифференцировке Т- и В-клеток, генерации Т-хелперов-17, пролиферации фибро-

бластов и продукции печенью белков острой фазы, таких как СРБ [15, 16]. У пациентов с АТ отмечена высокая экспрессия ИЛ-6, а его уровень в сыворотке крови хорошо коррелирует с активностью заболевания [15, 25]. Клинический ответ и стероид-сберегающий эффект лечения у пациентов с АТ, получавших ТЦЗ, были продемонстрированы в клинических исследованиях среди взрослых пациентов, в том числе плацебо-контролируемых [26–30].

В настоящее время ТЦЗ (Актемра) зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита и гигантоклеточного артериита у взрослых и полиартикулярного и системного ювенильного идиопатического артрита у детей. Опыт применения ТЦЗ у детей при АТ в отечественной литературе отсутствует, а в зарубежных источниках представлен единичными клиническими наблюдениями [5–10].

Учитывая необходимость смены терапии у детей с рефрактерным и рецидивирующим течением АТ, мы приняли решение о попытке использования ТЦЗ ввиду его хорошего профиля безопасности у пациентов старше 2 лет и данных эффективности при АТ у взрослых [31, 32].

Для оценки активности заболевания в ходе исследования до начала терапии и на фоне лечения ТЦЗ применялись критерии активности АТ по NIH [11]. В последних рекомендациях EULAR от 2018 г. предложены новые критерии оценки активности заболевания, которые включают в себя типичные признаки АТ (общевоспалительный синдром, перемежающаяся хромота, в том числе верхних конечностей, миалгии, артралгии, артриты, инсульты, инфаркты и др.) в сочетании с хотя бы одним из следующих симптомов: текущие воспалительные изменения в сосудах по данным визуализационных методов исследования или биопсии, ишемические осложнения, связанные с АТ, стойкое повышение островоспалительных маркеров при исключении других причин [4]. В нашем исследовании мы опирались на критерии NIH в связи с их четкой формулировкой и низкой вероятностью ложной трактовки результатов.

В последнее время для оценки активности АТ используется еще индекс клинической активности ITAS2010 и его модификации, такие как ITAS.A. При использовании стандартной шкалы активности ITAS2010 оцениваются исключительно клинические проявления, в то время как в модифицированном варианте ITAS.A учитываются еще и значения СОЭ и СРБ. Нам представилось

более рациональным использовать именно последний индекс, так как он содержит и клинические, и лабораторные критерии оценки активности.

В ходе нашего исследования впервые наблюдали 9 детей с АТ на терапии ТЦЗ в одном центре. У 8 пациентов ТЦЗ был первым ГИБП, назначенным при неэффективности стандартной терапии. Все 9 пациентов ответили на терапию с достижением стойкой ремиссии (ремиссия >6 мес.), в том числе и на фоне отмены ГК у 2 мальчиков. За все время наблюдения не отмечено ни одного случая рецидива, индекс ITAS.A снизился до нуля у 7 пациентов, еще у 2 – до 1. Значения СОЭ и СРБ снизились до нормальных значений у всех наблюдаемых детей, признаков активности васкулита по данным визуализационных методов исследования не отмечалось. Отмена ГК у 2 мальчиков была обусловлена выраженной задержкой роста (SDS роста –3,16 и –3,25 соответственно), причиной которой, в том числе, мог быть длительный прием ГК (49 и 36 мес. соответственно). В течение 6 и 8 мес. соответственно после прекращения приема ГК у этих пациентов не отмечалось признаков рецидива заболевания, а скорость роста за это время составила 3 и 4 см соответственно.

Переносимость терапии ТЦЗ у наших пациентов была в целом хорошей на протяжении всего лечения, аллергических реакций не отмечено. У одного пациента развилась флегмона шеи и подключичной области справа через 1,5 нед. после проведения операции подключично-сонного шунтирования, из-за чего терапия ТЦЗ была прервана до разрешения инфекционного процесса. В дальнейшем мальчик получал ТЦЗ без побочных реакций с хорошим эффектом. Все 9 пациентов в настоящее время продолжают лечение ТЦЗ.

## Заключение

Представленные результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможности применения ГИБП у детей с рефрактерным и рецидивирующим течением АТ на стандартной терапии. ТЦЗ в ходе нашего исследования показал себя эффективным и безопасным для индукции и поддержания ремиссии. Накопление опыта и новых исследований применения ТЦЗ у детей с АТ позволят более широко использовать данный препарат.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Podzolkova V.A.  0000-0002-0701-5956

Lyskina G.A.  0000-0003-0987-2887

Kostina Yu.O.  0000-0002-6389-5177

Seraya V.A.  0000-0001-9186-0126

## Список литературы

1. Лыскина Г.А., Костина Ю.О. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита у детей (обзор). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017; 3: 183–186.
2. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. Heart. 2018; 104: 558–565.
3. Лыскина Г.А., Костина Ю.О. Современные аспекты лечения неспецифического аортоартериита (артериита Такаyasу): анализ эффективности вариантов базисной терапии у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (3): 86–93. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-86-93.
4. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgeriet F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann. Rheum. Dis. 2020 Jan; 79 (1): 19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270110.
5. Asano T, Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Furuya MY, Matsuoka N, et al. Effectiveness of Tocilizumab in juvenile patients with refractory Takayasu arteritis: Two case reports. Medicine. 2020; 99: 4(e18890).
6. Bravo Mancheno B, Perin F, Guez Vazquez Del Rey Mdel M, Garcia Sanchez A, Alcazar Romero PP. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis. Pediatrics. 2012; 130: e1720–e1724.
7. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. Int. J. Rheum. Dis. 2013; 16: 754–761.
8. Canas CA, Canas F, Izquierdo JH, Echeverri AF, Mejia M, Bonilla-Abadia F, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian

- patients with Takayasu arteritis. J. Clin. Rheumatol. 2014; 20: 125–129.
9. Loricera J, Blanco R, Castaneda S, Humbria A, Ortego-Centeno N, Narvaez J, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and systematic review. Clin. Exp. Rheumatol. 2014; 32 (3) (Suppl. 82): S79–89.
10. Batu ED, Sönmez HE, Hazirolan T, Özaltın F, Bilginer Y, Özen S. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and literature review of the literature. Semin. Arthritis Rheum. 2017 Feb; 46 (4): 529–535. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.012. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27515155.
11. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. Ann. Intern. Med. 1994 Jun 1; 120 (11): 919–929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-19940610-00004. PMID: 7909656.
12. Жданова О.А. Глюкокортикостероидная терапия и физическое развитие детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 291–296.
13. Fraiser LH, Kanehal S, Kehrler JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. Drugs. 1991 Nov; 42 (5): 781–795. doi: 10.2165/00003495-199142050-00005. PMID: 1723374.
14. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. Eur. J. Med. Chem. 2018 Oct 5; 158: 502–516. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30243154.
15. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoff G, Amou



ra Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun. Rev.* 2011; 11: 61–67.

16. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 545–548.

17. Novikov PI, Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32: 182–183.

18. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul; 50 (7): 2296–2304. doi: 10.1002/art.20300. PMID: 15248230.

19. Новиков П.И., Смитиенко И.О., Соколова М.В., Моисеев С.В. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (3): 333–338. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-333-338>.

20. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep; 60 (9): 2794–2804. doi: 10.1002/art.24777. PMID: 19714630.

21. Miura M, Kobayashi T, Igarashi T, Hamada H, Iwata N, Sasaki Y, et al. Real-world Safety and Effectiveness of Infliximab in Pediatric Patients With Acute Kawasaki Disease: A Postmarketing Surveillance in Japan (SAKURA Study). *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020 Jan; 39 (1): 41–47. doi: 10.1097/INF.0000000000002503. PMID: 31815838.

22. Tajiri H, Arai K, Kagimoto S, Kunisaki R, Hida N, Sato N, et al. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. *BMC Pediatr.* 2019 Oct 13; 19 (1): 351. doi: 10.1186/s12887-019-1739-5. PMID: 31607268; PMCID: PMC6790239.

23. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1; 57 (5): 784–790. doi: 10.1093/rheumatology/kex333. PMID: 28968895.

24. Saur SJ, Horger M, Henes J. Successful treatment with the IL12/IL23 antagonist ustekinumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2021 Jan 20; 5 (1): rkaa082. doi: 10.1093/rap/rkaa082. PMID: 33604503; PMCID: PMC7878844.

25. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006; 2: 619–626.

26. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Bozzolo E, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Anti-cytokine treatment for Takayasu arteritis: state of the art. *Intractable Rare Dis. Res.* 2014; 3: 29–33.

27. Campochiaro C, Tomelleri A, Sartorelli S, Cavalli G, De Luca G, Baldissera E, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with Takayasu arteritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020 Jun; 50 (3): 509–514. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.005. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32088012.

28. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1197–1200.

29. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int. Heart. J.* 2013; 54: 405–411.

30. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Werme-linger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade: a case series. *Swiss Med. Wkly.* 2011; 141: w13156.

31. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1; 59 (9): 2427–2434. doi: 10.1093/rheumatology/kez630.

32. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al.; PRINTO; PRCSSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012 Dec 20; 367 (25): 2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2015 Feb 26; 372 (9): 887. PMID: 23252525.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-151-159

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-151-159>

И.Б. Комарова

## АНТИАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕТСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ,  
г. Москва, РФ



Артериальный ишемический инсульт (АИИ) у детей – потенциально инвалидизирующее заболевание с накопительной частотой рецидивов в течение первого года 12–16%, что обуславливает необходимость вторичной профилактики заболевания. Чаще всего, как у взрослых, так и в педиатрической клинической практике, для этого используется ацетилсалициловая кислота, значительно реже – клопидогрел. Однако обоснованность применения антиагре-

### Контактная информация:

Комарова Ирина Борисовна – д.м.н., проф.  
каф. неврологии детского возраста Российской  
медицинской академии непрерывного  
профессионального образования  
Адрес: Россия, 125993, г. Москва,  
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
Тел.: (495) 680-05-99  
childneuro@yandex.ru

Статья поступила 1.07.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Komarova Irina Borisovna – D. Sc. Med., Assoc.  
Prof., Department of Pediatric Neurology, Russian  
Medical Academy of Continuous Professional  
Education  
Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaya ul., Moscow,  
125993, Russia  
Phone: (495) 680-05-99  
childneuro@yandex.ru

Received on Jul. 1, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

гантов у детей, перенесших ишемический инсульт, до сих пор дискутабельна, что связано с невысоким уровнем доказательных исследований и малочисленностью публикаций. В статье проанализированы и обобщены данные о возможностях и ограничениях использования антиагрегантов для вторичной профилактики детского АИИ.

**Ключевые слова:** артериальный ишемический инсульт, дети, антиагреганты, лечение, профилактика.

**Цит.:** И.Б. Комарова. Антиагреганты в лечении и вторичной профилактике детского артериального ишемического инсульта: состояние проблемы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 151–159.

I.B. Komarova

## ANTIPLATELET AGENTS IN THE TREATMENT AND SECONDARY PREVENTION OF PEDIATRIC ARTERIAL ISCHEMIC STROKE: THE STATE OF THE PROBLEM

Russian Medical Academy Of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Arterial ischemic stroke (AIS) in children is a potentially disabling disease with cumulative rates of relapse in the first year of 12–16%, necessitating secondary prevention of the disease. Both in adults and in pediatric clinical practice, acetylsalicylic acid is most commonly used, much less often – clopidogrel. However, the validity of the use of antiplatelet agents in children with ischemic stroke is still controversial, due to the low level of evidence-based studies and the paucity of publications. The article analyzes and summarizes data on the possibilities and limitations of the use of antiplatelet agents for secondary prevention of AIS in children.

**Keywords:** arterial ischemic stroke, children, antiplatelet agents, treatment, prevention.

**For citation:** I.B. Komarova. Antiplatelet agents in the treatment and secondary prevention of pediatric arterial ischemic stroke: the state of the problem. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 151–159.

По данным зарубежных исследований, заболеваемость артериальным ишемическим инсультом (АИИ) в детском возрасте варьирует от 1 до 7,9 случая на 100 000 детей в год [1–9]. В Российской Федерации информация, касающаяся детского АИИ, ограничена. Согласно данным В.П. Зыкова и соавт. (2005) заболеваемость АИИ составляет 0,79 случая на 100 000 детей в год [10]. Несмотря на редкость, АИИ в детском возрасте – потенциально инвалидизирующее заболевание с относительно высокой частотой рецидивов. По данным исследования Н.Д. Fullertone и соавт. (2016), накопительная частота (НЧ) повторных инсультов в течение года соответствует 12% (95% ДИ 8,5–15%). Максимальное значение этого показателя (21%) отмечено для АИИ, вызванного церебральной артериопатией, минимальное (4,5%) – для идиопатического типа заболевания [11]. По результатам исследования И.Б. Комаровой (2019) НЧ рецидивов АИИ в течение года составляет 16% [12]. У взрослых НЧ повторных ишемических инсультов существенно ниже – 5% в течение года [13]. Учитывая столь высокую вероятность рецидивов АИИ, необходимость лечения и вторичной профилактики заболевания представляется очевидной. В большей части случаев вторичная профилактика ишемического инсульта у детей, так же, как и у взрослых, проводится препаратами, влияющими на агрегацию тром-

боцитов [14–18]. Среди антиагрегантов, применяемых в педиатрической практике, клиницисты обычно отдают предпочтение ацетилсалициловой кислоте (АСК), реже используют производное тиенопиридина клопидогрел [19, 20]. Несмотря на частое использование антиагрегантов в лечении АИИ у детей, эффективность и безопасность их, а также применимость «взрослых» рекомендаций в детской неврологической практике до настоящего времени не вполне понятны. Это связано прежде всего с редкостью и мультифакториальностью заболевания, что, в свою очередь, делает крайне сложной организацию соответствующего исследования. Цель настоящего обзора – анализ имеющихся данных о возможностях и ограничениях использования АСК и клопидогрела для лечения и вторичной профилактики АИИ у детей.

### Ацетилсалициловая кислота

АСК – наиболее часто назначаемый антитромбоцитарный препарат в мире [21], однако данные, обосновывающие его использование, значительно варьируют в зависимости от возраста и конкретного заболевания. Как известно, механизм действия АСК связан с необратимым ацетилированием циклооксигеназы (ЦОГ) тромбоцитов, что приводит к уменьшению синтеза эндопериксисей – индукторов тромбоксана А<sub>2</sub>, который способствует агрегации тромбоцитов.

Установлено, что тромбоциты конститутивно продуцируют лишь первый тип циклооксигеназы (ЦОГ-1), в то время как индуцибельный второй тип циклооксигеназы (ЦОГ-2) функционально активен лишь в определенных ситуациях (главным образом при воспалении). ЦОГ-2 синтезируется во вновь образованных тромбоцитах, моноцитах и эндотелиальных клетках [22]. Блокирование агрегации тромбоцитов АСК обусловлено в основном воздействием на ЦОГ-1. Тромбоциты, будучи безъядерными клетками, не способны компенсировать недостаток ЦОГ-1 за счет ее ресинтеза. Этим объясняется факт необратимого ингибирования агрегации тромбоцитов препаратом с 20-минутным периодом полувыведения при однократном приеме в день на протяжении 7–10 дней (срок жизни тромбоцитов). В ситуациях быстрого обновления тромбоцитов, парадоксальной их гиперактивации при остром и хроническом воспалении, диабете и метаболическом синдроме антиагрегационный эффект АСК может оказаться недостаточным даже при повышении дозы [23–25]. Известно, что после перорального приема АСК максимальная концентрация препарата в кровотоке определяется через 1 ч (для кишечнорастворимых форм – через 2 ч). Доза АСК, необходимая для получения антиагрегационного эффекта, составляет 0,5–1 мг/кг/сут независимо от возраста [26, 27].

Самый частый побочный эффект АСК – кровотечение. Частота его у детей варьирует от 2 до 33%, наиболее высокая доля геморрагических событий отмечена для пациентов с центральным венозным катетером и дренажами в грудной клетке после кардиохирургического вмешательства [28]. Другой серьезный побочный эффект АСК у детей – синдром Рея (СР). Это нарушение митохондриального метаболизма, вызывающее тяжелую и потенциально фатальную жировую дегенерацию печени и энцефалопатию. СР описан у пациентов, принимавших АСК при гриппоподобных заболеваниях и ветряной оспе в качестве жаропонижающего препарата. В связи с регистрацией случаев СР у детей примерно с 1970-х годов АСК стали использовать существенно реже. Кроме того, во избежание СР появилась рекомендация прекращать лечение во время гриппа и ветряной оспы [29, 30]. В России АСК не разрешена детям до 15 лет для применения в качестве жаропонижающего средства при лихорадке на фоне вирусных заболеваний [31]. Касательно безопасности АСК при использовании в качестве препарата вторичной профилактики инсульта в дозе 2–5 мг/кг/сут имеется относительно обнадеживающая публикация: в нерандомизированном наблюдательном исследовании R. Strater и соавт. (2001) на протяжении 36 мес. лечения не было никаких значимых осложнений [32].

Как было отмечено выше, АСК – наиболее часто назначаемый препарат для профилактики тромбозов. По данным S. Darteyre и соавт.,

70% врачей, вовлеченных в процесс лечения АИИ у детей, отдают предпочтение АСК. Чаще всего (94% врачей) такой выбор делают неврологи общего профиля, которые работают и со взрослыми, и с детьми, реже (53% врачей) – детские неврологи и педиатры [19]. Возможно, это связано с тем, что у взрослых вторичная профилактика инсульта антиагрегационными препаратами, в частности АСК, является давно устоявшейся и повсеместно распространенной практикой. Эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была установлена в 65 исследованиях, проведенных за последние 25 лет: прием АСК снижает суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 23% [33]. Исходя из этого, представляется вполне целесообразным перенос опыта ведения взрослых пациентов на педиатрическую практику. Вместе с тем доля врачей педиатрического профиля, назначающих АСК, существенно меньше. Вероятно, имеет значение информированность педиатров о риске СР и связанном с ним возрастном ограничении АСК. Возможно также, что детские неврологи и педиатры более склонны следовать регламентирующим документам, которые предписывают выбор АСК для вторичной профилактики лишь в определенных ситуациях.

К настоящему времени опубликовано шесть согласительных документов разных экспертных сообществ – Royal College of Physicians (RCP) of London, 2004; American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), 2008, 2019; American College of Chest Physicians (ACCP), 2012; Australian Childhood Stroke Advisory Committee (ACSAC), 2017; Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), 2017, в которых представлена тактика использования АСК у детей с АИИ [14–18, 34]. В табл. 1 приведена краткая сравнительная информация, обозначенная в этих документах и касающаяся дозировки препарата, продолжительности терапии и категории пациентов, подлежащих лечению АСК. Как видно, рекомендуемая доза различается от документа к документу, но не должна превышать 5 мг/кг/сут. Вариации этого показателя могут зависеть от времени, прошедшего с дебюта АИИ, как обозначается в английских рекомендациях: в первые дни вводят насыщающую дозу 5 мг/кг/сут, затем ее уменьшают [14, 17]. В консенсусах АНА/АСА (2008, 2019) уменьшение дозы до 1–3 мг/кг осуществляется при наличии побочных эффектов, но не зависит от срока инсульта [15, 18]. Продолжительность лечения обозначена в американских документах (АНА/АСА 2008, 2019; ACCP, 2012) и составляет от 2 до 5 лет [15, 18, 34]. В раннем английском консенсусе длительность терапии не обсуждалась, в консенсусе RCPCH от 2017 г. точные сроки не указываются, их рекомендуется устанавливать индивидуально в зависимости от выяв-

ленных факторов риска [14, 17]. Что касается категорий пациентов, у которых следует отдать предпочтение АСК, то они также различаются. В целом, по-видимому, основным показанием для АСК служит тромботический механизм АИИ. Чаще всего он бывает при церебральной артериопатии, если только она не ассоциирована с серповидно-клеточной анемией (СКА) и не является результатом расслоения сосудистой стенки. Напротив, при всех вариантах инсульта с эмболическим механизмом целесообразно воздержаться от АСК и выбрать антикоагулянты. Однако доказательная база для таких рекомендаций неубедительна. К сожалению, поиск нами проспективных рандомизированных контролируемых исследований в известных базах (Ovid, MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials), где описывались бы итоги изучения эффективности и безопасности АСК при инсульте у детей, не дал никаких результатов. Приведенные выше консенсусные рекомендации сформированы на основании экстраполяции соответствующих рекомендаций для взрослых больных и отдельных сообщений о случаях/сериях случаев.

### Клопидогрел

Клопидогрел, производное тиенопиридина, представляет собой пролекарство и становится активным только в организме. После всасывания в кишечнике около 85% принятого препарата инактивируется эстеразами плазмы, оставшаяся часть подвергается трансформации. Она осуществляется в два этапа и происходит в печени при помощи системы цитохрома P450. В результате образуется активный метаболит 2-оксаклопидогрел, который конкурентно и необратимо связывается с пуриновыми рецепторами P2Y<sub>12</sub> вместо аденозиндифосфата (АДФ). Это приводит к подавлению АДФ-зависимой экспрессии гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, что нарушает связывание с ними фибриногена и блокирует завершающий этап агрегации тромбоцитов [35]. Ответ на клопидогрел, как и на АСК, может снижаться в ситуациях повышенной активации тромбоцитов, что имеет место при воспалении, диабете и метаболическом синдроме. В отличие от АСК эффект клопидогрела зависит еще и от системы P450, включающей несколько ферментов. Все ферменты данной системы, в свою очередь, имеют генетические варианты, снижающие или повышающие их активность [36].

Доза клопидогрела, назначаемая взрослым больным для профилактики тромботических событий, составляет обычно 75 мг/сут (в среднем – 1 мг/кг/сут). Установлено, что ежедневный прием препарата в такой дозе через 37 дней приводит к достаточному подавлению активности тромбоцитов (примерно на 40–60%) [37]. Оптимальное дозирование клопидогрела в детском возрасте пока дискутабельно. Этому

вопросу было посвящено несколько работ, наиболее значимо проспективное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (2008). Здесь было показано, что клопидогрел в дозе 0,2 мг/кг/сут у детей в возрасте от 0 до 24 мес. достигает уровня ингибирования тромбоцитов, аналогичного таковому у взрослых, принимающих 75 мг в сутки [38]. Доза препарата, назначаемая детям старше 2 лет, по данным литературы (описания серий случаев), варьирует от 0,2 до 9 мг/кг/сут [20, 39–41]. Однако в недавней работе G.C. Mondelo и соавт. (2019) было показано, что 0,2 мг/кг/сут клопидогрела все же достаточно для получения клинического эффекта у больных от 1 мес. до 8 лет, необходимости в более высокой дозе нет. Правда, в данном исследовании, включившем 11 пациентов с тяжелой кардиологической патологией и высоким риском тромбообразования, клопидогрел использовали в дополнение к АСК (кроме одного пациента) [42].

Опыт использования клопидогрела у взрослых, перенесших инсульт, ограничивается в основном крупным исследованием Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (1996), в котором препарат оказался сопоставим по исходам с АСК [43]. Включение в данное исследование допускалось при сроках инсульта больше 1 нед. Именно такой срок возможно назначения препарата после АИИ обозначен в действующей инструкции. Опыт более раннего применения клопидогрела ограничен. Показания для клопидогрела у детей с АИИ, по-видимому, такие же, как и для АСК. Однако в РФ препарат разрешен только у больных старше 18 лет [44]. Опыт использования клопидогрела при инсульте в детском возрасте минимален, не имеет отражения в экспертных рекомендациях и описан в единственной работе [20]. В исследовании T. Soman и соавт. (2006) были включены 17 пациентов 1,5–17 лет, перенесших АИИ и ранее находившихся на терапии АСК. У 8 из них АСК была заменена на клопидогрел, у 9 клопидогрел был добавлен к АСК. Причинами введения клопидогрела в терапию были либо недостаточная эффективность АСК (повторные инсульты или транзиторные ишемические атаки), наблюдавшаяся у 13 больных, либо побочные реакции на АСК (гастроинтестинальный дискомфорт, учащение приступов бронхиальной астмы). Доза клопидогрела варьировала от 0,5 до 2,4 мг/кг/сут, авторы не описывают аргументацию для такой варибельности дозирования. Период наблюдения за больными составил от 4 мес. до 3 лет. За это время у 2 пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, развились геморрагические осложнения (субдуральная гематома), в связи с чем лечение было прекращено. Еще 2 пациента, также лечившиеся АСК и клопидогрелом, самостоятельно прервали прием последнего в связи с жалобами у одного

## Экспертные рекомендации по использованию АСК при детском АИИ

Экспертный документ	Категория пациентов	Дозировка	Продолжительность лечения
RCP (2004)	Больные АИИ >1 мес., кроме пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и пациентов с СКА	5 мг/кг/сут (max 300 мг) в остром периоде, 1–3 мг/кг/сут по прошествии острого периода	Не обсуждается
AHA/ASA (2008)	Больные АИИ >1 мес. жизни, кроме пациентов с СКА, гиперкоагуляционными состояниями и повторными тромбоэмболиями	3–5 мг/кг/сут, уменьшить до 1–3 мг/кг/сут при наличии побочных эффектов	3–5 лет, пролонгация лечения по индивидуальным показаниям
ACCP (2012)	Больные АИИ, кроме пациентов с тромбоэмболией и диссекцией артерий на шее	1–5 мг/кг/сут	2 года
ACSAC (2017)	Отсылка к документу ACCP (2012)		
RCPCH (2017)	Больные АИИ >1 мес., кроме пациентов с СКА и пациентов, получающих антикоагулянты (например, при наличии кардиального источника эмболии)	5 мг/кг/сут (max 300 мг) с первого дня инсульта, если нет противопоказаний; уменьшить дозу до 1 мг/кг/сут (max 75 мг) через 14 дней	Продолжительность индивидуальна и зависит от выявленных факторов риска
AHA/ASA (2019)	Отсылка к документу 2008 г.	Отсылка к документу 2008 г.	Не менее 2 лет

на головную боль, у другого на онемение руки. Остальные пациенты (n=13) не имели ни тромботических эпизодов, ни побочных эффектов терапии. Анализируя результаты, авторы заключают, что клопидогрел как самостоятельно, так и в комбинации с АСК можно рассматривать для вторичной профилактики АИИ, но монотерапия клопидогрелом безопаснее двойной антитромбоцитарной терапии [20].

#### Возможность персонализированного подхода к антитромботической терапии у больных, перенесших АИИ

Известно, что на фоне стандартной терапии АСК или клопидогрелом сохраняется относительно высокий риск рецидива заболевания [11]. По результатам ранних работ, опубликованных до 2007 г., НЧ повторных инсультов в течение года составляла 15% [45, 46]. Известно, что в данных небольших когортных исследований как минимум половина больных не получала никакой антитромботической терапии. В 2016 г. были опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke, проводившегося с 2010 по 2014 гг. 87% пациентов получали антитромботическую терапию в соответствии с рекомендациями экспертного консенсуса AHA/ASA (2008). НЧ рецидивов за год была равна 12% [11]. Таким образом, абсолютное снижение частоты повторных инсультов на фоне высокого охвата больных вторичной профилактикой составило 3%. С одной стороны, это довольно значимый эффект, свидетельствующий о необходимости проводить вторичную профилактику. С другой стороны, неизвестен точный вклад антиагрегантов в данный показатель. Кроме того, непонятно, следует ли считать снижение риска рецидивов, равное 3%, достаточным и максимально возмож-

ным. Теоретически контроль терапии может осуществляться при помощи лабораторных методик. При этом чувствительность к антитромбоцитарным препаратам и, соответственно, результаты лабораторного тестирования могут значительно варьировать. Ранее используемый термин «резистентность» к антиагрегантам в настоящее время не применяется. Это связано с тем, что исходное состояние тромбоцитов неизвестно и, соответственно, степень влияния лекарственного препарата на агрегацию определить невозможно [47]. Вместо термина «резистентность» используют термин «остаточная реактивность тромбоцитов» (ОРТ). Последний отражает повышенный относительно известного референсного диапазона уровень активности тромбоцитов, определяемый после приема антиагрегантного препарата. Однако референсные значения для каждого лабораторного метода свои, а ОРТ у одного и того же пациента может варьировать от теста к тесту. Тем не менее с практической точки зрения при выявлении повышенной ОРТ обсуждается возможность ее коррекции за счет изменения терапии. К настоящему времени известны результаты клинических исследований, изучавших модификацию антиагрегантной терапии по результатам измерения активности тромбоцитов методом VerifyNow исключительно у взрослых больных с сердечно-сосудистой патологией [48–51]. В целом данные указанных исследований свидетельствуют о нецелесообразности изменения антиагрегационной терапии у взрослых в зависимости от результатов лабораторного тестирования.

В педиатрической практике имеется опыт использования оптической трансмиссионной агрегометрии, агрегометрии цельной крови, анализа функции тромбоцитов PFA-100, VerifyNow, тромбоэластограммы, определения тромбоксана В2 в сыворотке и 11-дегидротромбоксана В2 в

моче. Каждая из методик имеет и достоинства, и существенные ограничения, а целесообразность ни одной из них при АИИ у детей не изучалась [28].

Есть основания считать, что не все повторные инсульты связаны с неэффективностью антиагрегантов в отношении ингибирования функции тромбоцитов, что обусловлено многофакторностью детского инсульта. Патогенез некоторых типов заболевания обусловлен в значительной степени не активацией тромбоцитарного звена гемостаза, а другими факторами. Так, максимальная частота рецидивов отмечена для вариантов заболевания, вызванных церебральной артериопатией, которые в соответствии с классификацией Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation (CASCADE) [52] могут быть отнесены к типам CASCADE 2 и CASCADE 3 [53, 54]. В свою очередь, у большинства больных CASCADE 2 и CASCADE 3 инсульт ассоциирован с воспалительным процессом того или иного геноза [12, 52, 55]. Логично, что в этих условиях может оказаться полезным совмещение антиромботической и иммуномодулирующей терапии, на что указывается в ряде работ [56–59]. Можно также предполагать, что при некоторых вариантах инсульта патогенетический субстрат для антиромботической терапии существует очень непродолжительное время. В частности, описан АИИ, ассоциированный с минерализующей лентикюлостриарной ангиопатией и легкой черепно-мозговой травмой [60, 61]. Этот вариант заболевания развивается по тромботическому механизму за счет тромбообразования *in situ* в мелких лентикюлостриарных артериях, подвергшихся травматизации. Соответственно, поскольку здесь отсутствует тромбоз, формально подходящей группой препаратов являются антиагреганты. Но повреждение сосудистой стенки при данном типе инсульта имеет четкие временные ограничения, связанные с травмой, вне травмы в минерализованных лентикюлостриарных сосудах кровотока не нарушен [62], а повторные инсульты случаются только при аналогичной легкой травме независимо от наличия или отсутствия антиромботической терапии [61]. Если нет других обстоятельств, требующих назначения антиагрегантов, так ли необходимы здесь эти препараты? Таким образом, очевидно, что при поиске оптимальных подходов к вторичной профилактике АИИ у детей целесообразно учитывать патогенетический вариант заболевания.

Обсуждая эффективность антиагрегантов при лечении тромботических состояний, следует коснуться понятия низкого биологического ответа (БО) на антиромботитарные средства. С одной стороны, признано, что определения БО не существует [36]. С другой стороны, констатируется, что распространенность его значительная и составляет 5–65%, а это указывает на потенциальную значимость [63]. БО зависит от ряда факторов: генетических полиморфизмов,

активности альтернативных путей активации тромбоцитов, наличия метаболического синдрома, курения, хронической почечной недостаточности, лекарственных взаимодействий, сниженной биодоступности. Применительно к детскому возрасту наиболее значимыми, пожалуй, следует считать генетические факторы и активность альтернативных путей активации тромбоцитов.

Генетические нарушения, потенциально модифицирующие действие АСК, – одна из наиболее распространенных причин низкого БО на данный препарат; популяционная частота их достигает 30% [64]. В частности, однонуклеотидные замены в гене *ЦОГ-1* могут приводить к изменению активного центра данного фермента и блокированию его ацетилирования. Ряд полиморфизмов гена *ЦОГ-2* обеспечивает экспрессию изоформ фермента, нечувствительных к АСК. Кроме этого, описаны полиморфизмы, снижающие ответ на данный препарат и кодирующие гликопротеины, ответственные за активацию и адгезию тромбоцитов, рецептор тромбосана А2, фактор фон Виллебранда, пуриновые рецепторы P2RY1 и P2RY12. Еще одна группа генетических факторов низкого БО на АСК связана с микроРНК, которые участвуют в посттранскрипционной трансляции и деградации матричной РНК, ответственной за синтез рецепторов тромбоцитов, вовлеченных в ответ на АСК. Генетические полиморфизмы, определяющие измененный ответ на клопидогрел, скорее всего, более многочисленны, поскольку процесс биотрансформации этого антиагреганта сложный и многоступенчатый. Считается, что наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы гена *CYP2C19*, кодирующего одноименный фермент. В частности, однонуклеотидные полиморфизмы *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* приводят к синтезу изофермента с низкой активностью и уменьшению антиагрегантных свойств клопидогрела. Напротив, полиморфизм *CYP2C19\*17* ассоциирован с высокой ферментативной активностью и, соответственно, с повышенным риском кровотечений. Также описаны полиморфизмы генов, связанных с низкой абсорбцией клопидогрела из желудочно-кишечного тракта (*ABCB1*) [36, 65].

Другим фактором, обуславливающим измененный БО на антиагреганты, является существование альтернативных путей активации тромбоцитов, инициирующихся в определенных условиях. Одно из таких условий – воспалительный процесс. Цитокины, синтезирующиеся при воспалении, индуцируют активацию *ЦОГ-2*, что приводит к синтезу тромбосана А2. Во время воспаления усилен выброс катехоламинов, которые способствуют и синтезу тромбоцитов, и их непосредственной активации. Альтернативные пути не могут быть в достаточной степени заблокированы ни АСК, ни клопидогрелом [36, 66–68]. Между тем есть основания считать, что эти пути при детском АИИ имеют большое значение, поскольку значительная часть случаев

заболевания ассоциирована с воспалительным процессом того или иного генеза [12].

### Заключение

Таким образом, использование антиагрегантов для лечения острейшего/острого периода и вторичной профилактики АИИ у детей, по всей видимости, целесообразно. Приоритетный антиагрегант – АСК. Ее назначают при отсутствии кардиоэмболии, артериальной диссекции и СКА. Насыщающая доза АСК, назначаемая на период около 2 нед. после дебюта инсульта, составляет 3–5 мг/кг/сут. Далее доза должна быть снижена до 1 мг/кг/сут. Ориентировочная продолжительность лечения – 2 года. Альтернативой АСК служит клопидогрел. Дозирование препарата изучали для детей от 1 мес. до 8 лет, оптимальной можно считать дозу 0,2 мг/кг/сут.

Вместе с тем, по-видимому, следование международным консенсусным документам, имеющих слабую доказательную базу, не должно быть механистическим. Важен персонализированный подход к терапии детского АИИ с учетом патогенетического типа заболевания. Целесообразен учет мнений разных специалистов, вовлеченных в процесс лечения конкретно-

го пациента. Крайне актуальной представляется организация исследования эффективности и безопасности антиагрегантов у детей, перенесших инсульт.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Komarova I.B.  0000-0003-0338-3767

### Список литературы

1. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (11): 1343–1348.
2. Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Capone Mori A, et al.; Swiss Societies of Paediatric Neurology and Neonatology. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a populationbased study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics.* 2005; 36: 90–97.
3. Simma B, Martin G, Müller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. *Pediatr. Neurol.* 2007; 37: 121–126.
4. Christerson S, Strömberg B. Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 1641–1649.
5. Yock-Corrales A, Mackay MT, Mosley J, Maixner W, Babl FE. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 58: 156–163.
6. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 35–43.
7. Wintermark M, Hills NK, deVeber GA, Barkovich AJ, Elkind MS, Sear K, et al.; VIPS Investigators. Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: results of the Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke Study. *Stroke.* 2014; 45: 3597–3605.
8. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr. Neurol.* 2017; 69: 58–70.
9. Lehman LL, Khoury JC, Taylor JM, Yeramaneni S, Sucharew H, Alwell K, et al. Pediatric stroke rates over 17 years: report from a population-based study. *J. Child Neurol.* 2018; 33: 463–467.
10. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б., Чучин М.Ю., Ушакова Л.В., Степанищев И.Л., Черкасов В.Г. Ишемический инсульт в детском возрасте. Лечебное дело. 2009; 2: 12–20.
11. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, Dowling MM, Tan M, Rafay MF, et al.; VIPS Investigators. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke.* 2016; 47 (1): 53–59.
12. Комарова И.Б. Артериальный ишемический инсульт у детей: этиология, патогенез, клиническая синдромология: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2019: 48.
13. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021; 52 (7): e364–e467.
14. Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood: Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. London: Royal College of Physicians, 2004. URL: <https://icnapeia.org/guidelines/open/f98c6540-a541-4bed-837d-ef293ac458bf.pdf> (дата обращения: 29.06.2021).
15. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, DeVeber G, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008; 39 (9): 2644–2691.
16. Australian Childhood Stroke Advisory Committee. Guideline for the diagnosis and acute management of childhood stroke, 2017. URL: [https://www.mcri.edu.au/sites/default/files/media/stroke\\_guidelines.pdf](https://www.mcri.edu.au/sites/default/files/media/stroke_guidelines.pdf) (дата обращения: 29.06.2021).
17. Royal College of Paediatrics and Child Health. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/stroke-in-childhood-clinical-guideline> (дата обращения: 29.06.2021).
18. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50 (3): e51–e96.
19. Darteyre S, Renaud C, Fluss J, Laporte S, Bertoletti L, Chabrier S. Secondary Prevention of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *J. Child Neurol.* 2017; 32 (5): 488–493.
20. Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2006; 37 (4): 1120–1122.

21. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016; 388 (10042): 365–375.
22. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JJ. Antiplaetlet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2) (Suppl.): e89S–e119S.
23. Freyhofner MK, Gruber SC, Grove EL, Weiss TW, Wojta J, Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb. Haemost.* 2015; 114 (3): 459–468.
24. Amsallem M, Manzo-Silberman S, Dillinger JG, Sideris G, Voicu S, Bal dit Sollier C, et al. Predictors of high on-aspirin platelet reactivity in high-risk vascular patients treated with single or dual antiplatelet therapy. *Am. J. Cardiol*. 2015; 115 (9): 1305–1310.
25. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes. Rev.* 2012; 13 (1): 27–42.
26. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. 1): S241–51.
27. Панченко Е.П., Добровольский А.В. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: издательство «Спорт и культура», 1999: 464.
28. Boucher AA, Taylor JM, Luchtman-Jones L. Aspirin in childhood acute ischemic stroke: The evidence for treatment and efficacy testing. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 66 (6): e27665.
29. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr. Drugs*. 2007; 9 (3): 195–204.
30. Amlie-Lefond C, Gill JC. Pharmacology in childhood arterial ischemic stroke. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2010; 17 (4): 237–244.
31. Регистр лекарственных средств России. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_394.htm#sposob-primeneniya-i-dozy](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_394.htm#sposob-primeneniya-i-dozy) (дата обращения 5.07.2021).
32. Sträter R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Göttl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2001; 32 (11): 2554–2558.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324 (7329): 71–86.
34. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2) (Suppl.): e737S–e801S.
35. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs*. 1997; 54: 745–750.
36. Wisniewski A. Multifactorial Background for a Low Biological Response to Antiplatelet Agents Used in Stroke Prevention. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (1): 59.
37. Denninger MH, Necclari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25 (suppl. 2): 41–45.
38. Li JS, Yow E, Berezny KY, Bokesch PM, Takahashi M, Graham TP Jr, et al.; PICOLO Investigators. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (PICOLO) trial. *Circulation*. 2008; 117 (4): 553–559.
39. Maltz LA, Gauvreau K, Connor JA, Jenkins KJ. Clopidogrel in a pediatric population: prescribing practice and outcomes from a single center. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30: 99–105.
40. Hanke CA, Stiller B, Nakamura L, Grohmann J, Zieger B. Prophylactic use of clopidogrel in paediatric cardiac patients. *Klin. Padiatr.* 2012; 224 (3): 166–169.
41. Mertens L, Eyskens B, Boshoff D, Gewillig M. Safety and efficacy of clopidogrel in children with heart disease. *J. Pediatr.* 2008; 153 (1): 61–64.
42. Mondelo Garcia C, Martinez Roca C, Rueda Núñez F, Martín Herranz MI. What is the optimal dose of clopidogrel in pediatric patients? *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2019; 90 (4): 219–223.
43. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348 (9038): 1329–1339.
44. Регистр лекарственных средств России. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2533.htm#sposob-primeneniya-i-dozy](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2533.htm#sposob-primeneniya-i-dozy) (дата обращения 6.07.2021).
45. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics*. 2007; 119 (3): 495–501.
46. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation*. 2006; 114 (20): 2170–2177.
47. Мурзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 85–91.
48. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al.; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305 (11): 1097–1105.
49. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (24): 2159–2164.
50. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al.; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (22): 2100–2109.
51. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al.; ANARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2015–2022.
52. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43 (2): 371–377.
53. Böhmer M, Niederstadt T, Heindel W, Wildgruber M, Sträter R, Hanning U, et al. Impact of Childhood Arterial Ischemic Stroke Standardized Classification and Diagnostic Evaluation Classification on Further Course of Arteriopathy and Recurrence of Childhood Stroke. *Stroke*. 2018; 49 (7): STROKEAHA118023060.
54. Stacey A, Toolis C, Ganesan V. Rates and Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke Recurrence in Children. *Stroke*. 2018; 49 (4): 842–847.
55. Кессель А.Е., Щедеркина И.О., Колтунов И.Е., Дроздова И.М., Гузев В.И. Транзиторные церебральные артериопатии у детей и подростков, особенности клинических проявлений и течения. Вестник восстановительной медицины. 2018; 3 (85): 43–52.
56. Steinlin M, Bigi S, Stojanovski B, Gajera J, Regényi M, El-Koussy M, Mackay MT; Swiss NeuroPediatric Stroke Registry. Focal Cerebral Arteriopathy: Do Steroids Improve Outcome? *Stroke*. 2017; 48 (9): 2375–2382.
57. Edwards HB, Mallick AA, O'Callaghan FJK. Immunotherapy for arterial ischaemic stroke in childhood: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (5): 410–415.
58. Rafay MF, Shapiro KA, Surmava AM, deVeber GA, Kirton A, Fullerton HJ, et al.; International Pediatric Stroke Study (IPSS) Group. Spectrum of cerebral arteriopathies in children with arterial ischemic stroke. *Neurology*. 2020; 94 (23): e2479–e2490.
59. Beelen J, Benseler SM, Dropol A, Ghali B, Twilt M. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2019; 6 (4): e567.
60. Lingappa L, Varma RD, Siddaiahgari S, Kononki R. Mineralizing angiopathy with infantile basal ganglia stroke after minor trauma. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014; 56 (1): 78–84.
61. Комарова И.Б., Зыков В.П. Артериальный ишемический инсульт раннего возраста, ассоциированный с минерализующей лентиклоустриарной ангиопатией и легкой череп-



но-мозговой травмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (1): 42–49.

62. Cabañas F, Pellicer A, Morales C, García-Alix A, Stiris TA, Quero J. New pattern of hyperechogenicity in thalamus and basal ganglia studied by color Doppler flow imaging. *Pediatr. Neurol.* 1994; 10 (2): 109–116.

63. Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, Papadaki S, Kosmidou M, Moschonas IC, et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2017; 376: 112–116.

64. O'Donnell JC, Larson MG, Feng D, Sutherland PA, Lindpaintner K, Myers RH, et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: The Framingham heart study. *Circulation.* 2001; 103: 3051–3056.

65. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic

drugs: An assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet.* 2015; 386: 281–291.

66. Yalcinkaya E, Celik M. Evaluation of inflammatory conditions associated with aspirin resistance. *Upsala J. Med. Sci.* 2014; 119: 292–293.

67. Varvat J, Montmartin A, Epinat M, Accassat S, Garcin A, Li G, et al. Monitoring of biological response to clopidogrel after treatment for non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 15: 5332–5337.

68. Varvat J, Epinat M, Montmartin A, Accassat S, Boutet C, Garcin A, et al. Role of platelet  $\alpha_2$ -adrenoreceptor in biological low response to Clopidogrel for patients with non cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Transl. Res.* 2018; 10 (8): 2712–2721.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-159-169

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-159-169>

В.В. Вдовин<sup>1</sup>, М.В. Косинова<sup>2</sup>, Е.В. Калинина<sup>3</sup>, М.А. Тимофеева<sup>4</sup>, Г.Н. Мустафина<sup>5</sup>,  
А.В. Рогов<sup>6</sup>, К.С. Асланян<sup>7</sup>, С.Н. Дурягина<sup>8</sup>, Е.Н. Лемазина<sup>9</sup>, П.В. Свиригин<sup>1</sup>,  
В.Ю. Петров<sup>1</sup>, И.Н. Лаврентьева<sup>1</sup>, Н.В. Щербакова<sup>2</sup>, Е.Э. Шиллер<sup>10</sup>,  
Д.А. Кудлай<sup>11,12</sup>, Е.В. Гапченко<sup>11</sup>, О.А. Маркова<sup>11</sup>, А.Ю. Борозинец<sup>11</sup>

## СПЕЦИФИКА МОЛЕКУЛЫ МОРОКТОКОГА АЛЬФА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ У ПОДРОСТКОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

1ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, 2ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, 3ГБУЗ СО «Самарская городская детская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой», г. Самара, 4ФГУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров, 5КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница», г. Киров, 6ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г. Ставрополь, 7ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, 8ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», г. Архангельск, 9ГАУЗ «Городская детская больница № 1 г. Казани», г. Казань, 10ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», МО, г. Одинцово, 11АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, 12ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Основным методом лечения гемофилии А является заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови VIII (FVIII). Активное использование биотехнологических методов в производстве рекомбинантных препаратов способствует разработке и регистрации новых лекарственных препаратов FVIII. Результаты клинических исследований лекарственных препаратов у детей, как правило, включают ограниченное количество пациентов за конкретный период времени. Пострегистрационные наблюдательные исследования позволяют получить дополнительную информацию о результатах применения нового лекарственного препарата у пациентов в клинической практике. Целями исследования были сбор и анализ данных об эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного FVIII с удаленным В-доменом мороктокога альфа (Октофактор, АО «ГЕНЕРИУМ») при лечении подростков в возрасте 12–18 лет с гемофилией А в рутинной клинической практике. Материалы и методы исследования: в проспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование

### Контактная информация:

Вдовин Владимир Викторович – врач-гематолог  
Морозовской детской городской клинической  
больницы ДЗМ

Адрес: Россия, 119049, г. Москва,

4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (499) 236-15-87

hemcentr@mail.ru

Статья поступила 6.08.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Vdovin Vladimir Viktorovich – hematologist,  
Morozov Children's City Clinical Hospital

Address: 1/9, 4<sup>th</sup> Dobryninsky per., Moscow,  
119049, Russia

Phone: (499) 236-15-87

hemcentr@mail.ru

Received on Aug. 6, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

дование результатов применения препарата Октофактор у подростков с гемофилией А (№ OCF-HPA-N01) были включены 24 пациента мужского пола с тяжелой формой гемофилии А в возрасте от 12 до 18 лет (средний возраст  $14,8 \pm 1,7$  года), получавшие мороктоког альфа в рутинной клинической практике. Включение в исследование проводили после подписания формы информированного согласия родителем несовершеннолетнего пациента и несовершеннолетним пациентом в возрасте от 14 до 18 лет с учетом результатов скринингового обследования. Период наблюдения составлял  $52 \pm 4$  нед., что, предположительно, было достаточным для достижения как минимум 100 дней введения мороктокога альфа. Для оценки эффективности анализировали частоту случаев спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата; степень тяжести спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения мороктокогом альфа, число введений и дозу исследуемого препарата для профилактического лечения, а также для лечения по требованию одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести; определение исследователем реакции на лечение острого гемартроза по шкале Всемирной федерации гемофилии (2020). Для оценки безопасности анализировали частоту и характеристику нежелательных явлений (НЯ), связанных с введением препарата, включая частоту образования ингибитора к FVIII. Результаты: в ходе исследования зарегистрировано 59 кровотечений, из которых 21 (36%) были спонтанными и 38 (64%) – посттравматическими. Среди спонтанных кровотечений 5 (24%) эпизодов отмечались в течение 48–72 ч после введения исследуемого препарата. Спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор отсутствовали на фоне профилактического лечения у большинства пациентов (81%) и отмечались редко за период наблюдения (1–3 раза) у остальных 19% пациентов. Медиана числа кровотечений в течение 48–72 ч после введения исследуемого препарата составила 1 эпизод за период наблюдения. Доля кровотечений легкой и средней степени тяжести составила 97 [88; 100]% среди всех типов кровотечений и 100 [84; 100]% среди спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Медиана разовой дозы препарата Октофактор при профилактическом лечении составила 2000 [1500; 2000] МЕ или 31,7 [25,6; 38,5] МЕ/кг, а при лечении по требованию – 2000 [2000; 3000] МЕ или 34,1 [28,8; 38,5] МЕ/кг на один эпизод введения. Для купирования возникших кровотечений требовалось 1 [1; 2] введение в разовой дозе 3000 [2000; 4000] МЕ; средняя доза составила  $4490 \div 4993$  МЕ. При субъективной оценке врачами реакции на лечение острого гемартроза по шкале Всемирной федерации гемофилии отличная реакция отмечалась в 9 (27%) эпизодах, хорошая и умеренная – в 2 (6%) и 22 (67%) эпизодах соответственно. Отсутствие реакции на лечение острых гемартрозов мороктокогом альфа в исследовании не выявлено. В ходе исследования было зарегистрировано 23 НЯ у 13 (54%) пациентов, не связанных с исследуемым препаратом. Заключение: таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Октофактор как для профилактического лечения, так и для лечения кровотечений по требованию у пациентов от 12 до 18 лет с гемофилией А.

**Ключевые слова:** гемофилия А, пациенты в возрасте от 12 до 18 лет, мороктоког альфа, Октофактор, профилактическое лечение, наблюдательное исследование.

**Цит.:** В.В. Вдовин, М.В. Косинова, Е.В. Калинина, М.А. Тимофеева, Г.Н. Мустафина, А.В. Rogov, К.С. Асланян, С.Н. Дурягина, Е.Н. Лемазина, П.В. Свирин, В.Ю. Петров, И.Н. Лаврентьева, Н.В. Щербакова, Е.Э. Шиллер, Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец. Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 159–169.

V.V. Vdovin<sup>1</sup>, M.V. Kosinova<sup>2</sup>, E.V. Kalinina<sup>3</sup>, M.A. Timofeeva<sup>4</sup>, G.N. Mustafina<sup>5</sup>,  
A.V. Rogov<sup>6</sup>, K.S. Aslanyan<sup>7</sup>, S.N. Duryagina<sup>8</sup>, E.N. Lemazina<sup>9</sup>, P.V. Svirin<sup>1</sup>,  
V.Yu. Petrov<sup>1</sup>, I.N. Lavrentieva<sup>1</sup>, N.V. Shcherbakova<sup>2</sup>, E.E. Shiller<sup>10</sup>, D.A. Kudlay<sup>11,12</sup>,  
E.V. Gapchenko<sup>11</sup>, O.A. Markova<sup>11</sup>, A.Yu. Borozinets<sup>11</sup>

## SPECIFICITY OF THE MOROCTOCOG ALPHA MOLECULE: RESULTS OF A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, OBSERVATIONAL STUDY OF EFFICACY AND SAFETY IN CHILDREN AGED 12 TO 18 YEARS WITH HEMOPHILIA A

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, <sup>2</sup>Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, <sup>3</sup>Samara City Children's Clinical Hospital № 1 named after N.N. Ivanova, Samara, <sup>4</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, <sup>5</sup>Kirov Regional Children's Clinical Hospital, Kirov, <sup>6</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol, <sup>7</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, <sup>8</sup>Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsova, Arkhangelsk, <sup>9</sup>Kazan City Children's Hospital № 1, Kazan, <sup>10</sup>Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Moscow region, <sup>11</sup>GENERIUM JSC, Moscow, <sup>12</sup>First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The main method of treatment for hemophilia A is replacement therapy with drugs of blood coagulation factors VIII (FVIII). The active use of biotechnological methods in the production of recombinant drugs contributes to the development and registration of new FVIII drugs. The results of clinical trials of drugs in children usually include a limited number of patients for a specific period of time. Post-marketing observational studies provide additional information on the results of using a new drug in patients in clinical practice. The objectives of the study were to collect and analyze data on the efficacy and safety of domestic recombinant FVIII with a deleted B-domain, moroctocog alfa (Octofactor, GENERIUM JSC) in the treatment of adolescents aged 12–18 years with hemophilia A in routine clinical practice. Materials and methods of research: a prospective multicenter open-label observational study of the results of using the Octofactor in adolescents with hemophilia A (№ OCF-HPA-N01) included 24 male patients with severe hemophilia A aged 12 to 18 years (mean age 14,8±1,7 years), who received moroctocog alfa in routine clinical practice. Enrollment in the study was carried out after the signing of the informed consent form by the parent of the minor patient and the minor patient aged 14 to 18 years, taking into account the results of the screening examination. The follow-up period was 52±4 weeks, which, presumably, was sufficient to achieve at least 100 days of moroctocog alfa administration. To assess the effectiveness, we analyzed the incidence of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 h after drug administration; the severity of spontaneous bleeding against the background of prophylactic treatment with moroctocog alfa, the number of injections and the dose of the study drug for prophylactic treatment, as well as for treatment at the request of one episode of bleeding, taking into account its severity; the researcher's determination of the response to treatment of acute hemarthrosis according to the scale of the World Federation of Hemophilia (2020). To assess safety, the frequency and characteristics of adverse events (AEs) associated with drug administration were analyzed, including the frequency of formation of an inhibitor to FVIII. Results: during the study, 59 bleedings were recorded, of which 21 (36%) were spontaneous and 38 (64%) were post-traumatic. Among spontaneous bleeding episodes, 5 (24%) episodes occurred within 48–72 hours after administration of the study drug. Spontaneous bleeding within 48–72 hours after administration of Octofactor was absent against the background of prophylactic treatment in most patients (81%) and was observed rarely during the observation period (1–3 times) in the remaining 19% of patients. The median number of bleeding within 48–72 h after study drug administration was 1 episode over the follow-up period. The proportion of mild to moderate bleeding was 97 [88; 100]% among all types of bleeding and 100 [84; 100]% among spontaneous bleeding within 48–72 hours after administration of the Octofactor drug. The median of a single dose of Octofactor for preventive treatment was 2000 [1500; 2000] IU or 31,7 [25,6; 38,5] IU/kg, and with treatment on demand – 2000 [2000; 3000] IU or 34,1 [28,8; 38,5] IU/kg per single injection. To stop the resulting bleeding required 1 [1; 2] introduction in a single dose of 3000 [2000; 4000] IU; the average dose was 4490 + 4993 IU. When doctors subjectively assess the response to treatment of acute hemarthrosis on the scale of the World Federation of Hemophilia, an excellent response was noted in 9 (27%) episodes, good and moderate – in 2 (6%) and 22 (67%) episodes, respectively. Lack of response to treatment of acute hemarthrosis with moroctocog alfa was not revealed in the study. During the study, 23 AEs were recorded in 13 (54%) patients not related to the study drug. Conclusion: thus, the obtained results of the study indicates the efficacy and safety of the Octofactor both the prophylactic treatment and treatment of on-demand bleedings in 12 to 18 year old patients with severe hemophilia A.

**Keywords:** hemophilia A, patients aged 12 to 18 years, moroctocog alpha, Octofactor, preventive treatment, observational study.

**For citation:** V.V. Vdovin, M.V. Kosinova, E.V. Kalinina, M.A. Timofeeva, G.N. Mustafina, A.V. Rogov, K.S. Aslanyan, S.N. Duryagina, E.N. Lemazina, P.V. Svirin, V.Yu. Petrov, I.N. Lavrentieva, N.V. Shcherbakova, E.E. Shiller, D.A. Kudlay, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets. *Specificity of the moroctocog alpha molecule: results of a prospective, multicenter, open-label, observational study of efficacy and safety in children aged 12 to 18 years with hemophilia A. Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021; 100 (5): 159–169.*

Гемофілія А являється рідким наследственным захворюванням згортавальної системи крові, сцепленим з Х-хромосомою і виникаючим в результаті дефіциту фактора згортання крові VIII (FVIII) [1–3]. Згідно з даними Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ) за 2019 г. в світі налічується 189 514 пацієнтів з гемофілією, з яких у 157 517 (83%) встановлено діагноз гемофілії А. В Росії зареєстровано 6525 (85,1%) хворих гемофілією А

різного віку [4]. При цьому на частку дітей припадає близько 30% [5]. Розповсюдженість важкої форми гемофілії А, по різних даних, коливається від 45% до 70% [4, 6, 7].

Прогресуюче перебіг захворювання потребує підбору адекватного лікування для уникнення розвитку гемартрозів з ризиком розвитку гемофілічної артропатії, гематом, а в ряді випадків кровоизливань в життєво важливі органи [8–10]. В даний час основним методом ліче-

ния гемофилии А – заместительная терапия препаратами FVIII, которые позволяют эффективно и безопасно восполнить недостаток FVIII в ходе лечения по требованию или профилактического лечения кровотечений, а также предупредить возможные осложнения их развития [11–13]. Для заместительной терапии гемофилии А используют два основных вида препаратов FVIII: вирусинактивированные плазматические препараты FVIII (pdFVIII), полученные из донорской плазмы человека, а также рекомбинантные препараты FVIII (rFVIII), синтезированные с использованием генно-инженерных клеток и рекомбинантных технологий [11, 14]. Вместе с тем ВФГ не отдает предпочтения pdFVIII или rFVIII и рекомендует выбор препарата делать с учетом местных критериев, включая доступность, стоимость и предпочтения пациента [11, 15].

В рамках Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. «Фарма-2020» был начат переход на инновационную модель развития фармацевтической промышленности РФ для повышения обеспечения населения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, включая препараты для лечения гемофилии А [16].

С 2011 г. в России начались активная разработка и клинические исследования rFVIII без В-домена (BDDrFVIII), мороктокога альфа (Октофактор, АО «ГЕНЕРИУМ») [17]. Особенностью мороктокога альфа является отсутствие В-домена, позволяющее существенно уменьшить молекулярную массу BDDrFVIII примерно до 165 000 дальтон, сохранив при этом структурную и функциональную схожесть с плазматическими FVIII. При этом установлено отсутствие влияния В-домена на коагуляционную активность молекулы FVIII [18]. В ходе клинических исследований были показаны аналогичные фармакокинетические свойства, эффективность и безопасность мороктокога альфа в сравнении с полноцепочечным rFVIII [19–21].

Особенность структуры молекулы мороктокога альфа стала дополнительным обоснованием детальной оценки его свойств в ходе клинических исследований. В ходе поэтапных клинических исследований были изучены фармакокинетические и фармакодинамические свойства отечественного мороктокога альфа [22, 23]. В ходе многоцентрового проспективного сравнительного клинического исследования изучена и подтверждена его эффективность у взрослых пациентов [24, 25]. После регистрации прошли клинические и наблюдательные исследования, где продемонстрированы эффективность и безопасность мороктокога альфа у взрослых пациентов и детей старше 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А [26–28]. В соответствии с российскими и международными рекомендациями продолжился мониторинг за использованием Октофактора у детей старше

12 лет в рутинной клинической практике (после регистрации к применению в данной возрастной группе) для сбора информации о результатах его применения [29–31]. В связи с этим было спланировано и проведено проспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор у детей в возрасте от 12 до 18 лет с гемофилией А.

Цели исследования – сбор и анализ данных об эффективности и безопасности применения препарата Октофактор при лечении подростков от 12 до 18 лет с гемофилией А в условиях рутинной клинической практики.

#### Материалы и методы исследования

Проспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор у детей в возрасте от 12 до 18 лет с гемофилией А было неинтервенционным и получило одобрение Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола № 10–17 от 16.11.2017 г.), а также этических комитетов исследовательских центров.

Наблюдательное исследование проходило в 8 центрах с марта 2018 г. по январь 2020 г. В исследование включали пациентов мужского пола в возрасте от 12 до 18 лет (на момент подписания информированного согласия) с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, отсутствием ингибитора к FVIII (титр <0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген), получающих лечение препаратом Октофактор в рутинной клинической практике. Перед исследованием один из родителей каждого несовершеннолетнего пациента подписывал форму информированного согласия на его участие в исследовании. Также форму информированного согласия подписывали несовершеннолетние пациенты от 14 до 18 лет вместе с одним из своих родителей. В исследование не включали пациентов с наличием признаков тромбоэмболий, нарушения фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), наличием в анамнезе аллергических реакций на введение мороктокога альфа или компонентов препарата, повышенной чувствительностью к белкам хомячков, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями.

Исключение из исследования было возможно при отказе родителя или пациента от участия в исследовании, развитии аллергической реакции или другого серьезного нежелательного явления (НЯ) на препарат, образовании ингибиторов (титр  $\geq 0,6$  БЕ по результатам пробы Бетезда в модификации Неймеген), подтвержденном повторным исследованием, переходе на лечение другим препаратом FVIII, при потере контакта с пациентом и/или его родителем, решении исследователя о досрочном прекращении участия пациента в исследовании.

В ходе исследования наблюдали за результатами применения мороктокога альфа у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Обследования данной группы пациентов проводили в соответствии с планом диспансерного наблюдения и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению детей с гемофилией А.

Исследование состояло из периодов скрининга (в течение 14 дней до первого применения исследуемого препарата, дни от 1 до 14), периода наблюдения, включающего Визит 2 (2–16 нед.), Визит 3 (17–32 нед.), Визит 4 (33–47 нед.), Визит 5 окончания исследования ( $52 \pm 4$  нед.). Период наблюдения  $52 \pm 4$  нед., предположительно, был достаточным для достижения как минимум 100 дней введения мороктокога альфа.

В период скрининга у несовершеннолетних пациентов от 12 до 18 лет проводили сбор демографических данных, медицинского анамнеза, физикальных данных, измерение показателей жизненно важных функций: артериального давления (АД), температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД). Также на скрининге проводили оценку результатов исследования активности FVIII, активности ингибитора к FVIII, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи.

Все пациенты получали профилактическое лечение гемофилии А. Оценка результатов терапии проводили с учетом современных клинических рекомендаций [32, 33]. Основным параметром оценки эффективности была среднегодовая частота (количество) спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Также для оценки эффективности учитывали степень тяжести спонтанных кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор; количество инъекций и суммарную дозу препарата Октофактор для купирования одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести – для оценки терапии по требованию; количество использованного препарата Октофактор (число введений, доза/кг) для профилактики ежемесячно и за период  $52 \pm 4$  нед., а также для лечения по требованию на один эпизод кровотечения; определение исследователем реакции на лечение острого гемартроза при терапии по требованию по шкале ВФГ [11, 12].

Учет режима и дозы вводимого препарата, продолжительности, локализации, типа и тяжести кровотечения проводился родителем пациента и/или пациентом в электронном дневнике пациента с использованием программного обеспечения Ennov Clinical ePRO. Тип и степень тяжести кровотечения указывали после оценки врача-исследователя дистанционно или на визите.

Оценивали безопасность исследуемого препарата с учетом частоты и тяжести НЯ, связанных с его применением, в том числе аллергических реакций, случаев развития ингибирующих антител к FVIII (на скрининге, Визите 3, Визите 5), клинически значимого изменения лабораторных данных и показателей жизненно важных функций. Степень тяжести НЯ оце-

нивали по общим терминологическим критериям для НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0 (NCI CTCAE v.5.0) [34].

Для профилактического лечения и лечения по требованию препарат Октофактор назначали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и результатами клинического исследования внутривенно струйно медленно, в течение 2–5 мин после разведения лиофилизата прилагаемым растворителем [35, 36]. При профилактическом лечении средняя доза препарата составляла 20–40 МЕ/кг в сутки с режимом введения 2–3 раза в неделю. В некоторых ситуациях дозу препарата и режим введения могли корректировать в соответствии с инструкцией с учетом особенностей течения заболевания у пациентов 12–18 лет в условиях рутинной клинической практики.

Разовую дозу препарата Октофактор для купирования кровотечений на фоне профилактической терапии рассчитывали согласно инструкции по медицинскому применению с учетом тяжести кровотечений, их локализации, а также необходимого повышения активности FVIII [35].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Stata (Stata Corporation, США), версия 14. Для оценки на нормальность распределения количественных показателей использован критерий Шапиро–Уилка. Значения количественных показателей представлены в виде числа непропущенных значений (n), медианы (Me), Q1, Q3 квартилей, арифметического среднего (M), стандартного отклонения (SD), минимального (Min) и максимального (Max) значений (разброс данных), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для оценки динамики количественных показателей в связанных группах в случае нормального распределения использован парный t-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни в случае ненормального распределения. Для качественных и категориальных показателей было рассчитано абсолютное количество в формате n/N, а также доля (%). 95% ДИ для доли рассчитывали по методу Вилсона. В исследовании не планировали использовать методы восстановления данных. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) была установлена на уровне 5% для всех сравнений. Поправку на множественность сравнения не проводили.

## Результаты

В исследовании были скринированы 28 пациентов мужского пола с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А и включены 24 пациента, соответствовавших критериям включения/невключения. Медиана возраста – 15 [13; 16,5] лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Завершили исследование без значимых отклонений от протокола 22 пациента. Один пациент выбыл досрочно из-за отказа от дальнейшего участия в исследовании, но при этом получил более 100 введений препарата. Второй пациент досрочно завершил исследование из-за перехода на лечение другим препаратом FVIII после получения 7 введений препарата Октофактор.

Таблица 1

## Характеристики пациентов с гемофилией А, включенных в исследование

Показатели	Значение показателя	
	абс.	%
<b>Возраст, годы:</b>		
средний (M±SD)	14,8±1,7	
95% ДИ	(14,1–15,5)	
разброс	12–17	
Me [Q1; Q3]	15 [13; 16,5]	
<b>Масса тела, кг:</b>		
средняя (M±SD)	60,69±12,52	
95% ДИ	(55,4–65,97)	
разброс	44–88	
Me [Q1; Q3]	56,0 [47; 64,9]	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>		
средний (M±SD)	22,12±3,16	
95% ДИ	(20,79; 23,46)	
разброс	16,2–28,7	
Me [Q1; Q3]	21,5 [19,6; 23,5]	
<b>Форма гемофилии А, пациенты</b>		
Тяжелая	17	71
Среднетяжелая	7	29

На визите скрининга по данным анамнеза у 12 (50%) пациентов было зафиксировано наличие сопутствующих заболеваний. Наиболее часто регистрировали заболевания мышечной, скелетной и соединительной ткани – 11 (25%) заболеваний у 7 (29%) пациентов, а также инфекционные – 9 (21%) заболеваний у 6 (24%) пациентов. По данным физикального осмотра клинически значимая патология костно-мышечной системы отмечалась у 4 (17%) детей. Также была выявлена клинически незначимая патология кожных покровов у 3 (13%) пациентов, полости рта, лимфатических узлов и пищеварительной системы по одному (4%) пациенту в каждом из случаев. Медиана активности FVIII на скрининге составила 0,6 [0,2; 1,0] %. Результаты всех анализов крови на ВИЧ и гепатиты В, С на визите скрининга были отрицательными.

**Эффективность.** Анализ параметров эффективности проведен на РР-популяции (per protocol), которая включала 21 пациента, завершивших исследование без значительных отклонений от протокола. В РР-популяцию не вошли 2 пациента, досрочно завершивших исследование, а также пациент с частыми геморрагическими проявлениями сопутствующего заболевания – болезни Рандю–Ослера.

На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор всего зарегистрировано 59 геморрагических эпизодов у 13 (62%) пациентов, тогда как у 8 (38%) кровотечения отсутствовали. У 2 (9%) пациентов наблюдался один геморрагический эпизод, у 4 (19%) – 2–3, у 4 (19%) – 4–5, у 3 (15%) – 6 и более. Медиана среднегодового общего количества эпизодов кровотечений за весь период исследования составила 4 [2; 5] (табл. 2).

Из 59 кровотечений 38 (64%) были посттравматическими, 21 (36%) – спонтанным. Число спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составило 5 (24%) эпизода у 4 (19%) пациентов. У 3 (14%) пациентов наблюдалось по одному геморрагическому эпизоду, у 1 (5%) – 2. Среди возникших кровотечений 7 (12%) носовых кровотечений не требовали дополнительного лечения и 52 (88%) эпизода купировались на фоне введения мороктокога альфа. Медиана основного параметра оценки эффективности – среднегодового количества спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения мороктокога альфа с профилактической целью составила 1 [1; 2], медиана среднегодового общего количества кровотечений – 4 [2; 5] (табл. 2).

Зарегистрированные геморрагические эпизоды были преимущественно легкой 45 (76 [63; 86] %) и средней степени тяжести 12 (20 [11; 33] %), 2 (3%) гемартроза у пациентов расценены как эпизоды тяжелой степени. Среди спонтанных кровотечений чаще наблюдались эпизоды легкой 14 (67 [45; 83] %) и средней степени тяжести 5 (24%), а также 2 (9%) гемартроза тяжелой степени, по мнению исследователей. При этом из 5 спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения мороктокога альфа, 4 (29%) эпизода были легкой степени и один (20%) эпизод – средней степени тяжести.

Наиболее распространенными по локализации оказались гемартрозы – 33 (56%) эпизода, из них число спонтанных гемартрозов составило 13 (39%), а спонтанных гемартрозов в течение 48–72 ч после введения мороктокога альфа – 9 (27%). Реже отмечались гематомы мягких тканей – 13 (22%), носовые кровотечения – 7 (12%), кровотечения при травмах бедра, пальцев рук и ног – 6 (10%). При всех кровотечениях проводили дополнительное лечение по требованию.

За все время исследования каждому пациенту в среднем ввели 213 [170,5; 331,5] тыс. МЕ препарата, при этом для лечения по требованию было использовано 16 [1; 70] тыс. МЕ, а для профилактического лечения в среднем использовалось 195 [148; 314] тыс. МЕ.

Медиана разовой дозы препарата Октофактор при проведении профилактики составила 2000 [1500; 2000] МЕ или 31,7 [25,6; 38,5] МЕ/кг, при лечении по требованию – 2000 [2000; 3000] МЕ на один эпизод введения или 34,1 [28,8; 38,5] МЕ/кг (табл. 2). За время исследования пациентам РР-популяции было сделано 2727 введений препарата, медиана – 116 [107; 151] введений. Подавляющее большинство введений мороктокога альфа 2617 (96%) выполнено для профилактического лечения, медиана – 111 [107; 131] введений. С целью терапии кровотечений по требованию было проведено 110 (4%) введений, медиана числа введений на одного пациента соответствовала 8 [3; 15].

Медиана числа введений мороктокога альфа для купирования эпизода кровотечения по требованию составила 1 [1; 2]. При этом медиана вводимой дозы была равна 3000 [2000; 4000] МЕ (табл. 2).

При анализе распределения числа введений мороктокога альфа и суммарной дозы для купирования одного эпизода кровотечения с учетом тяжести кровотечения и его длительности установлено, что 7 (12%) носовых кровотечений легкой степени купировались самостоятельно, 30 эпизодов (51%) легкой степени и один эпизод (2%) средней степени тяжести требовали преимущественно 1, реже 2 введения мороктокога альфа в суммарной дозе, не превышающей 4000 МЕ. Для купирования 45 легких кровотечений медиана числа введений составила одну инъекцию препарата в суммарной дозе 2000 МЕ и разовой дозе 31,7 [28,8; 38,5] МЕ/кг, для 12 кровотечений средней степени тяжести – 3 инъекции препарата в суммарной дозе 6000 МЕ и разовой дозе 34,1 [28,8; 38,5] МЕ/кг (табл. 3).

В ходе исследования исследователи совместно с пациентами провели определение реакции на лечение острого гемартроза по шкале ВФГ [11, 12]. Отличная реакция была выявлена при лечении 9 (27%) эпизодов, хорошая – при лечении 2 (6%) эпизодов и умеренная отмечалась при терапии 22 (67%) эпизодов. Отсутствие реакции на лечение острых гемартрозов мороктокогом альфа в исследовании не зарегистрировано.

**Безопасность.** Анализ параметров безопасности выполнен на FAS-популяции (Full analyses

set), всех 24 пациентов, соответствовавших критериям отбора и включенных в исследование на скрининговом визите. В ходе исследования зарегистрировано 23 эпизода НЯ, развившихся у 13 (54%) пациентов. Весь спектр зарегистрированных НЯ за период исследования представлен в табл. 4. Чаще всего наблюдались инфекции дыхательных путей – 6 (27%), а также (назо)фарингиты – 4 (18%). Среди зарегистрированных НЯ 18 (78%) были клиническими, а 5 (22%) связанными с изменением лабораторных показателей. Все 23 эпизода НЯ не связаны с применением мороктокога альфа: из них 17 (74%) не имели связи с препаратом, для 6 (26%) эпизодов была определена сомнительная связь.

В ходе исследования зарегистрировано одно серьезное НЯ (СНЯ) у одного (4%) пациента. Данное СНЯ характеризовалось развитием неврита у пациента, потребовавшего его госпитализации. По мнению исследователя, оно имеет сомнительную связь с лечением мороктокогом альфа.

При развитии всех 23 эпизодов НЯ доза или режим введения мороктокога альфа не изменялись. Дополнительное медикаментозное лечение потребовалось для купирования 16 из 23 эпизодов НЯ.

Подавляющее большинство НЯ (17 из 23 эпизодов, 73%) закончились выздоровлением без последствий. В 2 случаях (8%) НЯ находились в стадии разрешения, также 2 (8%) НЯ закончились выздоровлением с последствиями и 2 (8%) эпизода НЯ неврит и гипербилируби-

Таблица 2

Показатели оценки эффективности препарата Октофактор в исследовании

Показатели	Число значений при расчете	Me [Q1; Q3]	M±SD	95% ДИ
Среднегодовое общее количество кровотечений	13 пациентов	4 [2; 5]	4,5±3,6	2,3–6,7
Среднегодовое количество спонтанных кровотечений	8 пациентов	2 [1,5; 3,5]	2,6±1,7	1,2–4,0
Среднегодовое количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата	4 пациента	1 [1; 2]	1,3±0,5	0,5–2,1
Количество посттравматических кровотечений	9 пациентов	4 [3; 4]	4,2±3,2	1,8–6,7
Среднегодовое количество гемартрозов	8 пациентов	3 [1,5; 7]	4,1±3,3	1,4–6,9
Среднегодовое количество спонтанных гемартрозов	4 пациента	3 [2; 4,5]	3,3±1,9	0,2–6,3
Количество введений для профилактического лечения за период исследования	21 пациентов	111 [107; 131]	124,6±31,8	110,13–139,11
Разовая доза при профилактическом лечении, МЕ/кг	2617 введений	31,7 [25,6; 38,5]	31,55±8,78	31,21–31,89
Разовая доза при лечении по требованию, МЕ	110 введений	2000 [2000; 3000]	2254,5±553,3	2150–2359
Разовая доза при лечении по требованию, МЕ/кг	110 введений	34,1 [28,8; 38,5]	34,42±5,28	33,42–35,42
Число введений для купирования эпизодов кровотечений	53 кровотечения	1 [1; 2]	2,0±1,6	1,5–2,4
Разовая доза для купирования эпизодов кровотечения, МЕ	53 кровотечения	3000 [2000; 4000]	4490,6±4992,8	3114,4–5866,8

Число инъекций и суммарная доза для купирования одного эпизода кровотечения с учетом тяжести кровотечения

Продолжительность кровотечения, ч	Легкое кровотечение			Среднетяжелое кровотечение			Тяжелое кровотечение		
	п	число инъекций, Me (min-max)	суммарная доза, Me (min-max)	п	число инъекций, Me (min-max)	суммарная доза, Me (min-max)	п	число инъекций, Me (min-max)	суммарная доза, Me (min-max)
Менее 24	24	1 (0-2)	2000 (0-4000)	1	1 (1-1)	2000 (2000-2000)	0	-	-
24-48	13	1 (0-2)	2000 (0-6000)	4	2 (2-3)	4500 (3000-6000)	0	-	-
48-72	5	2 (1-3)	4000 (2000-6000)	6	3 (2-4)	6000 (4000-9000)	0	-	-
Более 72	3	1 (1-4)	2000 (2000-8500)	1	7 (7-7)	21 000 (21 000-21 000)	2	8 (7-9)	24 000 (21 000-27 000)
Суммарно	45	1 (0-4)	2000 (0-8500)	12	3 (1-7)	6000 (2000-21 000)	2	8 (7-9)	24 000 (21 000-27 000)

Таблица 4

## НЯ, зарегистрированные в ходе исследования

Нежелательные явления	Количество НЯ		Причинно-следственная связь
	абс.	%	
<b>Клинические:</b>			
Инфекции дыхательных путей	6	27	Нет связи
Назофарингит	2	9	Нет связи
Фарингит	1	9	Сомнительная
	1		Нет связи
Боль в животе	1	4	Сомнительная
Диспепсия	1	4	Нет связи
Зубной кариес	1	4	Определенная
Артериальная гипертензия	1	4	Нет связи
Травма сустава	1	4	Нет связи
Ушиб	1	4	Нет связи
Неврит	2	9	Сомнительная
<b>Лабораторные:</b>			
Гипербилирубинемия	2	14	Сомнительная
	1		Нет связи
Протеинурия	1	4	Нет связи
Полицитемия	1	4	Нет связи
<b>Всего</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	

немия не разрешились на момент окончания исследования.

В ходе мониторинга активности ингибирующих антител FVIII на скрининге, Визитах 3 и 5 образования ингибиторов в исследуемой группе пациентов не отмечено. За все время исследования ни у одного из пациентов не отмечено развития аллергических реакций, клинических признаков тромботических или тромбоэмболических осложнений.

При анализе показателей общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи было выявлено 13 клинически значимых отклонений, из которых 5 относились к показателю общего билирубина на Визитах скрининга, 3 и 5. В целом на Визите скрининга зарегистрировано 6 клинически значимых

отклонений. В единичных случаях клинически значимые отклонения были связаны с увеличением концентрации гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов и концентрации белка мочи на Визитах 2 и 3.

За все время исследования зафиксировано 37 отклонений по данным физикального осмотра пациентов. Из этих отклонений 5 расценены как клинически значимые, включая деформацию правого голеностопного сустава, гемартроз левых локтевого и голеностопного суставов, гемартроз правого коленного сустава, деформацию правого голеностопного и левого локтевого и обоих коленных суставов. Данные изменения были связаны с развитием осложнений на фоне течения гемофилии А у пациентов преимущественно до включения в исследование.



## Обсуждение

Особенностью мороктокога альфа является отсутствие В-домена, который не влияет на коагуляционную активность FVIII [18]. По данным литературы, мороктоког альфа имеет аналогичные фармакокинетические свойства, эффективность и безопасность в сравнении с полноценным rFVIII [19–21]. Отдельно отмечена низкая иммуногенность данной молекулы в виде низкой частоты развития ингибиторов FVIII [21]. Особенность молекулы мороктокога альфа стала дополнительным основанием для оценки его свойств при длительном применении у подростков с гемофилией А.

Полученные в ходе исследования данные о среднегодовых количествах всех кровотечений, спонтанных кровотечений и спонтанных кровотечений через 48–72 ч после введения мороктокога альфа, чьи медианы были равны 4, 2 и 1 эпизодам соответственно, согласуются с Национальными клиническими рекомендациями [32]. Аналогичные значения этих показателей представлены в других клинических исследованиях оригинального мороктокога альфа и других FVIII у детей с гемофилией А, что подтверждает эффективность профилактического лечения мороктокогом альфа [37–39]. Посттравматические кровотечения у пациентов от 12 до 18 лет встречались чаще спонтанных и составили 64%. Степень тяжести спонтанных кровотечений была в большинстве случаев легкой (67%) и средней степени тяжести (24%), при этом большинство эпизодов кровотечений быстро купировались после 1–2 введений препарата в средних терапевтических дозах 2000–4000 МЕ – эффективное купирование острого гемартроза, по оценке исследователей. Разовые дозы мороктокога альфа были в пределах предусмотренной инструкцией терапевтического диапазона [35], медиана составила 31,7 МЕ/кг, а количество введений препарата было в подавляющем большинстве более 100 дней введения, что соответствует требованиям Европейского агентства по лекарственным средствам [29]. Полученные данные могут свидетельствовать об эффективности мороктокога альфа для профилактики и лечения по требованию кровотечений у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с гемофилией А.

Характер НЯ, не имевших причинно-следственной связи с введением препарата Октофактор, а также отсутствие образования ингибирующих антител могут свидетельствовать о безопасности его применения у пациентов в возрасте 12–18 лет с гемофилией А.

К ограничениям данного исследования можно отнести его неинтервенционный характер, отсутствие рандомизации и группы контроля, вместе с тем необходимость такого дизайна исследования не регламентирована международными регуляторными требованиями [29]. Также в исследовании участвовало небольшое число пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, что в пер-

вую очередь обусловлено узкими возрастными критериями включения больных в исследование и небольшой популяцией больных гемофилией А в РФ [4]. Вместе с тем в данной работе впервые представлена информация о результатах длительного применения препарата Октофактор у подростков с гемофилией А.

## Заключение

Спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор отсутствовали на фоне профилактического лечения у большинства пациентов в возрасте от 12 до 18 лет (81%), медиана среднегодового количества спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения мороктокога альфа составила 1 эпизод за период наблюдения. Среди редких спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения в средней дозе  $31,55 \pm 8,78$  МЕ/кг чаще наблюдались эпизоды легкой – 14 (67 [45; 83] %) и средней степени тяжести – 5 (24 [8; 47] %). Таким образом, доля кровотечений легкой и средней степени тяжести составила 97 [88; 100] % среди всех типов кровотечений и 100 [84; 100] % среди спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Для остановки острых кровотечений было достаточно 1 [1; 2] введения препарата Октофактор. Гемостатический эффект достигнут у всех пациентов с кровотечениями. По субъективной шкале определения реакции на лечение острого гемартроза ВФГ в 33% случаев после введения мороктокога альфа регистрировалась отличная и хорошая реакция, в 67% – умеренная. Применение препарата Октофактор у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А было безопасным и не сопровождалось развитием НЯ.

*Вклад авторов:* все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

*Финансирование:* исследование проведено при спонсорской поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

*Конфликт интересов:* В.В. Вдовин, М.В. Косинова, Е.В. Калинина, М.А. Тимофеева, Г.Н. Мустафина, А.В. Rogov, К.С. Асланян, С.Н. Дурыгина, Е.Н. Лемазина, П.В. Свири, В.Ю. Петров, И.Н. Лаврентьева, Н.В. Щербакова, Е.Э. Шиллер участвуют в клинических исследованиях и научно-образовательных программах, проводимых компанией АО «ГЕНЕРИУМ». Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками компании АО «ГЕНЕРИУМ».


*Примечание издателя:* ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


*Authors' contributions:* all authors contributed equally to their contribution to the manuscript, considered its final version and agreed to publish.


*Funding:* the study was performed with the sponsorship of JSC GENERIUM.

**Conflict of Interest:** V.V. Vdovin, M.V. Kosinova, E.V. Kalinina, M.A. Timofeeva, G.N. Mustafina, A.V. Rogov, K.S. Aslanyan, S.N. Duryagina, E.N. Lemazina, P.V. Svirin, V.Yu. Petrov, I.N. Lavrentyeva, N.V. Shcherbakova, E.E. Schiller participate in clinical research and scientific and educational programs conducted by the company GENERIUM JSC. D.A. Kudlay, E.V. Gapechenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets are employees of GENERIUM JSC.


**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Vdovin V.V.  0000-0001-6616-4604


Kosinova M.V.  0000-0001-9181-6184


Kalinina E.V.  0000-0001-8263-8267


Timofeeva M.A.  0000-0003-4046-5593


Mustafina G.N.  0000-0001-9071-1807


Rogov A.V.  0000-0003-4596-1385


Aslanyan K.S.  0000-0002-3635-8579

Duryagina S.N.  0000-0002-1857-0402


Lemazina E.N.  0000-0002-6569-6390


Svirin P.V.  0000-0002-8461-6077


Petrov V.Yu.  0000-0002-4583-1137

Lavrentyeva I.N.  0000-0003-2747-695X

Shcherbakova N.V.  0000-0001-7331-7568

Shiller E.E.  0000-0003-0434-6474

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Gapechenko E.V.  0000-0002-6817-5531

Markova O.A.  0000-0002-1179-3881

Borozinets A.Yu.  0000-0002-4863-8471

## Список литературы

1. Ling G, Luo P. Inherited bleeding disorders. *Medicine*. 2021; 49 (4): 225–228. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.01.009>.

2. Oldenburg J, Pezeshkpoor B, Pavlova A. Historical Review on Genetic Analysis in Hemophilia A. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40 (8): 895–902. doi: 10.1055/s-0034-1395161.

3. Ay C, Perschy L, Rejtő J, Kalder A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Annals of Hematology*. 2020; 99: 2763–2771. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04250-9>.

4. World Federation of Hemophilia report on the Annual Global Survey 2019. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2020. WWW document. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1806.pdf>.

5. Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; 6 (2): 48–53.

6. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 136.

7. Italian national registry of congenital coagulopathies. *Blood Transfusion*. 2020; 18 (Suppl. 3): s306.

8. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev*. 2013; 27 (4): 179–184. doi: 10.1016/j.blre.2013.06.002.

9. Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Кривова С.П., Кузьмина Т.П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. И.Л. Давыдкин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020: 272. doi: 10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272.

10. Rangapriya M, Varghese AM, Joseph A. Insights on hemophilia. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2021; 67 (1): 53–62.

11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia*. 2020; 26 (Suppl.) 6: 1–158. doi: 10.1111/hae.14046.

12. Руководство по лечению гемофилии. 2-е изд. Монреаль: издание ВФГ, 2012: 74. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>.

13. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018: 524.

14. Carr M, Tortella B. Emerging and future therapies for hemophilia. *Journal of Blood Medicine*. 2015; 6: 245–255. <http://dx.doi.org/10.2147/JBM.S42669>.

15. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosiello A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2017; 23 (1): 105–114. doi: 10.1111/hae.13111.

16. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической

промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089282/>.

17. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (1): 9–17.

18. Eriksson RK, Fengé C, Lindner-Olsson E, Ljungqvist C, Rosenquist J, Smeds AL, et al. The manufacturing process for B-domain deleted recombinant factor VIII. *Seminars in Hematology*. 2001; 38 (S4): 24–31.

19. Rea C, Dunkerley A, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia*. 2009; 15 (6): 1237–1242. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02071.

20. Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G, Coluccia A, Siragusa S, Calafiore V, et al. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia A in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. *Front. Med*. 2019; 6: 261. doi: 10.3389/fmed.2019.00261.

21. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDTFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2009; 1: 1–12. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02027.x.

22. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (2): 30–37.

23. Zorenko VYu, Mishin GV, Severova T, Kudlay DA, Borozinets A. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2014; 20 (S3): 24.

24. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Заленухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (3): 29–37.

25. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Заленухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (4): 31–37.

26. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свиринов П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. *Российский*

журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 61–70. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.

27. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5 (3): 60–73. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.

28. Зозуля Н.И., Яструбенецкая О.И., Беляева С.С., Потапкина В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (2): 30–47.

29. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.2. 2018. WWW document. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2en.pdf>.

30. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.

31. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Астана, 2016: 714. Режим доступа: [Электронный источник] [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd\\_2111201689](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_2111201689).

32. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Бирюкова Л.С. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В.Г. Савченко, ред. М.: Практика, 2018; 1: 333–357.

33. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Вдовин В.В., Свиринов П.В.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей. М., 2015: 76.

34. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. November 27, 2017: 147. WWW document. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октофактор. Режим доступа: [Электронный источник]. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e28af3d3-add5-4281-a5f6-4dfcde72dc61&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e28af3d3-add5-4281-a5f6-4dfcde72dc61&t=).

36. Shiller E, Vdovin V, Petrov V, Svirin P, Andreeva T, Lavrichenko I, et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. Blood. 2015; 126 (23): 4703.

37. Rusen L, Kavakli K, Korth-Bradley J, Huard F, Rendó P, Fuiman J, et al. Clinical experience with moroctocog alfa (AF-CC) in younger paediatric patients with severe haemophilia A: Two open-label studies. Haemophilia. 2018; 24 (4): 604–610. doi: 10.1111/hae.13466.

38. Rusen L, Korth-Bradley JM, Rupon J, Huard F, Borodin A, Alvey C, et al. Post-authorization study to evaluate pharmacokinetics of fviii after moroctocog alfa (AF-CC), as well as safety and efficacy in previously treated pediatric patients with severe hemophilia A. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017; 1 (Suppl. 1): 669.

39. Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq) in children with severe haemophilia A: Efficacy, safety and pharmacokinetics. Haemophilia. 2016; 22 (2): 232–239.

## РЕФЕРАТЫ

### ТЯЖЕСТЬ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В США

*Предпосылки и цели:* сеть неонатальных исследований Национального института здоровья детей и человеческого развития им. Юнис Кеннеди Шрайвер недавно предложила новые диагностические критерии для бронхолегочной дисплазии (БЛД), основанные на степени тяжести заболевания. Это исследование предоставляет первые эталонные эпидемиологические данные с применением этого нового определения. *Методы:* ретроспективное когортное исследование младенцев, рожденных от 22 до 29 недель гестации, проведенное в 2018 г. в 715 больницах США в Оксфордской сети штата Вермонт. Были определены показатели БЛД, основных заболеваний неонатального периода и распространенных методов лечения респираторной поддержки, стратифицированных по степени тяжести БЛД. *Результаты:* среди 24 896 младенцев 2574 (10,3%) умерли, не достигнув 36-недельного постконцептуального возраста (ПКВ), у 12 198 (49,0%) не развилась БЛД, у 9192 (36,9%) развилась БЛД 1-й или 2-й степени и у 932 (3,7%) была констатирована БЛД 3-й степени тяжести. Показатели смертности до 36-недельного ПКВ и БЛД 3-й степени тяжести снизились с 52,7% и 9,9% соответственно, среди младенцев, родившихся на 22-й неделе беременности, до 17,3%

и 0,8% среди младенцев, родившихся на 29-й неделе беременности. Пик заболеваемости БЛД 1-й и 2-й степени тяжести (51,8%) приходился на младенцев, родившихся на 25-й неделе беременности. Частота тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния или кистозной перивентрикулярной лейкомаляции увеличилась с 4,8% среди выживших младенцев без БЛД до 23,4% среди выживших с БЛД 3-й степени тяжести. Подобные диапазоны наблюдались при сепсисе новорожденных с поздним началом (4,8–31,4%), хирургическом лечении некротизирующего энтероколита (1,4–17,1%), тяжелой форме ретинопатии недоношенных (1,2–23,0%) и оксигенотерапии в домашних условиях (2,0–67,5%). *Заключение:* более половины глубоконедоношенных детей, родившихся в США, умерли до 36-недельной ПКВ или развили БЛД. Наиболее тяжелые формы БЛД были связаны с более частым развитием серьезных неонатальных заболеваний, внутрибольничной смертностью и использованием дополнительной респираторной поддержки при выписке из стационара.

Erik A. Jensen, Erika M. Edwards, Lucy T. Greenberg, Roger F. Soll, Danielle E.Y. Ehret, Jeffrey D. Horbar. Pediatrics. 2021 Jul; 148 (1): e2020030007. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-030007>.

Д.Ю. Овсянников<sup>1,2</sup>, О.В. Алексеева<sup>1</sup>, Р.В. Тания<sup>1</sup>, П.А. Фролов<sup>1,2</sup>, Д.А. Скобеев<sup>2</sup>,  
 О.Г. Топилин<sup>2</sup>, П.В. Бережанский<sup>1,2</sup>, В.В. Горев<sup>2</sup>

## ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ МИКРОЛИТИАЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННОГО БИОПСИЕЙ ЛЕГКИХ У МЛАДЕНЦА

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ,  
<sup>2</sup>ТБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, РФ



В статье представлена актуальная информация об эпидемиологии, этиологии, генетике, патогенезе, патоморфологии, клинической манифестации, рентгено- и компьютерно-томографической (КТ) семиотике, особенностях в детском возрасте, терапии редкого генетического интерстициального заболевания легких – легочного альвеолярного микролитиаза (ЛАМ). Приведено клиническое наблюдение ребенка с манифестацией ЛАМ, подтвержденного при биопсии легких в грудном возрасте. Представлены результаты рентгенографии и КТ органов грудной клетки пациента, перечислены уникальные особенности течения заболевания.

**Ключевые слова:** легочный альвеолярный микролитиаз, компьютерная томография, биопсия легких, дети, клиническое наблюдение.

**Цит.:** Д.Ю. Овсянников, О.В. Алексеева, Р.В. Тания, П.А. Фролов, Д.А. Скобеев, О.Г. Топилин, П.В. Бережанский, В.В. Горев. Легочный альвеолярный микролитиаз: обзор литературы и клиническое наблюдение заболевания, подтвержденного биопсией легких у младенца. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 170–175.

D.Yu. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, O.V. Alekseeva<sup>1</sup>, R.V. Taniya<sup>1</sup>, P.A. Frolov<sup>1,2</sup>, D.A. Skobeev<sup>2</sup>,  
 O.G. Topilin<sup>2</sup>, P.V. Berezhanskiy<sup>1,2</sup>, V.V. Gorev<sup>2</sup>

## PULMONARY ALVEOLAR MICROLITHIASIS: A LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT OF A LUNG BIOPSY-CONFIRMED DISEASE IN AN INFANT

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, <sup>2</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article provides up-to-date information on epidemiology, etiology, genetics, pathogenesis, pathomorphology, clinical manifestation, X-ray and computed tomography (CT) semiotics, features in childhood, treatment of a rare genetic interstitial lung disease – pulmonary alveolar microlithiasis (PAM). A clinical observation of a child with PAM manifestation, confirmed by lung biopsy in infancy, is presented. The results of X-ray and CT of the patient's chest organs are presented, the unique features of the course of the disease are listed.

**Keywords:** pulmonary alveolar microlithiasis, computed tomography, lung biopsy, children, clinical observation.

**For citation:** D.Yu. Ovsyannikov, O.V. Alekseeva, R.V. Taniya, P.A. Frolov, D.A. Skobeev, O.G. Topilin, P.V. Berezhanskiy, V.V. Gorev. Pulmonary alveolar microlithiasis: a literature review and case report of a lung biopsy-confirmed disease in an infant. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 170–175.

### Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: Россия, 117198, г. Москва,

ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел.: (499) 154-03-33

mdovsyannikov@yahoo.com

Статья поступила 11.06.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yurievich – D. Sc. Med., Head, Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia

Address: 6 Miklukho-Maclay ul., Moscow,

117198, Russia

Phone: (499) 154-03-33

mdovsyannikov@yahoo.com

Received on Jun. 11, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Легочный альвеолярный микролитиаз (ЛАМ) – редкое аутосомно-рецессивное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) вследствие мутаций гена *SLC34A2* с обычно прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной внутриальвеолярным накоплением микролитов, состоящих из солей кальция и фосфора в форме гидроксиапатита (с возможным присутствием карбоната кальция, магния и других элементов), несмотря на нормальный уровень кальция и фосфора в сыворотке, отсутствие каких-либо системных нарушений метаболизма кальция [1]. ЛАМ был впервые описан М. Мальпиги в 1686 г., название болезни было предложено венгерским патологом Л. Пуром в 1933 г. [2]. По состоянию на декабрь 2014 г. в мире было описано 1022 случая заболевания в 65 странах, включая Россию. На Турцию, Китай, Японию, Индию и Италию пришлось 52,4% мировых наблюдений. Число случаев, зарегистрированных на 1 млн населения, колебалось от 0,06 в Индии до 1,85 в Турции. Несколько чаще ЛАМ встречается у мужчин по сравнению с женщинами. Хотя ЛАМ описан во всех возрастных группах, было обнаружено, что во втором и третьем десятилетии жизни болезнь диагностируют чаще как находку на обзорных рентгенограммах грудной клетки (РГК) при отсутствии клинических симптомов и очень редко у пожилых людей [3]. Самыми маленькими описанными в литературе пациентами были недоношенные монохориальные близнецы, которые умерли через 12 ч жизни [4], 2 новорожденных [5], 8-месячный [6] и 18-месячный младенцы [7]. До 2019 г. было зарегистрировано 28 случаев ЛАМ у детей младше 6 лет, включая 7 младенцев до 2 лет, большинство пациентов (65%) в возрасте до 5 лет были выходцами из Азии, причем 25% – из Турции [8].

Ген *SLC34A2* (solute carrier family 34, member 2), мутации в котором приводят к ЛАМ, открытый в 2006 г., расположен на хромосоме 4 (4p15) и состоит из 13 экзонов [9]. Он кодирует мРНК длиной 2280 нуклеотидов и натрий-фосфатный ко-транспортёр Npt2b, состоящий из 690 аминокислот, который экспрессируется прежде всего на поверхности альвеолоцитов II типа, где данный белок ответственен за поглощение клетками из альвеолярной жидкости фосфата, образующегося в результате метаболизма сурфактантных фосфолипидов. В отсутствие активности Npt2b уровни фосфатов повышаются и образуют комплексы с кальцием, пластинчатые микролиты размером обычно менее 1 мм, но иногда достигают 5 мм и более [10]. Поэтому с точки зрения патогенеза справедливо ЛАМ отнести к ИЗЛ, связанным с дисфункцией системы сурфактанта. Окружающие микролит альвеолярные стенки могут быть как интактными, так и подвергаться воспалению при прогрессировании заболевания с развитием кальцификации интерстиция и фиброза. В ряде случаев аналогичные изменения находят и в плевре. По мере прогрессирования заболевания микролиты накапливаются, легкое уплотняется, иногда настолько, что для разрезания его на секции требуется ленточная пила [11]. На сегодняшний день сообщается как минимум о 30 мутациях гена *SLC34A2* при ЛАМ [1]. Спорадические случаи встречаются

примерно у  $2/3$  больных. В систематическом обзоре G. Castellana и соавт. установили, что семейный анамнез ЛАМ имел место у 381 из 1022 пациентов (37,2%), принадлежащих к 163 семьям, причем в 36 из этих семей родители были двоюродными сибсами [3].

У пациентов с ЛАМ наблюдается значительная неоднородность манифестации и естественного течения болезни. У большинства больных на ранних стадиях симптомы отсутствуют, по мере прогрессирования заболевания появляются одышка при физической нагрузке и сухой кашель, но эти симптомы обычно менее выражены, чем можно было бы ожидать при сопоставлении клинических признаков с изменениями на РГК, что получило название клинико-рентгенологической диссоциации. Дополнительные менее распространенные симптомы могут включать боль в груди, цианоз и кровохарканье [11]. Считается, что сухой кашель вызывается стимуляцией микролитами немиелинизированных С-волокон бронхиального дерева и паренхимы легких [12]. У детей младше 5 лет чаще наблюдаются сухой кашель и острая дыхательная недостаточность, при этом лихорадка, не характерная для взрослых больных ЛАМ, при поступлении наблюдалась у 30% детей. Респираторные инфекции с кашлем и лихорадкой часто встречаются у детей этой возрастной группы, и нельзя исключать, что ЛАМ был случайно диагностирован на ранней стадии из-за симптомов ОРЗ [8]. Нет никаких клинических признаков, связанных с будущим прогрессированием заболевания, или полезных прогностических биомаркеров, хотя некоторые факторы окружающей среды, такие как пассивное курение и респираторные вирусные инфекции, могут влиять на течение болезни. Таким образом, прогрессирование заболевания непредсказуемо, состояние некоторых пациентов остается стабильным в течение многих лет [1]. Редко при ЛАМ встречаются пневмоторакс (1,6%), на поздних стадиях – симптом барабанных палочек (7%) [3]. Пациенты с ЛАМ, у которых развивается пневмоторакс, могут не реагировать на стандартное лечение, им иногда требуются более агрессивные плевральные вмешательства, такие как тальковый плевродез или плеврэктомия, для разрешения [13]. К поздним осложнениям ЛАМ относятся легочная гипертензия, фиброз легких, фатальная дыхательная или сердечная недостаточность [1, 14].

Ген *SLC34A2* также экспрессируется в молочных железах, тонком кишечнике, почках, поджелудочной железе, яичниках, печени, семенниках, плаценте и простате [15]. Этим может объясняться редкая внелегочная кальцификация при ЛАМ, включающая медулярный нефролитиаз, кальцификаты в поясничных симпатических ганглиях, предстательной железе, аорте и митральных клапанах, перикарде, стенке желудка, яичках, в семенных пузырьках, периуретральную и эпидидимальную кальцификацию [3, 9]. Внелегочные кальцификации могут вызывать такие симптомы при ЛАМ, как бесплодие, гематурию и симптомы желчнокаменной болезни. Необходимо исключать ЛАМ наряду с муковисцидозом и первичной цилиарной дискинезией, у пациентов с симптомами хронического заболевания легких (ХЗЛ), страдающих

бесплодием. Вместе с тем у детей с внелегочными проявлениями ЛАМ, как и легочном фиброзе при нем, не сообщается [8].

На РГК ЛАМ характеризуется появлением симптома «песчаной бури» с диффузным распределением многочисленных микролитов, особенно в нижних отделах легких. Может отмечаться вертикальная полоса периферической гиперинфляции между ребрами и прилегающей плотной диффузно кальцинированной паренхимой легкого, отражающая субплевральные кистозные изменения. КТ считается «золотым стандартом» неинвазивной диагностики ЛАМ и, так же как РГК, демонстрирует многочисленные кальцификаты, напоминающие «песчаную бурю», с преимущественно субплевральным и перибронхиальным распределением, особенно в базальных сегментах. Типичные КТ-признаки включают также симптом «матового стекла» вместе с наложенными гладкими утолщениями междольковых перегородок, субплевральными кистозными изменениями, напоминающими «микросотовое легкое», субплевральные ретикулярные утолщения [16]. G. Castellana и соавт. (2003) предложили четыре стадии развития болезни, идентифицируемые на РГК и при проведении КТ. I стадия (прекальцифицирующая) определяет раннюю стадию заболевания, характеризуется небольшим количеством и меньшей кальцификацией микролитов, она иногда наблюдается у бессимптомных детей. II стадия, обычная для случаев, обнаруженных в детстве или подростковом возрасте, демонстрирует типичную рентгенологическую картину: легкие кажутся «песчаными», с диффузными, рассеянными кальцифицирующимися узелками диаметром <1 мм; микролиты обычно четко очерчены, яркие, с однородным размером и распределением в легких, хотя, как правило, их концентрация больше в медиальной и нижней областях; в некоторых случаях единичные микролиты имеют больший диаметр (2–4 мм) и больше напоминают ягоды, чем песок. На III стадии, встречающейся у молодых пациентов, количество и объем помутнений увеличиваются, картина становится более зернистой, узловатой и нечеткой из-за утолщения интерстиция, которое частично маскирует узелки, в медиальном и нижних отделах легких, границы сердца и контур диафрагмы четко не определяются. К IV стадии количество и размер кальцифицирующих отложений увеличиваются еще больше, наблюдается интенсивный кальциноз интерстиция, а иногда и плевры, из-за чего легкие кажутся почти полностью непрозрачными («белые легкие»), хотя апикальные области могут быть частично сохранены. На IV стадии, обычно наблюдаемой у пожилых людей или в тяжелых случаях независимо от возраста, помимо интерстициального кальцифицирующего фиброза могут визуализироваться парасептальная эмфизема, большие пузыри или воздушные кисты в верхних долях, а также пневмоторакс и участки окостенения [17]. Симптом «бульжной мостовой» на КТ грудной клетки с кальцификациями вдоль междольковых перегородок может считаться патогномоничным для III и IV ЛАМ [18]. Результаты КТ у детей менее типичны по сравнению со взрослыми и показывают часто более диффузное поражение

легких. Типичными признаками являются симптом «матового стекла» (чаще встречается у детей младше 6 лет), утолщение междольковых перегородок, а также кальцификаты, в основном присутствующие вдоль бронховаскулярных пучков и субплевральной области, они меньше и в основном ограничиваются нижними долями [8]. При визуализации дифференциальный диагноз включает ряд заболеваний со схожими рентгенологическими узелковыми проявлениями, такими как милиарный туберкулез, грибковая инфекция, пневмония, вызванная вирусом *Varicella-Zoster*, саркоидоз, амилоидоз, легочный альвеолярный протеиноз, легочный гемосидероз, метастатическая кальцификация при хронической почечной недостаточности и пневмокоциоз [19, 20]. Необходимо помнить, что хотя рентгенологические проявления кальцификатов более выражены у пациентов с ЛАМ, симптомы других заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика ЛАМ, обычно более серьезны [1].

Диагноз ЛАМ основан на типичных рентгенологических данных и генетических исследованиях, подтверждающих редкие двуаллельные варианты гена *SCL34A2*. Точный диагноз, даже при отсутствии генетического исследования, может быть установлен с помощью бронхоальвеолярного лаважа или биопсии легких, бронхоскопической или хирургической, при которых обнаруживаются внутриальвеолярные микролиты. Трансбронхиальная биопсия с помощью щипцов обычно приводит к меньшему размеру биопсии с артефактами раздавливания, тогда как трансбронхиальная криобиопсия и хирургическая биопсия легкого имеют более высокую диагностическую информативность, но также риск большего количества осложнений [21, 22].

В настоящее время не существует эффективного консервативного лечения, которое могло бы изменить прогрессирование ЛАМ, многие методы лечения, включая гипофосфатную диету, глюкокортикостероиды, кальций-связывающие агенты бифосфонаты, тотальный бронхоальвеолярный лаваж, оказались неэффективными. Долгосрочный прогноз у некоторых пациентов неблагоприятный, единственный доказанный метод лечения в терминальной стадии заболевания – трансплантация легких [1]. На сегодняшний день не зарегистрировано рецидивов внутриальвеолярных микролитов у пациентов с ЛАМ после трансплантации легких, а их выживаемость была сравнима с выживанием перенесших трансплантацию легких по другим показаниям. Пациентам с ЛАМ, страдающим гипоксемией, следует назначать дополнительную кислородную терапию; всем необходима вакцинация от пневмококка и гриппа, отказ от курения [11].

Ниже представляем наше клиническое наблюдение пациента с ЛАМ.

#### **Клиническое наблюдение**

Ребенок С., родился в срок, роды III, беременность протекала без осложнений. При рождении масса тела 4300 г, длина 57 см, оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. Семейный анамнез по ХЗЛ не отягощен. Результаты неонатального скрининга отрицательные. До 5 месяцев не болел, развивался по возрасту.

Впервые был госпитализирован по месту жительства с назофарингитом, лихорадкой, рвотой и диареей с гемоколитом, эксикозом II степени, что было расценено как проявление норовирусной инфекции, подтвержденной лабораторно. На РГК в это время имелось только сгущение легочного рисунка в прикорневых зонах. Спустя 2 недели появились кашель и одышка, при этом  $SpO_2$  не снижалась (97–100%), температура тела оставалась в пределах нормы, на РГК были выявлены множественные двусторонние очагоподобные тени, перибронхиальная инфильтрация, диагностирована пневмония; в течение последующих 2 недель присоединились признаки подкожной эмфиземы в области шеи и правосторонний пневмомедиастинум (полоска воздуха по данным КТ была 12 см). При УЗИ легких – наличие множественных В-линий в легочной ткани, а также субплевральные очаговые изменения от 3 до 3,5 мм в диаметре, в нижней доле справа один очаг достигал 6 мм. Свободной жидкости в плевральных полостях не было. Несмотря на данную клинико-рентгенологическую картину, значимого активного воспалительного процесса в крови за все время наблюдения выявлено не было, уровень прокальцитонина не превышал 0,5 нг/мл. Результаты обследования на COVID-19, ВИЧ, туберкулез, кампилобактериоз, токсоплазмоз, грибы рода *Candida*, сифилис, гепатиты, хламидиоз и микоплазмоз, герпесвирусные инфекции были отрицательными. При УЗИ сердца, органов брюшной полости и почек не выявлено отклонений. Диагностический поиск в первую очередь требовал исключения диссеминированного туберкулеза с учетом риска его развития в грудном возрасте, хотя у ребенка не было увеличения грудных лимфатических узлов, системности процесса. Прямой контакт с больным не был подтвержден, БЦЖ была проведена в роддоме, рубчик 1 мм, диаскин тест – 1 мм. Бронхоскопия, рекомендованная для исследования содержимого бронхов на ДНК *M. tuberculosis*, не была выполнена из-за отказа родителей.

Был госпитализирован в МДГКБ в августе 2020 г. в возрасте 1 года 1 мес. для обследования. Масса тела в 1 год составила 10,3 кг, индекс массы тела (ИМТ) 16 кг/м<sup>2</sup>, нервно-психическое развитие без отклонений. За время, прошедшее после первой госпитализации в МДГКБ в декабре 2020 г., со слов мамы, несколько раз наблюдались кратковременные эпизоды затрудненного дыхания, сопровождаемые цианозом носогубного треугольника, за медицинской помощью не обращались. На РГК сохранялось снижение прозрачности легочных полей, определялись множественные мелкоочаговые тени высокой плотности с тенденцией к слиянию с преобладанием в нижних отделах, перибронховаскулярная инфильтрация (рис. 1).

Была проведена КТ грудной клетки. В паренхиме легких билатерально визуализировались множественные высокоплотные включения (470–500 ед. НУ), кальцинаты размерами от 1 до 4 мм на фоне зон «матового стекла». Инфильтративные, полостные изменения не обнаружены, легочный рисунок без изменений. Стенки бронхов не уплотнены, не утолщены. Просвет трахеи не деформирован, свободен. Жидкости, газа в плевральных полостях нет. Листки плевры не утол-

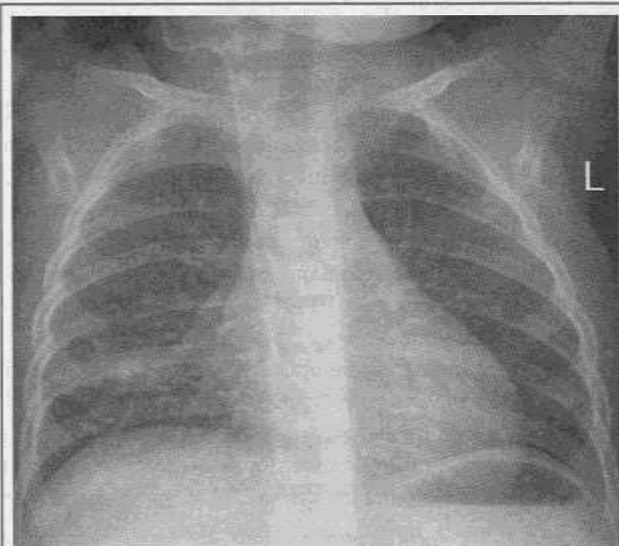


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма пациента (объяснение в тексте).

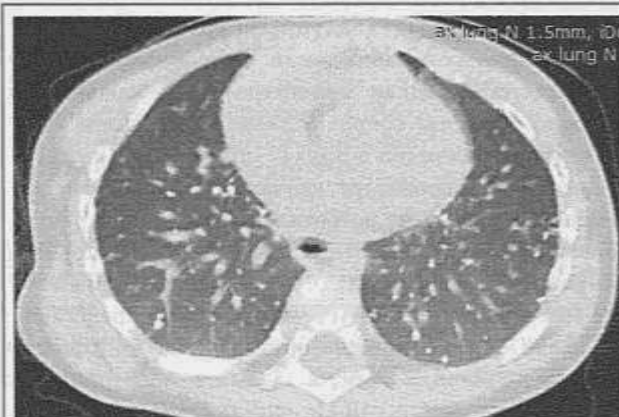


Рис. 2. КТ легких пациента (объяснение в тексте).

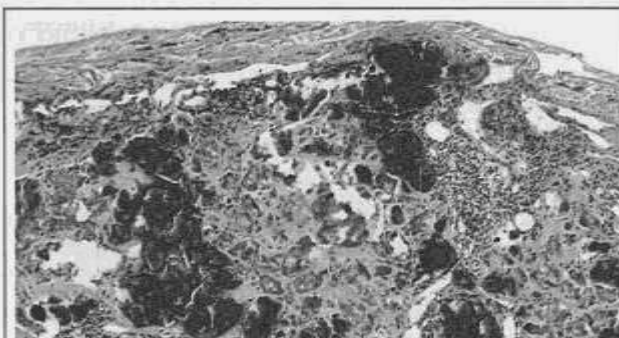


Рис. 3. Биопсия легких пациента: ткань легкого (описание в тексте).  
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20.

щены, ровные. Внутригрудные, над-, подключичные, подмышечные лимфатические узлы не увеличены, кальцинатов не содержат. Сердце, крупные сосуды грудной полости без особенностей (рис. 2).

Для уточнения диагноза была проведена трансторакальная биопсия участка средней доли правого легкого. Проведено морфологическое исследование фрагмента ткани легкого размерами 2×2×1 см. В отдельных фокусах, субплеврально, а также в толще легочной ткани отмечаются обширные кальцинаты с перифокальной воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией. При окраске по Цилю–Нильсену кислотоустойчивых бактерий не найдено; при трех-

цветной окраске по Массону выявлены признаки склеротических изменений (рис. 3). По результатам иммуногистохимического исследования, клетки воспалительного инфильтрата состоят из CD45-позитивных лимфоцитов и CD68-позитивных гистиоцитов. Таким образом, по итогам биопсии впервые в нашей стране подтвержден диагноз ЛАМ. В доступной отечественной литературе нам встретились единичные описания ЛАМ у ребенка и взрослых, диагностированного на основе данных обзорных РГК [23–25]. Наблюдение за пациентом продолжается.

ЛАМ – удивительное орфанное заболевание, при котором легкие наполняются костными внутриальвеолярными камнями, что может приводить к медленно нарастающей дыхательной недостаточности. Эффективных методов лечения ЛАМ не существует за исключением проводимой при прогрессировании заболевания трансплантации легких. Необходимо накопление опыта ведения пациентов с ЛАМ в нашей стране, возможного лишь при мультидисциплинарном подходе, продемонстрированном в приведенном клиническом наблюдении. Особенности данного наблюдения – редкая манифестация заболевания в грудном возрасте, сопровождаемая развитием варианта синдрома утечки воздуха – пневмомедиастинума (в доступной литературе указаний на пневмомедиастинум при ЛАМ не встретилось); типичная рентгенологическая и КТ-картина (картина РГК пациента, симулирующая пневмонию, соответствует ранней стадии заболевания, при которой микролиты представлены постепенно кальцифицирующимися аморфными телами; КТ наряду с микролитами демонстрировала свойственные детям с ЛАМ участки «матового стек-

ла») при нетипичных для детского возраста результатах биопсии легких, выявившей склеротические изменения.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.


**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

Alekseeva O.V.  0000-0001-6253-0152


Taniya R.V.  0000-0001-6937-2353

Frolov P.A.  0000-0001-6564-9829

Skobeev D.A.  0000-0001-6446-9201

Topilin O.G.  0000-0002-5302-0502

Berezhanskiy P.V.  0000-0001-5235-5303

Gorev V.V.  0000-0001-8272-3648

## Список литературы

1. Bendsirup E, Jonsson ALM. Pulmonary alveolar microlithiasis: no longer in the stone age. *ERJ Open Res.* 2020; 6: 00289–2020.
2. Puhr L. Microlithiasis alveolaris pulmonum. *Virchows Arch. A Patho Anat. Histopathol.* 1933; 290: 156–160.
3. Castellana G, Castellana G, Gentile M, Castellana R, Resta O. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *Eur. Respir. Rev* 2015; 24: 607–620.
4. Caffrey PR, Altman RS. Pulmonary alveolar microlithiasis occurring in premature twins. *J. Pediatr.* 1965; 66: 758–763.
5. Stefani M. La microlitiasi alveolare polmonare. *Anat. Patol. Oncol.* 1968; 34: 485–526.
6. Dahabreh M, Najada A. Pulmonary alveolar microlithiasis in an 8-month-old infant. *Ann. Trop. Paediatr.* 2009; 29: 55–59.
7. Yalin T, Arslan A, Selchuk M, Tanik A. Pulmonary Alveolar Microlithiasis: Six Case Reports. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 1993; 10: 47–50. doi: 10.5835/JECM.V10I1-2.465.
8. Sigur E, Roditis L, Labouret G, Bieth E, Simon S, Martin-Blondel A, et al. Pulmonary Alveolar Microlithiasis in Children Less than 5 Years of Age. *J. Pediatr.* 2020; 217: 158–164.e1.
9. Corut A, Senyigit A, Ugur SA, Altin S, Ozcelik U, Calisir H, et al. Mutations in *SLC34A2* cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 650–656.
10. Poelma DL, Ju MR, Bakker SC, Zimmermann LJ, Lachmann BF, Iwaarden JF. A common pathway for the uptake of surfactant lipids by alveolar cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 30: 751–758.
11. Kosciuk P, Meyer C, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (158): 200024.
12. Mariotta S, Guidi L, Mattia P, Torrelli L, Pallone G, Pedicelli G, et al. Pulmonary Microlithiasis. *Respiration.* 1997; 64: 165–169.
13. Devine OP, Harborne AC. Pneumothorax secondary to pulmonary alveolar microlithiasis. *Clin. Case Rep.* 2018; 6: 764–765.
14. Mascie-Taylor BH, Wardman AG, Madden CA, Page RL. A case of alveolar microlithiasis: observation over 22 years and recovery of material by lavage. *Thorax.* 1985; 40: 952–953.
15. Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respir. Med.* 2013; 107: 1–9.
16. Alkhankan E, Yamin H, Bukamur H, Alkhankan F, Shweihat Y, Zeid F. Pulmonary alveolar microlithiasis diagnosed with radiography, CT, and bone scintigraphy. *Radiol. Case Rep.* 2019; 14: 775–777.
17. Castellana G, Castellana R, Fanelli C, Lamorgese V, Florio C. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical and Radiological course, conventional and HRCT, in three cases. Hypothesis of radiological classification of the disease. *Radiol. Med.* 2003; 106: 160–168.
18. Gasparetto EL, Tazoniero P, Escuissato DL, Marchiori E, Silva FE, Sakamoto D. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with crazy-paving pattern on high resolution CT. *Br. J. Radiol.* 2004; 77: 974–976.
19. Marchioril E, Souza AS, Franquet T, Muller NL. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution CT. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 184: 273–282.
20. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1654–1669.



21. Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: A systematic review and metaanalysis. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2016; 13: 1828–1838.
22. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Picucchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration.* 2016; 91: 215–227.

23. Дрожжев М.Е., Костюченко М.В. Легочный альвеолярный микролитиаз. Вопросы охраны материнства и детства. 1987; 8: 62–64.
24. Даниляк И.Г. Трудный диагноз болезней органов дыхания. М.: Русский врач, 2005: 194.
25. Гольдштейн В.Д. Пороки развития легких в клинической практике. М.: Визом, 2013: 208.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-175-180  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-175-180>

А.С. Шарыкин<sup>1,2</sup>, Е.В. Карелина<sup>1</sup>, Н.К. Константинова<sup>1</sup>, В.А. Бадтиева<sup>2</sup>

## ИЗОЛИРОВАННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ЮНОГО СПОРТСМЕНА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»,  
<sup>2</sup>ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,  
восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, г. Москва, РФ



Представлено уникальное клиническое наблюдение прижизненной диагностики гипоплазии правой коронарной артерии у молодого профессионального спортсмена. Данное наблюдение демонстрирует важность проведения нагрузочных тестов при диспансерном обследовании спортсменов, а также современные методы диагностики патологии коронарных артерий.

**Ключевые слова:** спортивная кардиология, аномалии коронарных артерий, гипоплазия коронарной артерии, правая коронарная артерия, велоэргометрия, коронарография, радионуклидная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

**Цит.:** А.С. Шарыкин, Е.В. Карелина, Н.К. Константинова, В.А. Бадтиева. Изолированная гипоплазия правой коронарной артерии у юного спортсмена: описание клинического наблюдения и краткий обзор литературы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (5): 175–180.

A.S. Sharykin<sup>1,2</sup>, E.V. Karelina<sup>1</sup>, N.K. Konstantinova<sup>1</sup>, V.A. Badtieva<sup>2</sup>

## ISOLATED HYPOPLASIA OF THE RIGHT CORONARY ARTERY IN A YOUNG ATHLETE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

<sup>1</sup>Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, <sup>2</sup>Moscow scientific and practical center for medical rehabilitation, rehabilitation and sports medicine, Moscow, Russia

A unique clinical observation of the intravital diagnosis of hypoplasia of the right coronary artery in the young professional athlete is presented. This observation demonstrates the importance of carrying out stress tests during the dispensary examination of athletes, as well as modern methods of diagnosis of pathology of coronary arteries.

### Контактная информация:

Шарыкин Александр Сергеевич – д.м.н., детский кардиолог ДГКБ им. З.А. Башляевой, кардиолог Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины  
Адрес: Россия, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28  
Тел.: (916) 188-58-60  
sharykin1947@mail.ru  
Статья поступила 10.06.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Sharykin Aleksandr Sergeevich – D. Sc. Med., pediatric cardiologist, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, cardiologist, Moscow scientific and practical center for medical rehabilitation, rehabilitation and sports medicine  
Address: 28, Geroev Panfilovtsev ul., Moscow, 125373, Russia  
Phone: (916) 188-58-60  
sharykin1947@mail.ru  
Received on Jun. 10, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

**Keywords:** sports cardiology, coronary artery anomalies, coronary hypoplasia, right coronary artery, bicycle ergometry, coronary angiography, radionuclide computed tomography, magnetic resonance imaging.

**For citation:** A.S. Sharykin, E.V. Karelina, N.K. Konstantinova, V.A. Badtieva. Isolated hypoplasia of the right coronary artery in a young athlete: a case report and literature review. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 175–180.

Аномальные коронарные артерии (КА), несмотря на свою редкость, могут создавать значительные проблемы, особенно для спортсменов. Симптоматика и летальные исходы возникают в результате критического снижения кровоснабжения сердца из-за множества факторов – стеноза устья, острого угла отхождения сосуда от аорты, внешней компрессии, облитерирующего поражения артерий. К таким потенциально опасным аномалиям относятся и гипоплазии КА, которые значительно затрудняют кровоснабжение в соответствующем бассейне, особенно при физической нагрузке.

Согласно анализу литературы гипоплазированные артерии могут существовать в изолированном виде или сочетаться с другими аномалиями – кардиомиопатией, кардиомегалией, атеросклерозом, эндокардиальным фиброэластозом. В классификации P. Angelini представлено не менее 75 вариантов аномального отхождения, продолжения и окончания КА [1], которые диагностируют в основном по результатам патологоанатомического вскрытия. Однако в доступной литературе нами не найдено сообщений о прижизненной диагностике изолированной гипоплазии правой КА у молодых, физически активных людей.

Мы располагаем наблюдением за молодым бессимптомным спортсменом, у которого данная патология оказалась находкой при плановом обследовании.

#### Клиническое наблюдение

Пациент Л., 17 лет, кандидат в мастера спорта, в течение 4 лет до 5–6 раз в неделю занимается по 3 ч статическим видом спорта с вовлечением верхнего плечевого пояса. Успешно выступает на всероссийских соревнованиях. Ранее обследовался в спортивных диспансерах, противопоказаний для допуска к занятиям не выявлялось. При очередном прохождении углублен-

ного медицинского осмотра жалоб на болевой синдром, чрезмерную усталость, пре- и синкопальные состояния как в покое, так и при физических нагрузках не предъявлял. ЭКГ в покое без патологии, однако во время выполнения нагрузочного теста на велоэргометре выявлены инверсия зубцов Т в отведениях II, III, aVF, V<sub>5</sub>–V<sub>6</sub> и депрессия сегмента ST в восстановительном периоде, продолжавшаяся около 5 мин (рис. 1). Дальнейшее обследование проведено по обращению в ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ. Рост спортсмена 171 см, вес 65 кг, площадь поверхности тела (ППТ) 1,76 м<sup>2</sup> (Наускок). В семейном анамнезе преждевременных сердечных заболеваний и внезапных смертей не отмечалось. При физикальном обследовании признаков сердечной недостаточности выявлено не было.

Так как проведенный нагрузочный тест не отражал специфику выбранного вида спорта, при котором основная работа ложится на плечевой пояс, он был дополнен холтеровским мониторингом ЭКГ непосредственно в период тренировки, во время которого также была зафиксирована инверсия зубца Т. Дополнительно выявлено, что такие же изменения ЭКГ возникали при эмоциональных переживаниях пациента (рис. 2).

При эхокардиографии (ЭхоКГ) пороков сердца или клапанной патологии не выявлено, полости сердца и толщина миокарда в пределах референсных значений. Индекс массы миокарда (ИММ) 94,1 г/м<sup>2</sup>. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) не нарушена, фракция выброса (ФВ) 66%. КА отходят от соответствующих синусов аорты, их ход не изменен. Однако впервые в жизни пациента выявлено сужение правой КА, а также локальное истончение и гипокинезия миокарда с его повышенной трабекулярностью на уровне базального отдела задней стенки ЛЖ.

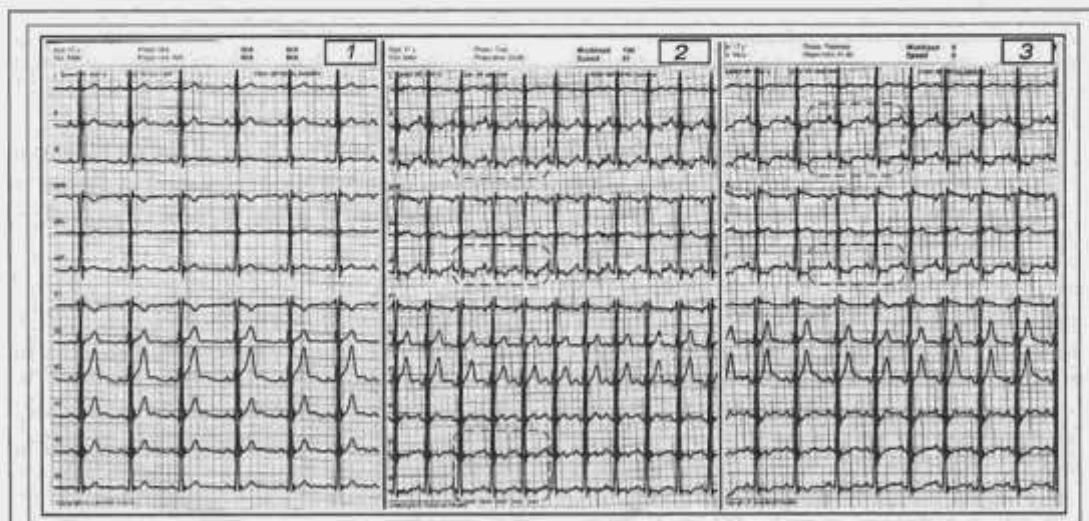


Рис. 1. Динамика ЭКГ пациента Л.: 1 – до нагрузки, 2 – во время нагрузки, 3 – в период восстановления. Пунктиром обведены отрицательные зубцы Т в отведениях II–III, aVF, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> (фрагмент 2) и смещение сегмента ST в отведениях II–III, aVF (фрагмент 3).

В последующем выполнен ряд дополнительных обследований.

1. Компьютерная томография (КТ) с контрастом. Коронарография подтвердила наличие сужения правой КА на протяжении (рис. 3).

При индексировании диаметров КА по ППТ z-score в соответствии с критериями [2] составил для правой КА  $-2,29$  (сужена до 2,1 мм), для левой КА  $+2,53$  (расширена до 5 мм). Диаметры передней межжелудочковой (3,8 мм, z-score =  $+1,99$ ) и огибающей ветвей (2,5 мм, z-score =  $-0,60$ ) находились в пределах референсных значений. Кроме того, выявлен локальный участок истончения миокарда по задней стенке ЛЖ с увеличенной трабекулярностью и признаками сниженного накопления контрастного препарата на этом уровне. ФВ ЛЖ=68%, ФВ правого желудочка (ПЖ)=48%.

2. Радионуклидная КТ миокарда при нагрузке с технецием. При достижении нагрузки 100 Вт на ЭКГ выявлена депрессия сегмента ST в отведениях  $V_3-V_6$  до 1,8 мм, однако болевой синдром не возник. При визуальной и полуколичественной оценке накопления препарата отмечены признаки умеренного снижения перфузии жизнеспособного миокарда в области передней стенки ЛЖ и передней части межжелудочковой перегородки (МЖП) как в покое, так и при нагрузке. Кроме того, выявлены зоны колебания перфузии при нагрузке в средних и базальных сегментах задней стенки миокарда ЛЖ и задней части МЖП.

3. МРТ с контрастом. Сердце не увеличено в размерах, аритмогенной дисплазии ПЖ не выявлено, ФВ ПЖ=64%, ФВ ЛЖ=56%, признаков нарушения отхождения КА нет. По заднеперегородочному сегменту на базальном уровне небольшой гипокинез; локальный участок истончения компактного слоя задней стенки ЛЖ (до 5 мм) и повышенной трабекулярности (до 8 мм, отношение толщины слоев 1:1,6). Признаков отека, гиперемии, фиброза миокарда не выявлено.

Таким образом, по данным комплексного обследования были исключены гипертрофическая и аритмогенная кардиомиопатия (КМП), злокачественный пролапс митрального клапана и атеросклеротические изменения КА, способные давать подобные изменения ЭКГ у спортсменов [3].

По результатам совокупного обследования поставлен диагноз: «Гипоплазия правой КА, компенсаторная дилатация левой КА. Локальные нарушения коронарного кровоснабжения в задней стенке ЛЖ и МЖП. Локальный участок истончения и повышенной трабекулярности миокарда по задней стенке ЛЖ».

Пациенту рекомендовано исключить соревновательные нагрузки для предотвращения прогрессирующего повреждения миокарда. Также акцентировано внимание на необходимость немедленного обращения к врачу при появлении болей в груди, необъяснимой одышки, сердцебиений или пресинкопальных состояний.

### Обсуждение

Гипоплазия правой КА – это врожденная аномалия с невыясненными в настоящее время этиологическими факторами. В литературе ее также обозначают

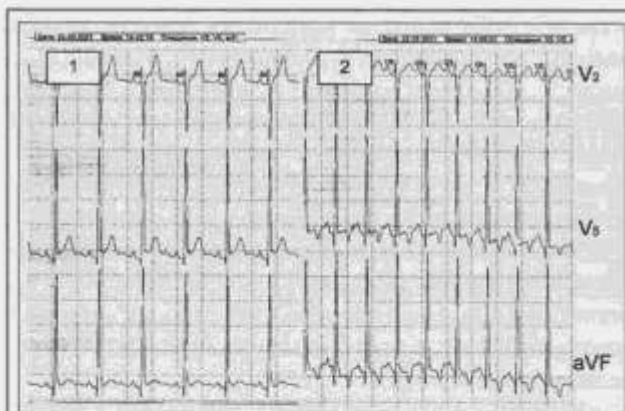


Рис. 2. Фрагменты холтеровского мониторинга ЭКГ пациента Л.: 1 – спокойная ходьба, 2 – отрицательные зубцы Т в отведениях  $V_3$  и  $aVF$  при эмоциональных переживаниях.

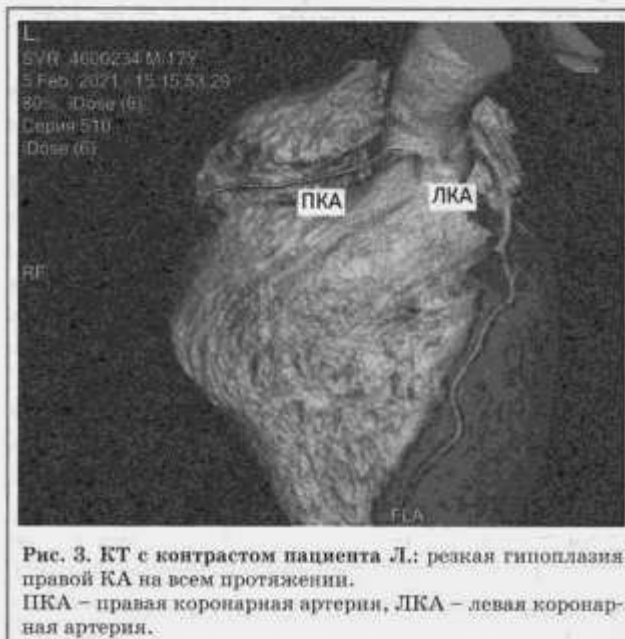


Рис. 3. КТ с контрастом пациента Л.: резкая гипоплазия правой КА на всем протяжении. ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия.

как миниатюрную правую КА, недоминантную правую КА и рудиментарную правую КА. О патологии судят по степени уменьшения артерии, доставляющей кровь только в ПЖ и заканчивающейся до отхождения задней нисходящей артерии и заднебоковой артерии.

В норме правой КА дает ветви, снабжающие нижнюю (диафрагмальную) стенку ЛЖ, заднюю треть МЖП, базальные отделы заднебоковой стенки ЛЖ, а также свободную стенку ПЖ. В присутствии гипоплазии правой КА система левой КА становится доминирующей, левая передняя нисходящая артерия и огибающая артерии снабжают большую часть ЛЖ. Кровоснабжение остального миокарда зависит от степени развития анастомозов между бассейнами правой и левой КА. Чем дольше и постепенней развивается ишемия (например, при постепенном нарастании систематических нагрузок, как при занятиях спортом), тем более выражены анастомозы.

Оценку диаметра КА рекомендуется проводить с использованием z-score – фактора, указывающего на степень сигмального отклонения измеренной величины от средней в популяции с нормальным распределением для данной ППТ. Чем меньше колебания размеров в итоговой модели, тем выше точность оценок.

В связи с этим наиболее валидными представляются модели, предложенные F. Dallaire и N. Dahdah [2], а также T. Kobayashi и соавт. [4], которые, к тому же, учитывают и размеры огибающей ветви (см. таблицу). Кроме того, в исследовании F. Dallaire и N. Dahdah по сравнению с другими вариантами [5, 6] более точно отражены изменения у пациентов с небольшой ППТ.

Частота данной патологии в мировой литературе колеблется в широких пределах – от 1,6 до 6,2% [8, 9], значительно завися от объема проведенных авторами коронарографий; в русскоязычной литературе указана частота в 0,4% [10].

Вероятно, первыми о гипоплазии правой КА сообщили В. J. Maron и его коллеги, которые обнаружили аномалию при вскрытии трупа 17-летней девушки, которая внезапно скончалась сразу после завершения трехмильного забега [11]. Последующие сведения о гипертрофической КМП включали либо также посмертные исследования [12–14], либо коронарографическую диагностику в случаях клинических симптомов ишемии миокарда у лиц разного возраста [8–10]. По данным литературы, жалобы до постановки диагноза могут включать сердцебиение, боль в груди, одышку и обмороки, которые сопровождаются соответствующими морфологическими изменениями сердца (последствия хронической ишемии, рубцовые изменения в заднебазальных отделах желудочков и МЖП), обнаруживаемыми при вскрытии пациентов с гипоплазией правой КА [15].

Наше наблюдение является первым сообщением о прижизненной диагностике изолированной гипоплазии правой КА у профессионального спортсмена. Особенность наблюдения – асимптомность патологии, несмотря на регулярные спортивные нагрузки на протяжении длительного времени. Отсутствие болевых признаков ишемии миокарда может быть связано со следующими факторами:

1. Относительно небольшая тяжесть физических упражнений, специфичных для практикуемого вида спорта, позволившая развиваться в течение длительного времени анастомозам между бассейнами левой и правой КА (диаметр левой КА компенсаторно увеличился до z-score +2,53).
2. Отсутствие выраженной гипертрофии миокарда (ИММ=94,1 г/м<sup>2</sup>).
3. Наличие коронарной гипоперфузии при повышенной нагрузке лишь в виде мозаичных зон.
4. Сравнительно низкие потребности в кислороде ПЖ, что связано с заметно меньшим систолическим давлением в нем по сравнению с ЛЖ (в норме экстракция кислорода миокардом ПЖ равна 46,3% при экстракции в ЛЖ – 79–93% [16]). Кроме того, низкое давление в ПЖ позволяет осуществлять перфузию миокарда не только в диастолу, но и в систолу.

Тем не менее последствия относительно низкого коронарного резерва могут проявляться при дополнительной физической нагрузке, например во время тестирования. По мнению некоторых авторов, переходящая инверсия зубца Т может отражать первоначальное снижение коронарного кровотока с последующей реперфузией КА, с кратковременным болевым синдромом или без такового (Wellens Syndrome) [17,

18]. При подобных процессах в бассейне левой КА инверсия Т локализуется в V<sub>2</sub>–V<sub>3</sub>, при патологии правой КА – в нижних отведениях наряду с высоким зубцом Т в V<sub>2</sub>–V<sub>3</sub> [19]. Данные изменения ЭКГ регистрировали у пациентов с атеросклеротическими изменениями КА и трактовали как кратковременный тромбоз с последующим спонтанным лизисом тромба и ликвидацией спазма артерии. Так как в нашем наблюдении локальных сужений не было выявлено, дефицит кровотока в период нагрузки можно объяснить повышенным сопротивлением правой КА, суженной на большом протяжении, и возможным кратковременным спазмом сосудов. Вероятность спастической реакции подтверждается возникновением переходящей инверсии зубца Т не только при нагрузке, но и при эмоциональных переживаниях.

В покое кровоток в коллатерально-зависимом миокарде равноценен кровотоку в нормально перфузируемом миокарде. Однако способность коллатералей обеспечивать адекватный артериальный приток для поддержания целостности миокарда в ответ на физическую нагрузку или другой стресс может быть ограничена. Подобное состояние нашло отражение на ЭКГ у нашего пациента при выполнении нагрузочных тестов. Появление таких изменений ЭКГ только в последнее время жизни пациента можно объяснить ростом и развитием организма юного спортсмена, которые сопровождались также ростом сердца с появлением дополнительных требований к коронарному кровотоку. Кроме того, неизбежно прогрессировала определенная спортивная гипертрофия миокарда, приводящая к повышенным потребностям в кислороде уже в покое.

Как известно, при интенсивной нагрузке коронарный кровоток должен увеличиться более чем на 430%, в основном за счет вазодилатации [16]. Дополнительные механизмы включают рост экстракции кислорода из крови, увеличение концентрации гемоглобина (за счет диффузии плазматических компонентов в ткани); облегчается отдача кислорода гемоглобином, кровоток перераспределяется от субэндокардиальных к субэпикардиальным слоям миокарда. При наличии гипоплазии КА работа компенсаторных механизмов нарушается. Наиболее заметна недостаточная динамика проходного сечения артерий. Если сравнить гипотетические артерии диаметром 2 и 4 мм, то при нагрузке, когда диаметр сосудов должен возрасти в 2 раза, разница в их поперечном сечении будет четырехкратной, то есть узкий сосуд существенно отстает в своих возможностях по увеличению кровотока при нагрузке. Этим объясняется тот факт, что во многих случаях внезапной смерти при гипоплазии КА не находят коронаросклероз и какие-либо обструкции КА [15].

Какие еще опасности связаны с гипоплазированными КА?

При отсутствии значительных физических нагрузок пациенты с гипоплазией правой КА могут доживать до преклонных (78–93 года) лет [12]. Однако данная патология может приводить к инфаркту миокарда и/или внезапной смерти в ситуациях, провоцирующих резкое усиление потребностей миокарда в

Z-score КА пациента Л. и значения показателя по данным литературы

КА	Диаметр КА у пациента, мм	Olivieri L. и соавт., 2008 [5]	Dallaire F., Dahdah N., 2011 [2]	Kobayashi T. и соавт., 2016 [4]	Lopez L. и соавт., 2017 [7]
		количество наблюдений			
		432	1036	1284	3215 человек различной расы
z-score					
ЛКА	5	+2,44	+2,53	+3,49	+1,63
ПМЖВ	3,8	+1,7	+1,99	+1,89	+3,08
ОВ	2,5	–	–0,60	–0,07	–
ПКА	2,1	–1,57	–2,29	–2,34	–1,26
Диапазон колебаний диаметра ПКА (средняя величина), мм		2,06–4,0 (2,87)	2,26–4,43 (3,35)	2,26–4,48	1,60–4,38

ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, полужирным шрифтом выделены значительные отклонения от референсных значений.

кислороде, например при перегрузке ПЖ вследствие тяжелого легочного заболевания [12] или при спазме коронарных сосудов. Последнее предположение подтверждается наблюдениями, что у пациентов со стенокардией покоя и гипоплазией правой КА искусственно вызванный спазм в левой КА возникает значительно чаще, чем у пациентов без гипоплазии правой КА (69,2% vs. 23,4%,  $p < 0,001$ ), и более часто при стенокардии покоя, чем при нагрузочной стенокардии [8].

Длительная ишемия может вызвать диффузный фиброз миокарда со снижением его эффективности и, как следствие, постепенной недостаточностью как ЛЖ, так и ПЖ. В нашем наблюдении подобные изменения не выявлены, что свидетельствует о интермиттирующей и невыраженной ишемии миокарда. Тем не менее мы считаем целесообразным исключить соревновательные нагрузки у данного пациента для предотвращения прогрессирующего повреждения миокарда. Изменение образа жизни – основной лечебный фактор, так как возможности терапевтического или хирургического лечения гипоплазии КА ограничены в связи с отсутствием полноценного периферического сосудистого русла.

Приведенное наблюдение подчеркивает важность использования нагрузочных тестов у профессиональных спортсменов при диспансерной оценке состояния сердечно-сосудистой системы, а также применения

различных методов визуализации сердца для полноценной диагностики предполагаемой патологии.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральной в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Sharykin A.S.  0000-0002-5378-7316

Karelina E.V.  0000-0002-9358-3334

Konstantinova N.K.  0000-0002-5774-2115

Badtieva V.A.  0000-0003-4291-679X

## Список литературы

1. Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation*. 2007 Mar 13; 115 (10): 1296–1305. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618082.
2. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2011 Jan; 24 (1): 60–74. doi: 10.1016/j.echo.2010.10.004.
3. D'Ascenzi F, Anselmi F, Adami PE, Pelliccia A. Interpretation of T-wave inversion in physiological and pathological conditions: Current state and future perspectives. *Clin. Cardiol*. 2020 Aug; 43 (8): 827–833. doi: 10.1002/clc.23365.
4. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Masashi Mikami, Shunichi Ogawa, Kenji Hamaoka, et al. A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016 Aug; 29 (8): 794–801.e29. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.017.
5. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2009 Feb; 22 (2): 159–164. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.003.
6. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007 Jul 10; 116 (2): 174–179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690875.
7. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and

Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017 Nov; 10 (11): e006979. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006979.

8. Sueda S, Kohno H. Clinical characteristics in patients with rest angina and hypoplastic right coronary artery. *Heart Vessels.* 2020 Apr; 35 (4): 443–450. doi: 10.1007/s00380-019-01507-w.

9. Aydar Y, Yazici HU, Birdane A, Ulus T, Nadir A, Nasifov M, et al. Relationship between hypoplastic right coronary artery and coronary artery anomalies. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013 Mar; 17 (5): 694–700.

10. Максудов М.Ф., Икрамов А.И., Джурбаева Н.М., Хайдаров У.О. МСКТ-ангиография в диагностике аномалий развития и вариантов строения коронарных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2017; 11 (3): 25–35.

11. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation.* 1980 Aug; 62 (2): 218–229. doi: 10.1161/01.cir.62.2.218.

12. Nakahara K, Matsushita S, Ohkawa S, Kuramoto K. Isolated right ventricular infarction resulting from thrombotic occlusion of a hypoplastic right coronary artery. *Jpn. Heart J.* 1989 Jan; 30 (1): 95–101. doi: 10.1536/ihj.30.95. PMID: 2724533.

13. Zugibe FT, Zugibe FT Jr, Costello JT, Breithaupt MK. Hypoplastic coronary artery disease within the spectrum of

sudden unexpected death in young and middle age adults. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 1993 Dec; 14 (4): 276–283. doi: 10.1097/0000433-199312000-00002.

14. Sivridis E, Pavlidis P, Stamos C, Giatromanolaki A. Sudden death after myocardial infarction in a high-school athlete. *J. Forensic. Sci.* 2010 Sep; 55 (5): 1378–1379. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01397.x.

15. Wick R, Otto S, Byard RW. Is right coronary artery hypoplasia and sudden death an underdiagnosed association? *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 2007 Jun; 28 (2): 128–130. doi: 10.1097/PAF.0b013e31805c93fd.

16. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol. Rev.* 2008 Jul; 88 (3): 1009–1086. doi: 10.1152/physrev.00045.2006.

17. Win Htut Oo SZ, Khalighi K, Kodali A, May C, Aung TT, Snyder R. Omnipresent T-wave inversions: Wellens' syndrome revisited. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2016 Sep 7; 6 (4): 32011. doi: 10.3402/jchimp.v6.32011.

18. Miner B, Grigg WS, Hart EH. Wellens Syndrome. 2020 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Jan. PMID: 29494097.

19. Piña-Paz SA, Singh A. T-wave inversions in inferior ST-elevation myocardial infarction – A case of «inferior Wellens sign». *Am. J. Emerg. Med.* 2021 Jun; 44: 478.e1–478.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.053.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-180-187  
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-180-187

С.О. Салугина<sup>1</sup>, Е.С. Федоров<sup>1</sup>, Н.С. Лев<sup>2</sup>, С.О. Жикривецкая<sup>2</sup>, А.Н. Шаповаленко<sup>1</sup>,  
А.В. Торгашина<sup>1</sup>, О.А. Головина<sup>1</sup>

## СИНДРОМ SAVI: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА И ПУЛЬМОНОЛОГА

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой МЗ РФ,  
<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



SAVI-синдром – STING-ассоциированная васкулопатия с ранним началом – редкое моногенное аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание, связанное с мутацией в гене *TMEM173*, относится к интерферопатиям 1-го типа. Характеризуется ранним дебютом, лихорадкой, кожными высыпаниями (васкулопатией), артритом, интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), повышением уровня острофазовых маркеров, присутствием аутоантител (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и другие антитела). Основное лечение – глюкокортикоиды, ингибиторы JAK. В данной публикации представлен обзор данных литературы, касающихся этого редкого заболевания, а также немногочисленных семейных наблюдений. Представлены собственные клинические примеры: двух детей из двойни и отца из одной семьи, страдающих SAVI-синдромом, терапия этих пациентов, сложный путь диагностики, в том числе генетической, начиная с пульмонолога, генетика и заканчивая ревматологом. При анализе представленного семейного случая очевидно, что пациенты с SAVI-синдромом могут встретиться в практике ревматолога и пульмонолога. Особого внимания требуют дети с ранним дебютом с системными проявлениями (лихорадка,

### Контактная информация:

Салугина Светлана Олеговна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста

Научно-исследовательского института

ревматологии им. В.А. Насоновой

Адрес: Россия, 115522, г. Москва,

Каширское шоссе, 34А

Тел.: (985) 761-48-49

rafon1@yandex.ru

Статья поступила 7.07.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Salugina Svetlana Olegovna – D. Sc. Med., leading researcher, Laboratory of Rheumatic Diseases of Children, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Address: 34A Kashirskoe highway, Moscow,

115522, Russia

Phone: (985) 761-48-49

pafon1@yandex.ru

Received on Jul. 7, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

кожные высыпания, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром), артритом в сочетании с ИЗЛ, повышением СОЭ, С-реактивного белка, наличием аутоантител. Крайне важно собрать семейный анамнез для выявления аналогичных случаев у родственников и своевременно выполнить генетическое тестирование.

**Ключевые слова:** SAVI-синдром, интерферопатии, семейные наблюдения, лечение, JAK-ингибиторы, ген *TMEM173*.

**Цит.:** С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.С. Лев, С.О. Жикривецкая, А.Н. Шаповаленко, А.В. Торгашина, О.А. Головина. Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 180–187.

S.O. Salugina<sup>1</sup>, E.S. Fedorov<sup>1</sup>, N.S. Lev<sup>2</sup>, S.O. Zhikrivetskaya<sup>2</sup>, A.N. Shapovalenko<sup>1</sup>,  
A.V. Torgashina<sup>1</sup>, O.A. Golovina<sup>1</sup>

## SAVI SYNDROME: LITERATURE REVIEW AND FAMILY CASE IN RHEUMATOLOGY AND PULMONOLOGY

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, <sup>2</sup>Research and Clinical Institute for Pediatrics named after academician Yuri Veltishev, Pirogov Russian National University, Moscow, Russia

SAVI syndrome – STING-associated early-onset vasculopathy – a rare monogenic autosomal dominant autoinflammatory disease associated with a mutation in the *TMEM173* gene, belongs to type 1 interferonopathies. It is characterized by early onset, fever, skin rashes (vasculopathy), arthritis, interstitial lung disease (ILD), increased levels of acute phase markers, and the presence of autoantibodies (antinuclear factor, rheumatoid factor and other antibodies). The main treatment is glucocorticoids, JAK inhibitors. This publication provides an overview of the literature on this rare disease, as well as a few family observations. We present our own clinical cases: 2 children from twins and a father from the same family suffering from SAVI syndrome, the therapy of these patients, a complex diagnostic path, including genetic diagnostics, starting with a pulmonologist, a geneticist and ending with a rheumatologist. When analyzing the presented family case, it is obvious that patients with SAVI syndrome can encounter in the practice of a rheumatologist and a pulmonologist. Children with early onset with systemic manifestations (fever, skin rashes, lymphadenopathy, hepatolienal syndrome), arthritis in combination with ILD, increased ESR, C-reactive protein, and the presence of autoantibodies require special attention. It is extremely important to collect a family history to identify similar cases in relatives and to perform genetic testing in a timely manner.

**Keywords:** SAVI syndrome, interferonopathies, family observations, treatment, JAK inhibitors, *TMEM173* gene.

**For citation:** S.O. Salugina, E.S. Fedorov, N.S. Lev, S.O. Zhikrivetskaya, A.N. Shapovalenko, A.V. Torgashina, O.A. Golovina. SAVI syndrome: literature review and family case in rheumatology and pulmonology. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 180–187.

Синдром SAVI – представитель редко встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) – недавно выделенной группы патологических состояний, которые характеризуются наличием хронического или рецидивирующего системного воспаления и часто развиваются без провоцирующих факторов [1–4]. Это орфанное заболевание (OMIM 615934; ORPHA:425120), частота встречаемости составляет 1/1 000 000.

SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy) – васкулопатия новорожденных, ассоциированная с мутацией гена *TMEM* (transmembrane protein) 173, кодирующего белок STING (Stimulator of interferon genes). STING – ключевой адапторный белок. Связываясь с циклическим гуанозин-аденозин-монофосфатом (цГМФ), он усиливает экспрессию гена интерферона-β (ИФНβ), который, в свою очередь, усиливает экспрессию ИФН-зависимых генов, в частности гена *IP10*. STING регулирует связь между «сенсо-

ром» и ДНК, имеющей как чужеродное (вирусное, бактериальное) происхождение (например, PAMP), так и возникающее в результате повреждения собственных клеток организма, с продукцией такого важнейшего фактора неспецифической защиты, как ИФН [2, 4, 5]. Путь передачи – аутомно-доминантный. SAVI относится к группе интерферопатий, в развитии которых участвует ИФН-β, в их число входят и такие заболевания, как Aicardi-Goutières синдром и протеасомные болезни, например синдром CANDLE – Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature, характеризующиеся тяжелой неконтролируемой активацией ИФН [2, 5–7]. Впервые термин «интерферопатии 1-го типа» появился в 2011 г. [8]. Описание синдрома SAVI как интерферопатии 1-го типа было представлено в 2014 г. Y. Liu и соавт. [5]. Авторы описали пациента раннего возраста с симптомами системного воспаления, кожными высыпаниями и легочными проявлениями, у

которого при полноэкзомном секвенировании была идентифицирована мутация *de novo* p.N154S в гене *TMEM173*. У родителей мутации не были выявлены. В дальнейшем были описаны семейные наблюдения сочетания интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и РФ-позитивного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), впоследствии трактованные как SAVI [9–12]. У всех выявлялась мутация p.V155M (с.463G>A), определенная как наиболее частая. В следующих описаниях фигурировали и другие мутации – p.V147L, p.N154S, p.A284G, p.C206T и p.A281G, большинство из которых локализовались в экзоне 5 [8, 13]. В дальнейших исследованиях ученые предположили корреляцию типа мутаций с фенотипом заболевания. Так, например, с мутацией p.N154S связывали разнообразие клинических проявлений и даже формирование у некоторых больных *lupus-like* фенотипа [10]. В исследовании S. Torreggiani и соавт., где представлен анализ течения заболевания у 30 пациентов с SAVI, показана более высокая частота развития тяжелого легочного поражения у больных с мутацией p.V155M [14].

**Клинические проявления.** Заболевание у пациентов с SAVI дебютирует в очень раннем возрасте (первые месяцы жизни) с появления эпизодов системного воспаления с повышением СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), кожной васкулопатией и ИЗЛ [2, 5, 15, 16]. Кожные высыпания располагаются на различных участках тела, представлены телеангиэктазиями, узелками, пустулезными или пузырьковыми элементами на коже щек, носа с развитием перфорации носовой перегородки [2, 5, 7]. Повреждения кожи распространяются на ушные раковины, пальцы рук, ног и подошвы. Кожные изменения усугубляются в зимний период, они болезненны, эволюционируют с формированием вторичных элементов в виде язв и корочек. Язвенные дефекты приводят к образованию инфарктов тканей, резорбции костей дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, гангрене дистальных фаланг, обуславливающие необходимость ампутации пальцев, образование грубых рубцов на коже. Описаны также *livedo reticularis*, феномен Рейно, извитость капилляров ногтевого ложа при капилляроскопическом исследовании.

Изменения со стороны дыхательной системы представлены ИЗЛ, которое может проявиться очень рано. Описаны появление тахипноэ и симптомы ИЗЛ у некоторых пациентов в раннем детском возрасте [7, 17]. S.L.N. Clarke и соавт. (2020) описали семью, где у пациентки симптомы ИЗЛ дебютировали в периоде новорожденности, а у матери и бабушки – в более старшем возрасте. Как правило, легочные изменения различной степени тяжести (вплоть до тяжелых диспноэ) появляются после кожных манифестаций. По данным литературы, поражение легких присутствовало у 86,7–90% больных с SAVI. Несмотря на то что у половины из них респираторные симптомы отсутствовали, у большинства отмечались изменения на компьютерной томографии (КТ), у 40–75% определялся легочный фиброз [6, 14]. С. Picard и соавт. описали трех молодых пациентов с SAVI (2 из одной семьи и один спорадический случай),

у которых симптомы легочного фиброза появились уже в начале болезни. Отмечалась резистентность к лечению глюкокортикоидами (ГК), что привело к трансплантации легких уже на ранних стадиях заболевания [6, 11]. Имеется описание случаев SAVI без легочных изменений [10, 11], с другой стороны, может встречаться изолированное ИЗЛ у ряда больных без других клинических симптомов [14]. В 60% случаев отмечена лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов. Хроническое ИЗЛ при SAVI может привести к фатальному исходу, в связи с чем такие больные нуждаются как можно в более ранней таргетной терапии.

Поражение суставов – характерное проявление у пациентов с SAVI, как и вообще при интерферопатиях, которые могут манифестировать как первичное мышечно-скелетное заболевание. Так, например, происходит формирование артропатии Жакку – ревматоидоподобного суставного синдрома с деформациями кистей при системной красной волчанке (СКВ), артропатии при заболевании, ассоциированном с мутацией *DNASE2* [17–19]. У некоторых больных с SAVI в клинической картине присутствуют симметричный эрозивный серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) полиартрит, миозит и атрофия мышц, что затрудняет своевременную диагностику. Однако поражение суставов у данной группы больных не носит деструктивный характер, что отличает его от ЮИА и других суставных заболеваний. Лечение стандартными противоревматическими препаратами (метотрексат, азатиоприн, сульфасалазин, мофетила микофенолат) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), например адалимумабом, у данных пациентов не имело успеха. Изменения в легких расценивались в ряде случаев как осложнения течения ЮИА и лечения метотрексатом [17].

Из других признаков для SAVI характерны лихорадка, задержка в развитии ребенка. В отличие от других интерферопатий поражения головного мозга и когнитивных нарушений у выживших пациентов не отмечено [20]. Интересно, что течение заболевания отличалось у разных больных: у некоторых доминировала тяжелая легочная патология, приводившая к летальному исходу, у других были только изолированные кожные проявления [9, 10, 12].

**Лабораторное и инструментальное обследование.** Характерно повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ) в сыворотке крови, уровни мышечных ферментов могут быть повышены у пациентов, у которых развивается миозит. В ряде случаев обнаруживаются аутоантитела (РФ, антинуклеарный фактор – АНФ, антинейтрофильные цитоплазматические антитела – АНЦА, антитела к фосфолипидам – АФЛ) [2, 4, 14, 16]. На рентгенограммах грудной клетки и мультиспиральной КТ (МСКТ) легких у пациентов с SAVI обычно имеются признаки ИЗЛ (интерстициальная и перибронхиальная инфильтрация в обоих легких, диффузное сетчатое помутнение) с варьирующей степенью легочного фиброза и аденопатии [5, 7, 9, 11]. При бронхоальвеолярном лаваже выявляется воспалительный инфильтрат с большим количеством лимфоцитов. Морфологические изменения при биопсии



легких представлены гиперплазией пневмоцитов 2-го типа, лимфоидной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и эмфизематозными изменениями [2, 6, 7, 9]. Биопсия кожи демонстрирует картину нейтрофильных воспалительных инфильтратов с поражением сосудистой стенки, отложения фибрина, васкулопатию мелких сосудов, их окклюзии [2, 5, 7, 9, 10].

**Диагностика.** Диагноз SAVI устанавливается у пациентов с тяжелым ИЗЛ и кожными проявлениями васкулопатии с ранним началом. Необходимо подтвердить диагноз с помощью молекулярно-генетического анализа с выявлением мутации в гене *TMEM173*.

Дифференциальная диагностика включает ряд ревматических заболеваний (РЗ) (ЮИА, СКВ, ювенильный дерматомиозит – ЮДМ, системная склеродермия – ССД и др.) [21, 22], другие АВЗ, например НИДС, при котором крайне редко также описано ИЗЛ [23], другие моногенные интерферопатии, включая моногенную СКВ, – *С1q* дефицит. Синдром *COPA* – недавно открытое аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией в гене *COPA*, относящееся к группе иммунодефицитных состояний с чертами аутовоспаления, характеризуется ранним началом, полиартритом и прогрессирующим ИЗЛ с частым развитием такого осложнения, как альвеолярные геморрагии [2, 6, 17, 20, 24]. Сочетание раннего дебюта, кожных изменений, ИЗЛ и выявление АНЦА – повод для исключения системного васкулита (гранулематоза с полиангиитом) [6]. ИЗЛ, аденопатия внутригрудных лимфоузлов редко могут встретиться при *NOD2*-ассоциированных заболеваниях, в том числе при синдроме Блау (саркоидоз с ювенильным началом) [6]. Больные с семейным холодовым аутовоспалительным синдромом (FCAS3) среди прочих признаков могут демонстрировать интерстициальную пневмонию. При семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ), в основном у нелеченых пациентов, при развитии редкого фатального осложнения амилоидоза легких (как правило, вместе с амилоидозом почек) могут присутствовать клинические и рентгенологические признаки, имитирующие ИЗЛ, связанное с отложением амилоидного белка в стенках сосудов или в альвеолярные перегородки. Гранулематозные узелки и картина «матового стекла» в легких могут быть также дополнительными легочными проявлениями у пациентов с ССЛ, хотя об этом сообщалось только у одного взрослого пациента [6]. В литературе есть описания крайне редкого осложнения при основных моногенных АВЗ (ССЛ, TRAPS, НИДС/МКД, CAPS) – синдрома активации макрофагов (САМ), который встречается и при инфекциях, ряде РЗ (системный ЮИА, СКВ и др.). Поражение легких у пациентов с САМ может напоминать тяжелую пневмонию, альвеолярные геморрагии, приводить к развитию респираторного дистресс-синдрома и фатального исхода [6].

**Лечение.** Возможности лечения SAVI ограничены. Отмечается частичное улучшение на фоне применения кортикостероидов и болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, в том числе биологической терапии [2, 7, 9, 10, 20]. Есть описания случаев эффективности ритуксимаба у пациентов с выраженными проявлениями полиартрита [17]. Теоретической

основой для применения JAK-ингибиторов у больных SAVI стала установленная способность препаратов из этой группы блокировать транскрипцию гена *IFBN* [2, 4, 5, 25]. Y. Liu и соавт. показали, что инкубация лимфоцитов у пациентов, получающих JAK-ингибиторы, приводила к снижению продукции ИФН- $\beta$  в фибробластах [5, 7]. Полученные результаты предполагают терапевтическую пользу от JAK-ингибиторов (руксолитиниб или барицитиниб) для блокирования сигнализации ИФН 1-го типа [2, 9, 25–27]. Применение JAK-ингибиторов у пациентов с SAVI приводит к нормализации уровня воспалительных маркеров, купированию кожной симптоматики и постепенному улучшению со стороны ИЗЛ, замедлению его прогрессирования в среднем на 2,3 года, однако, по некоторым данным, не нормализует показатели ИФН [14]. Тем не менее данные по этому вопросу еще пока очень малочисленны.

**Исходы и прогноз.** Несмотря на обнадеживающие результаты лечения, исходы этого заболевания все еще остаются плохими, летальный исход отмечается у 23,3% [14], в основном вследствие присоединения оппортунистических вирусных инфекций и развития дыхательной или сердечной недостаточности как осложнения инфекции. Это служит поводом для более широкого использования ингибиторов JAK для лечения интерферопатий [2, 9, 25–27].

**Клинические наблюдения:** мальчик и девочка из двойни, 2018 г.р. Родители пациентов подписали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

**Ранний анамнез обеих детей:** от I беременности (ЭКО) двойней. Во время беременности у матери кровотечение, угроза выкидыша в 6–7 и 14–15 недель, фетоплацентарная недостаточность. Роды кесаревым сечением на 38-й неделе. Родились мальчик с массой тела 2860 г, ростом 50 см, девочка с массой тела 3250 г, ростом 50 см.

**Анамнез заболевания мальчика:** с рождения – одышка, на 3-и сутки ухудшение состояния, гипербилирубинемия, нарастание церебральной депрессии, церебральная ишемия 2-й степени, неонатальная желтуха. Консультирован пульмонологом. Диагноз: «интерстициальная легочная болезнь неуточненная». С 1,5 мес. – сыпь вокруг рта, плохая прибавка в весе, неустойчивый стул, лимфаденопатия, увеличение печени. В 5 мес. был госпитализирован по поводу острого респираторного заболевания в многопрофильный стационар, впервые было обращено внимание на одышку, усиливающуюся при физическом и эмоциональном напряжении, во время еды. В легких выслушивались крепитирующие хрипы на вдохе. На КТ органов грудной клетки признаки ИЗЛ. В дальнейшем – плохая прибавка массы тела, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, кашель во время еды, поперхивания, периодически рвота. Наблюдался пульмонологом с диагнозом: «ИЗЛ неуточненное».

**Анамнез заболевания девочки:** больна с 1,5 года, когда появились кожные высыпания, расцененные как «фурункулы» на пальце и носу, узелковое образование в правой теменной области, боли и покраснение



Рис. 1. Кожные (а–в) и суставные (г, д) изменения у пациентки 2,5 года с SAVI (собственное наблюдение).



Рис. 2. Изменения в легких по данным КТ ОГК у девочки 2,5 года с SAVI (собственное наблюдение).

на руке, припухлость и покраснение голеностопных суставов. Эпизоды лихорадки до фебрильных значений. При дальнейшем наблюдении персистирование артритов (боли, опухание, гиперемия) обоих коленных и голеностопных суставов, узелковые образования в области предплечий, в области мелких суставов кистей и стоп. Признаков одышки, затруднения дыхания не отмечалось. По данным УЗИ внутренних органов – увеличение размеров печени и селезенки. При обследовании: СОЭ 21–91 мм/ч, СРБ 44 мг/л (норма до 5 мг/л), ферритин 81,8–127 мкг/л, РФ 96 МЕ/мл (норма до 15 МЕ/мл). Выявлено повышение уровней IgG и IgA. На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) – обогащение легочного рисунка, выраженный интерстициальный компонент, увеличение лимфоузлов в корнях, уплотнение паракостальной и междолевой главной плевры справа. На КТ легких – множественные субплевральные буллы в обоих легких с участками консолидации легочной ткани в S3 сегменте левого легкого, ретикулярные изменения в обоих легких. Диагноз: «ЮИА с системным началом, ИЗЛ неуточненное». Проведена костномозговая пункция –

данных за гемобластоз нет. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – ибупрофеном. Девочка также обследована в специализированном пульмонологическом отделении. Диагноз: «ИЗЛ неуточненное». В связи с отягощенным семейным анамнезом исключались генетические причины ИЗЛ.

У мальчика при полноэкзомном секвенировании выявлена мутация в гене *TMEM173* p.Val155Met в гетерозиготном состоянии. У девочки при анализе гена *TMEM173* (секвенирование по Сенгеру) выявлена та же мутация в гетерозиготном состоянии. Обоим детям установлен диагноз: «SAVI-синдром».

Девочка впервые госпитализирована в специализированное ревматологическое отделение в возрасте 1 года 7 мес. с жалобами на подъемы температуры тела до фебрильных цифр (39,5°С), изменение походки, мигрирующие боли и припухание в суставах с покраснением кожи над ними, появление узелковых высыпаний. При поступлении: рост 84 см, масса тела 9,1 кг. Ходит с трудом, опороспособность нарушена. Кожные покровы бледные, пятнистые высыпания, высыпания вокруг рта, элементы бурого цвета в области локтевого сустава справа, на задней поверхности левого бедра, гиперемия в области мелких суставов кистей (рис. 1). Выявлена лимфаденопатия паховых, подмышечных, шейной областей. Увеличение размеров лимфоузлов до 1 см. Суставной статус: сгибательные контрактуры в коленных суставах (вынужденное положение), выраженное опухание и болезненность тыла правой кисти и правого лучезапястного сустава, отечность свода левой стопы, деформация за счет выпота и ограничение движений в правом коленном суставе, мелких суставов кистей и стоп, ограничение при движении и болезненность в левом тазобедренном суставе. В легких патологические шумы не выслушиваются, одышки нет. При обследовании: СОЭ (В) 61 мм/ч, моноциты  $1,06 \times 10^9$ /л (норма  $0,1-0,6 \times 10^9$ /л), СРБ 15,7 мг/л (норма 0–5,0 мг/л), ферритин 81,8–127 мкг/л, РФ отрицательный, АНФ на Her<sub>2</sub> 1/640 крапчатого и цитоплазматического свечения (норма до 1/160). УЗ-признаки теносиновита общего разгибателя пальцев кисти справа, небольшой отек мягких тканей в области тыла правой кисти, признаков синовита нет с обеих сторон, в коленных суставах синовита нет, небольшой отек периартикулярных тканей справа. Изменения в легких по данным КТ ОГК представлены на рис. 2.

Мальчик впервые госпитализирован в специализированное ревматологическое отделение в возрасте 2 лет 3 мес. с жалобами на повышение температуры тела до субфебрильных цифр, одышку, боли и припухание в коленных суставах, высыпания на коже, ладонях. При поступлении: рост 89 см, масса тела 9,8 кг. Температура тела субфебрильная (до 37,2°С). Высыпания вокруг рта, на ладонях эритематозные элементы. Пальцы рук по типу барабанных палочек и ногтевые пластинки по типу часовых стекол (рис. 3). В легких патологические шумы не выслушиваются, одышки нет. Тахикардия 144 в минуту. Умеренно выраженные артриты голеностопных и коленных суставов. Лимфаденопатии нет. При обследовании:

СОЭ (В) 11 мм/ч, моноциты  $2,03 \times 10^9$ /л (норма  $0,1-0,6 \times 10^9$ /л), СРБ 2,6 мг/л (норма  $0-5,0$  мг/л), лейкоциты  $24,5 \times 10^9$ /л, ферритин 81,8–127 мкг/л, РФ и АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду) отрицательные, АНФ на Her21/640 крапчатого и цитоплазматического свечения (норма до 1/160). По данным УЗИ коленных суставов – небольшой синовит. Рентгенологических изменений в легких нет. При КТ ОГК выявлены интерстициальные изменения паренхимы обоих легких, в задних отделах правого легкого (S2, 6, 7) и нижней доли левого легкого S6 частично в прикорневых отделах 4/5 – участки уплотнения легочного интерстиция, объем легких уменьшен (рис. 4).

Обоим пациентам назначены ГК 1 мг/кг в сутки по преднизолону, тофацитиниб 2,5 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии у девочки составила 1 год 4 мес., у мальчика – 9 мес. На фоне терапии был достигнут отчетливый положительный эффект в виде стойкой нормализации температуры тела и купирования клинических проявлений: кожных высыпаний, артритов (болей и опухания суставов), нормализации значений острофазовых маркеров. Клинических проявлений со стороны бронхолегочной системы нет у обоих детей. КТ-картина легочных изменений пока не оценивалась. Проводится постепенное снижение дозы ГК.

**Семейный анамнез:** у отца детей также отмечались жалобы на одышку при нагрузке, кожные высыпания, артриты мелких суставов кистей. С его слов, с детства отмечалась плохая переносимость физических нагрузок, с 9 лет выявлены незначительные изменения в легких, с 20 лет – высыпания на коже голеней, с 24 лет – артриты голеностопных и коленных суставов, мелких суставов кистей. С 29 лет выявлены изменения в легких в виде ИЗЛ, исключена туберкулезная инфекция. При обследовании: СОЭ 56 мм/ч, моноциты  $1,52 \times 10^9$ /л (норма  $0,1-0,6 \times 10^9$ /л), СРБ 39 мг/л, РФ 150 МЕ/мл (норма до 15 МЕ/мл), АНФ 1/640 h+sp. При морфологическом исследовании ткани легкого: хроническое неспецифическое воспаление, пневмо- и плевросклероз, фиброз, периваскулярные лимфоидные инфильтраты. В 35 лет поставлен диагноз: «ревматоидный артрит (РА), болезнь Шегрена?» Были попытки лечения ритуксимабом, циклофосфаном без значимого эффекта. Впервые госпитализирован в специализированное ревматологическое отделение в январе 2021 г. в возрасте 40 лет. При осмотре выявлены распространенные полиморфные кожные высыпания (рис. 5), изменения дистальных фаланг и ногтевых пластинок по типу барабанных палочек и часовых стекол, артриты голеностопных, коленных суставов и мелких суставов кистей. Лимфаденопатии нет. Со стороны легких – одышка, множественные хрипы. Диагностированы хроническое легочное сердце, легочная гипертензия. На рентгенограммах кистей выявлены изменения в виде деформирующей артропатии кистей, характерной для хронического неэрозивного артрита (синдром Жакку). При обследовании: СОЭ (В) 46 мм/ч, СРБ 50 мг/л (норма  $0-5,0$  мг/л), лейкоциты  $11 \times 10^9$ /л, ферритин 310 мкг/л, РФ 56 МЕ/мл, АЦЦП 34 Ед/мл, АНФ на Her2 1/1280 (норма до 1/160). При исследовании гена *TMEM173* (секвени-



Рис. 3. Изменения ногтевых пластинок по типу часовых стекол у мальчика 2 лет 3 мес. с SAVI (собственное наблюдение).



Рис. 4. Изменения в легких по данным КТ ОГК у мальчика 2 лет 3 мес. с SAVI (собственное наблюдение).



Рис. 5. Кожные изменения у отца с SAVI.

рование по Сенгеру) выявлена мутация p.Val155Met в гетерозиготном состоянии. Установлен диагноз: синдром SAVI. Мать здорова, мутация у нее не выявлена. Пациенту назначена терапия ГК 10 мг в сутки (по преднизолону), тофацитиниб 10 мг в сутки.

Таким образом, редкое генетическое заболевание из группы моногенных АВЗ, относящихся к классу интерферопатий, диагностировано нами у трех членов семьи: двух детей из двойни и отца, который и был больным носителем патогенной мутации. Клинико-демографические характеристики всех трех пациентов представлены в таблице, из которой следует, что возраст дебюта заболевания был разным и варьировал от момента рождения у мальчика до школьного возраста у отца, хотя достоверные сроки начала болезни определить трудно. Основные клинические проявления (лихорадка, кожные высыпания, артрит, ИЗЛ), лабораторная воспалительная активность, а также абсолютный моноцитоз (что может быть особенностью заболевания) имели все члены семьи, выявлялись аутоантитела, причем их спектр становился шире с увеличением возраста. Задержка постановки диагноза у детей была не столь значительной, с чем, вероятно, связано отсутствие выраженных осложнений со стороны сердечно-легочной системы у детей в отличие

Клинико-демографическая характеристика пациентов из одной семьи с SAVI-синдромом (собственные наблюдения)

Признаки	Девочка 2,5 года	Мальчик 2,5 года	Отец 40 лет
Пол	Ж	М	М
Возраст дебюта	1,5 года	С рождения	С 9 лет
Задержка диагноза	1 мес.	2 года 3 мес.	31 год
Лихорадка	+	+	+
Кожные высыпания	+	+	+
Артрит	+	+	+
Лимфаденопатия	+	-	-
Одышка	-	+	+
ИЗЛ	++	++	++
СОЭ, СРБ	++	++	++
Аутоантитела	АНФ	АНФ	РФ, АЦЦП, АНФ
Лечение	ГК, тофацитиниб	ГК, тофацитиниб	ГК, тофацитиниб

от отца, которому диагноз был установлен спустя 3 десятилетия жизни.

### Заключение

Пациент, имеющий симптомокомплекс SAVI-синдрома, включающего разнообразные симптомы, в том числе ИЗЛ, мышечно-скелетные проявления, может оказаться под наблюдением разных специалистов, включая пульмонологов, ревматологов и других врачей. Сочетанное поражение суставов с ИЗЛ может встречаться при различных ревматических заболеваниях [21, 22], однако это бывает не так часто и более характерно для системных заболеваний соединительной ткани, чем для ЮИА, что может служить поводом для продолжения диагностического поиска и проведения молекулярно-генетического анализа для исключения другого редкого заболевания. Также необходимо помнить о том, что выявление аутоантител у ребенка младшего возраста с воспалительным фенотипом болезни не является типичным обстоятельством для классического ревматического заболевания (например, полиартикулярного или системного ЮИА) и также должно направить врача в сторону поиска других заболеваний. Следует большое внимание уделить сбору данных семейного анамнеза, что может, как в нашем семейном наблюдении, выявить наследственную основу болезни. ИЗЛ у пациентов с SAVI – одно из самых тяжелых жизнеугрожающих проявлений, и именно оно служит поводом для проведения активной таргетной терапии. Отсутствие ответа на стандартную противоревматическую или другую симптоматическую терапию – дополнительное основание для диагностического поиска и подбора таргетной терапии.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках

научно-исследовательской работы: проблема аутовоспалительных заболеваний: клинико-генетическая диагностика и лечение фундаментальной научной темы № АААА-А19-119021190149-0 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** the study was carried out as part of the research work: The problem of autoinflammatory diseases: clinical and genetic diagnosis and treatment fundamental scientific theme № АААА-А19-119021190149-0 «Evolution of early arthritis and development of innovative technologies for the pharmacotherapy of rheumatic diseases in children and adults» in the laboratory of rheumatic diseases of childhood at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Salugina S.O.  0000-0003-3689-431X


Fedorov E.S.  0000-0002-2282-1745

Lev N.S.  0000-0002-8178-4630

Zhikrivetskaya S.O.  0000-0002-6213-4675

Shapovalenko A.N.  0000-0003-1648-7848

Torgashina A.V.  0000-0001-8099-2107

Golovina O.A.  0000-0001-7247-545X

### Список литературы

1. Kastner DL, Aksentuevich I, Goldbach-Mansky R. Auto-inflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010; 140: 784–790.

2. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of auto-inflammation. Springer, 2019.

3. Auto-Inflammatory Syndromes. Pathophysiology, diagnosis and management. Efthimiou P, ed. Springer, 2019.

4. Фёдоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (Прилож. 4): 5–18.

5. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Jang D, Ramsey SE, Montealegre Sanches GA. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *New Engl. J. Med.* 2015; 371 (6): 507–518. doi: 10.1056/NEJMoa1312625.

6. Tarantino G, Esposito S, Andreozzi L. Lung Involvement in Children with Hereditary Autoinflammatory Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2111. doi: 10.3390/ijms17122111.

7. Chia J, Eroglu FK, Ozen S, Orhan D, Montealegre Sanches GA, de Jesus AA. Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 186–189. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.007.

8. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1238: 91–98.

9. Clarke SL, Pellowe EJ, de Jesus AA, GoldbachMansky R, Hilliard TN, Ramanan AV. Interstitial lung disease caused by STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (5): 639–642.

10. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 5516–5520.

11. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (TMEM173 mutation). *Chest.* 2016; 150: 65–71.

12. König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa EC. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 468–472.

13. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/search>. In fever website TMEM 173 variants. 2017.

14. Torreggiani S, Almeida de Jesus A, Alehashemi S, Mitchell J, Adeva GS, Lin B. Clinical features and outcomes in sting-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *Pediatric Rheumatology.* 2020; 18 (Suppl. 2): 83. doi: 10.1186/s12969-020-00469-y.

15. Omojinmi E, Gomes M, Nanthapaisal S, Woo P, Standing A, Eleftheriou D. Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculitis of Infancy. *Arthritis Rheum.* 2015; 67 (3): 808.

16. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Gandotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14: 35.

17. Clarke SLN, Robertson L, Rice GI, Seabra L, Hilliard

TN, Crow YJ, Ramanan AV. Type I interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18: 37. doi: 10.1186/s12969-020-00425-w. PMID: PMC7218611. PMID: 32398023.

18. Carvalho LM, Ngoumou G, Park JW, Ehmke N, Deigendesch N, Kitabayashi N. Musculoskeletal disease in MDA5-related type I interferonopathy: a Mendelian mimic of Jaccoud's Arthropathy. *Arthritis Rheum.* 2017; 69: 2081–2091.

19. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, Rice G, Mina ED, Depp M. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat. Commun.* 2017; 8: 2176.

20. Kim H, Sanchez GAM, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J. Mol. Med.* 2016; 94 (10): 1111–1127.

21. Каледа М.И., Салзукина С.О., Фёдоров Е.С., Аманьева Л.П. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (2): 134–143. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2257>.

22. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. *М.: МЕДИПРАКТИКА-М,* 2021: 368.

23. Pietrasanta C, Minoia F, Torreggiani S. When neonatal inflammation does not mean infection: an early-onset mevalonate kinase deficiency with interstitial lung disease. *Clinical Immunology.* 2019; 205: 25–28.

24. Volpi S, Tsui J, Mariani M. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome *Clinical Immunology.* 2018; 187: 33–36.

25. Frémond M-L, Rodero MP, Jeremiah N, Belot A, Jeziorski E, Duffy D. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (6): 1752–1755.

26. Efficacy of the JAK inhibitor ruxolitinib in two patients with SAVI syndrome. Volpi S, Caorsi R, Picco P, Sacco O, Terheggen-Lagro S, Minoia F, eds. *New York: Springer/Plenum Publishers,* 2017.

27. Sanches GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Witthowski H, Hashkes PJ, Berkun Y. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J. Clin. Invest.* 2018; 128: 3041–3052.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-187-193  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-5-187-193>

К.Е. Белозеров<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1,2</sup>

## ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА В КОМПЛЕКСЕ С ТОФАЦИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПАННИКУЛИТОМ ВЕБЕРА–КРИСЧЕНА, ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА МАКРОФАГАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ И ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, РФ

### Контактная информация:

**Белозеров Константин Евгеньевич** – клинический ординатор каф. госпитальной педиатрии СПбГПМУ  
 Адрес: Россия, 194100,  
 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
 Тел.: (911) 754-38-57  
 biancolago@bk.ru  
 Статья поступила 14.07.21  
 Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

**Belozerov Konstantin Evgenievich** – clinical resident, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
 Address: 2 Litovskaya ul., St. Petersburg, 194100, Russia  
 Phone: (911) 754-38-57  
 biancolago@bk.ru  
 Received on Jul. 14, 2021  
 Submitted for publication on Sep. 24, 2021



Панникулит Вебера–Крисчена (ПВК) (син.: идиопатический лобулярный панникулит) – редкое и малоизученное ревматическое заболевание, которое характеризуется появлением подкожных узлов и рецидивирующими приступами лихорадки. Отсутствие четких диагностических критериев и сложности дифференциальной диагностики замедляют процесс постановки диагноза. Возможное вовлечение в процесс других органов существенно затрудняет постановку диагноза и может стать потенциально жизнеугрожающим состоянием. Выбор тактики лечения панникулита у детей – серьезная проблема. В статье приведено клиническое наблюдение 15-летней пациентки с тяжелой фармакорезистентной формой ПВК, осложненного синдромом активации макрофагов и полинейропатией, с эффективным применением генно-инженерной биологической терапии ингибитором янус-киназы тофацитинибом и блокатором интерлейкина 6 тоцилизумабом при неэффективности кортикостероидов, циклоспори-на, этанерцепта.

**Ключевые слова:** панникулиты, панникулит Вебера–Крисчена, тоцилизумаб, тофацитиниб, синдром макрофагальной активации, полинейропатия.

**Цит.:** К.Е. Белозеров, В.В. Масалова, М.М. Костик. Опыт успешного применения тоцилизумаба в комплексе с тофацитинибом у пациентки с идиопатическим панникулитом Вебера–Крисчена, проявлениями синдрома макрофагальной активации и поражением нервной системы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (5): 187–193.

*К.Е. Belozеров<sup>1</sup>, В.В. Masalova<sup>1</sup>, М.М. Kostik<sup>1,2</sup>*

## THE SUCCESSFUL CASE OF THE USE OF TOCILIZUMAB IN COMBINATION WITH TOFASITINIB IN A PATIENT WITH WEBER–CHRISTIAN IDIOPATHIC PANNICULITIS, MANIFESTATIONS OF MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME AND DAMAGE TO THE NERVOUS SYSTEM

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University,

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Weber–Christian panniculitis (WCP) (syn.: Idiopathic lobular panniculitis) is a rare and poorly understood rheumatic disease characterized by the appearance of subcutaneous nodules and recurrent attacks of fever. The lack of clear diagnostic criteria and the complexity of differential diagnosis slow down the diagnosis process. The possible involvement of other organs in the process significantly complicates the diagnosis and can become a potentially life-threatening condition. The choice of tactics for the treatment of panniculitis in children is a serious problem. The article describes a clinical observation of a 15-year-old patient with a severe drug-resistant form of WCP, complicated by macrophage activation syndrome and polyneuropathy, with the effective use of genetically engineered biological therapy with the tofasitinib – Janus kinase inhibitor and the tocilizumab – interleukin-6 blocker with ineffective corticosteroids, cyclosporine, and etanercept.

**Keywords:** panniculitis, Weber–Christian panniculitis, tocilizumab, tofasitinib, macrophage activation syndrome, polyneuropathy.

**For citation:** K.E. Belozеров, V.V. Masalova, M.M. Kostik. The successful case of the use of tocilizumab in combination with tofasitinib in a patient with Weber–Christian idiopathic panniculitis, manifestations of macrophage activation syndrome and damage to the nervous system. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021; 100 (5): 187–193.

Панникулиты – гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся лихорадкой и воспалением подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), возможно вовлечение других органов и систем. Клинически панникулиты проявляются возникновением узлов, пальпируемых под кожей, как правило, с гиперемией или цианозом над ними [1–3]. Единой классификации панникулитов в настоящее время нет. Удобнее всего разделять панникулиты по гистологическому признаку на дольковый (лобулярный) и септальный, и каждый из них, в свою очередь, – на варианты с васкулитом и без [3]. Лобулярный панникулит также классифицируется по клиническим формам болезни: узловатая, бляшечная, инфильтративная, мезентериальная [4–6].

Известна ассоциация панникулитов с ревматическими заболеваниями. Так, частота вовлечения ПЖК при системной красной волчанке составляет 1–3%, при системных васкулитах – 1%, при системной склеродермии – до 8%, при дерматомиозите – 10%, а при болезни Вехчета – до 25–50% случаев [6]. При поражении гиподермы иммуновоспалительного генеза, не связанного с другими болезнями соединительной ткани, говорят о панникулите Пфайфера–Вебера–Крисчена (ПВК), или идиопатическом лобулярном панникулите (ИЛП).

Первое описание возникновения узлов в гиподерме с последующей атрофией было выполнено V. Pfeifer в 1891 г. Затем схожие изменения описыва-

ли М. Rotmann, а Т.С. Gilchtist и L.M. Keton описали гистологически процесс поглощения жировых клеток макрофагами. Только в 1925 г. F. Weber описал поражение ПЖК как самостоятельное заболевание, а Н. Christian отметил сопутствующую лихорадку как проявление болезни.

Идиопатический панникулит чаще описывают у женщин 30–60 лет [5], причем до 47% – это женщины фертильного возраста [6], реже заболевание встречается у детей. Всего в мировой литературе имеется немногим более 200 случаев [7], а в отечественной – около 40 упоминаний спонтанного панникулита [8].

Точная причина возникновения ИЛП пока остается неясной. Однако предполагаются различные факторы, которые запускают воспалительный процесс. Эти триггеры хорошо знакомы и характерны для многих системных болезней соединительной ткани: инфекции, травмы (в частности, инъекции), применение лекарственных препаратов, нарушения функций эндо- и экзокринных желез и другие метаболические изменения [1].

**Клинические проявления.** Болезнь, как правило, начинается остро. Пациент предъявляет жалобы на общее недомогание, усталость, головную боль, ломоту в мышцах, суставах. Далее присоединяется лихорадка с подъемом температуры тела до 40<sup>0</sup> С в течение нескольких дней. Затем процесс стихает, однако спустя некоторое время приступ повторяется. Лихорадка сопровождает большинство форм панникулита [4]. После эпизода лихорадки при пальпации в гиподерме определяются плотные, болезненные, теплые на ощупь узлы [9]. Они чаще локализуются в местах с развитой ПЖК: на конечностях, по передней брюшной стенке и в молочных железах. При дренировании инфильтративных образований получают желтоватую маслянистую массу [5, 7]. У части больных могут присутствовать разные формы панникулита, граница между которыми часто бывает размыта. Длительность кожных проявлений различна и варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев [9]. Помимо этих клинических признаков у пациентов может наблюдаться гепатоспленомегалия [7]. Антипиретическая терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и антибактериальная терапия, как правило, дают временный эффект [1, 4].

При лабораторном обследовании отмечаются лейкоцитоз, увеличение СОЭ и СРБ [10–13]. Указывается, что для инфильтративной формы показатели СОЭ и СРБ будут несколько выше, чем для других форм [4]. Также возможны лейкопения, тромбоцитопения и гипохромная анемия, повышение уровней D-димера и гипофибриногенемия [1, 10, 12, 13].

В инструментальной диагностике используют ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖК, магнитно-резонансную томографию (МРТ) мягких тканей и позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ КТ). При УЗИ обнаруживаются признаки отека гиподермы, увеличение эхогенности, участки дезорганизации ПЖК с признаками активного воспаления, а также оценивают размеры визуализируемого панникулитного узла. При МРТ-исследовании отмечается изменение сигналов в области подкожных узлов: гипоинтенсивный сигнал на T1 и гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR (режим подавления жировой

ткани); исследование полезно для исключения вовлечения в процесс жировой ткани внутренних органов [14]. При проведении ПЭТ КТ визуализируются подкожные узелки с накоплением радиофармпрепарата, в частности 18F флюоро-2-дезоксиглюкозы [15]. Однако в настоящее время ключевым методом диагностики остаются биопсия и гистоморфологическое исследование подкожного образования [1, 9, 12].

**Дифференциальный диагноз.** Панникулиты встречаются при различных группах заболеваний [16]. Грамотная дифференциальная диагностика – это ключ к назначению эффективного лечения. Дифференцирование ИЛП и узловой эритемы может представлять трудности. Узловая эритема – неспецифический иммуновоспалительный синдром, который протекает в структуре иммунопатологических, онкологических и инфекционных болезней [6]. Как правило, узловая эритема начинается остро, с возникновения панникулитных узлов на голенях, изменения цвета кожи над ними от красного до синюшного. Узелки полностью регрессируют без изъязвлений, атрофии или образования рубцов. При исследовании биопатов описывают септальный панникулит с признаками острого (полиморфноядерного) или хронического (гранулематозного) воспаления вокруг кровеносных сосудов в перегородке и прилегающей к ней жировой ткани [1, 5].

**Терапия.** Лечение ИЛП эмпирическое и симптоматическое. Для уменьшения лихорадки возможно применение антипиретиков из группы НПВС, сопроводительная терапия может включать витаминотерапию. Учитывая иммунную дисфункцию в основе патогенеза заболевания, для лечения панникулита используют иммуномодулирующую терапию: глюкокортикостероиды (ГКС) – как системного, так и топического действия (инъекции вокруг узлов) [1, 11, 15], цитостатическую терапию – циклоспорин А, микофенолат мофетил, аминохинолоновые средства, циклофосфамид, азатиоприн [11, 12], генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) – ингибиторы ФНО альфа (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб) [10, 17, 18]. Также обсуждается возможность применения других схем ГИБТ с использованием блокатора рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) (тоцилизумаб) и блокаторов янус-киназы (тофацитиниб, барицитиниб и др.) с учетом сообщений об их успешном применении при ревматической патологии с вовлечением кожи и ПЖК [14, 19, 20].

#### **Клиническое наблюдение**

Пациентка Ч., 14 лет 9 мес. Из анамнеза известно, что в начале февраля 2020 г. у девушки отмечался эпизод респираторной инфекции. К концу февраля появилась лихорадка до 39<sup>0</sup>С, по поводу чего она была госпитализирована по месту жительства. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечено сгущение легочного рисунка у корней, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. В лабораторных исследованиях отмечались анемия – гемоглобин (Hb) 89–103 г/л, тромбоцитопения 101×10<sup>9</sup>/л. После выписки из стационара пациентка жаловалась на небольшую слабость в ногах при выполнении домашней работы. В конце июля 2020 г. появились сильные боли в нижних конечностях (преимущественно в области левой голени), в первой декаде августа – нарастающие

отеки стоп и петехии на коже спины, живота, конечностей. Госпитализирована по месту жительства. При обследовании в гемограмме: цитопения (лейкоциты  $1,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $50 \times 10^9$ /л), анемия (Hb 74 г/л). Для исключения гемобластоза выполнена миелограмма: костный мозг опустошен, содержит нейтральный жир, клетки стромы представлены небольшим количеством макрофагов с признаками омоложения, единичные разрушенные мегакариоциты. Дебют гемобластоза и апластической анемии исключен. При инструментальном обследовании выявлены выпот в плевральные полости и перикарде, снижение сократительной способности миокарда до 57%. Маркеры аутоиммунитета (антиядерный фактор – АНФ, антинейтрофильные цитоплазматические антитела – АНЦА, антитела к кардиолипину, аутоантитела к антигенам печени (иммуноблот), антитела к ДНК) отрицательные.

Для дальнейшей диагностики пациентка была направлена в ревматологическое отделение. Состояние ребенка тяжелое, сохраняются панцитопения (эритроциты  $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $0,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $22 \times 10^9$ /л), плотный отек тыльной поверхности стоп, области голеностопных суставов, голеней, лихорадочный синдром, кожный геморрагический синдром (на внутренней поверхности бедер обширные экхимозы), гепатоспленомегалия. Лабораторные показатели: воспалительная активность СРБ 201 мг/л (норма до 5,8 мг/л), гиперферментемия – АЛТ 79,8 ед/л (норма до 55 ед/л), АСТ 323,7 ед/л (норма до 34 ед/л), гиперферритинемия – 35 805,7 нг/мл (норма 13–150 нг/мл), гиперфибриногенемия 7,35 г/л (норма 2,00–4,00 г/л). Состояние предварительно расценено как дебют юношеского артрита с системным началом с синдромом активации макрофагов (САМ). Назначена терапия: циклоспорин А (100 мг 2 раза в сутки), пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг внутривенно 1 раз в 3 дня, дексаметазон внутривенно 20 мг в день) – с положительной клинико-лабораторной динамикой.

В сентябре 2020 г. пациентка была госпитализирована в педиатрическое отделение № 3 СПбГПМУ с жалобами на мышечную слабость, отек стоп (больше слева), боль в левой голени нагрузочного характера.

Объективно при поступлении в клинику СПбГПМУ: состояние средней тяжести, сниженный эмоциональный статус. Не лихорадит. На коже – множественные экхимозы преимущественно по задней поверхности туловища (вероятно, в области механического воздействия). Петехиальные элементы по внутренней поверхности нижней трети бедер, коленных суставов, верхней трети голеней. Распространенные множественные стрии по всему телу, кроме головы и шеи. Участки гиперпигментации в области передней и задней поверхности туловища, внутренней поверхности бедер. Пальпаторно определяется атрофия в области участков гиперпигментации на месте прежних экхимозов. Периферические отеки в области нижней трети голеней и стоп (S>D). Катаральных явлений нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Язык обложен белым рыхлым налетом, сгущающимся к корню. Справа на боко-

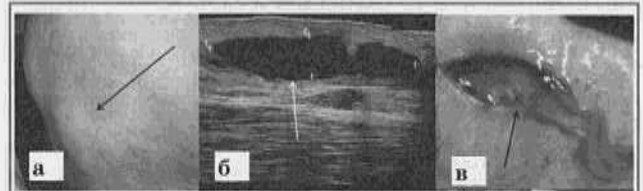


Рис. 1. Объемное образование в ПЖК в области спины у наблюдаемой пациентки (а), УЗИ этого очага (б) и эвакуация содержимого очага на бедре (в).



Рис. 2. МРТ бедер наблюдаемой пациентки до терапии (а) и на фоне терапии (б) – уменьшение в размерах панникулитного узла.

вой поверхности языка на границе передней и средней трети и средней и задней трети – два округлых элемента, выступающих над поверхностью, белого цвета, в стадии эпителизации (гранулемы? афты?). Аускультативно дыхание везикулярное с удлиненным выдохом, равномерно проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Систолический шум функциональных характеристик вдоль левого края грудины. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. При пальпации отмечается неоднородность ПЖК в области передней брюшной стенки. Печень +2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Признаки экзогенного гиперкортицизма. Использует миопатические приемы. Признаков артрита нет. Болезненность при пальпации в области поперечных отростков нижнегрудного и верхнепоясничного отделов. В связи с отсутствием лихорадки и выраженными проявлениями экзогенного гиперкортицизма, а также перерывом в терапии ГКС, обусловленным переездом в клинику, ГКС-терапия не возобновлялась.

Пациентке была назначена диуретическая (спиринолактон) и антигипертензивная терапия (каптоприл), на фоне которой отечность передней брюшной стенки и верхней трети бедер постепенно снижалась, после чего стали отчетливее пальпироваться узлы в ПЖК, причем наиболее крупные располагались симметрично на латеральных поверхностях верхней трети бедер, очаг на спине размерами 10×5 см (рис. 1 а). На УЗИ визуализированы объемные образования в ПЖК с признаками активного воспаления (рис. 1 б). Выполнена биопсия узла, во время которой отмечено, что ПЖК плотная, хрустит, из места биопсии выделяется мутный желтый выпот с хлопьями (рис. 1 в). В биопсийном материале описаны фрагменты жировой ткани, представленные адипоцитами, разделенными на дольки, диффузная смешанноклеточная инфильтрация с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов с примесью гистиоцитов и лимфоцитов. Кроме этого, в исследуемом материале отмечалось большое количество больших округлых



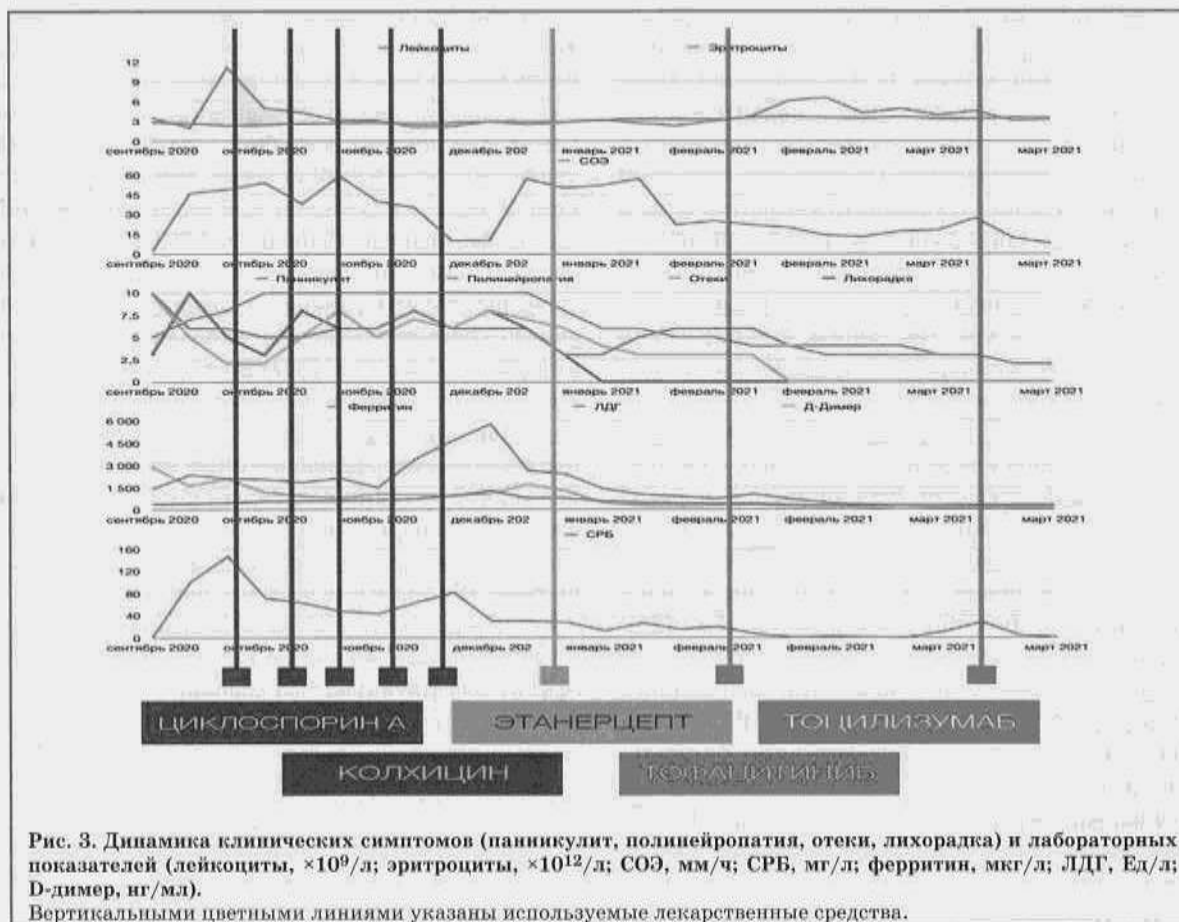


Рис. 3. Динамика клинических симптомов (панникулит, полинейропатия, отеки, лихорадка) и лабораторных показателей (лейкоциты,  $\times 10^9/\text{л}$ ; эритроциты,  $\times 10^{12}/\text{л}$ ; СОЭ, мм/ч; СРБ, мг/л; ферритин, мкг/л; ЛДГ, Ед/л; D-димер, нг/мл). Вертикальными цветными линиями указаны используемые лекарственные средства.

клеток с пенистой светлой цитоплазмой (ксантомные клетки), располагающихся преимущественно вокруг адипоцитов, формируя небольшие группы, в соединительнотканых перегородках присутствуют кровеносные сосуды, преимущественно с утолщенной стенкой. Данная морфологическая картина не исключает диагноз – ПВК I–II стадии. При исследовании жидкости из места взятия биопсийного материала обнаружены нейтрофильные клетки, посевы стерильны. С целью уточнения поражения нервно-мышечной системы проведена электронейромиография, по данным которой сделано заключение, что у пациентки имеются признаки аксонально-демиелинизирующей (миелопатия < аксонопатия) полинейропатии моторных и сенсорных волокон нервов верхних и нижних конечностей.

Спустя 2 нед. от последнего приема ГКС девочка вновь начала лихорадить до  $38,9^{\circ}\text{C}$ . Лихорадку купировали приемом ибупрофена, от повторного применения ГКС было решено воздержаться. Пациентке была назначена цитостатическая терапия циклоспорином А, на фоне которой купировалась лихорадка и улучшилось общее самочувствие, но сохранялись трехростковая цитопения (с нарастанием в динамике), воспалительная активность и появились жидкостные образования на спине (в области грудного отдела позвоночника). Проводилась дифференциальная диагностика с иммунодефицитами, аутовоспалительными заболеваниями и интерферопатиями.

Были исследованы уровни цитокинов, уровень экспрессии интерферон-I стимулируемых генов:

результат 5,5 у.е. (норма  $\leq 2$  у.е.), таргетное секвенирование нового поколения, панель «первичные иммунодефициты» – был выявлен вариант с.1558A>G (p.T520A) с неизвестным клиническим значением в гене *IFIH1* в гетерозиготном состоянии. Выявлено увеличение ФНО- $\alpha$  до 84,5 пг/мл (норма < 8,1 пг/мл), ИЛ-6 – 19,6 пг/мл (норма < 7,0 пг/мл), снижение уровня интерферона. При попытке сменить циклоспорин А на колхицин вновь возникла лихорадка, нарастала воспалительная активность по результатам лабораторных тестов, терапия циклоспорином А была продолжена.

При МРТ всего тела отмечалось диффузное изменение ПЖК, наиболее выраженное на уровне средней трети левого бедра и спины как гиперинтенсивный сигнал на STIR и T2ВИ (рис. 2 а). Была выполнена пункция образований на спине, эвакуировано около 200 мл вязкой мутной жидкости, которая по результатам бактериологического исследования оказалась стерильной. При морфологическом исследовании жидкости описаны атипичные клетки, в связи с чем для онкоцитологического исследования материалы биоптата подкожного узла и жидкости из образований на спине направлены в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева. По результатам мультиспиральной КТ (МСКТ) всего тела с внутривенным контрастированием не было визуализировано ни одного увеличенного лимфатического узла. Учитывая прогрессирующую цитопению, было принято решение о биопсии костного мозга и трепанобиопсии. По данным исследования костного мозга и биоптатов гиподермы выявлены большое

количество CD68-позитивных гистиоцитов, признаки узлового панникулита. По совокупности данных был верифицирован диагноз: ПВК с синдромом активации макрофагов и поражением нервной системы. Юношеский артрит с системным началом исключен.

Учитывая сохраняющуюся цитопению, решено к терапии циклоспорином А добавить ингибитор ФНО- $\alpha$  этанерцепт. Отмечена положительная динамика в виде полного купирования лихорадки, уменьшения в размерах панникулитных узлов, но с сохранением неоднородной структуры гиподермы. Панцитопения сохранялась. При повторной электронейромиографии выявлена отрицательная динамика.

С учетом данных литературы об успешном применении блокаторов янус-киназ у больных с системными поражениями соединительной ткани, поражением кожи и ПЖК, интерферопатиями, а также их коротким периодом полувыведения, консилиум врачей принял решение усилить проводимую терапию ингибитором янус-киназы тофацитинибом [20]. На фоне коррекции терапии отмечается улучшение: девочка начала самостоятельно ходить. Сохранились тромбоцитопения и сублейкопения. При МРТ нижних конечностей в сравнении с предыдущими результатами убедительных данных за увеличение объема поражения бедер и патологических изменений нервов не получено. Отмечено некоторое уменьшение панникулитного узла в размерах (рис. 2 б). В дальнейшем цитопенический синдром оставался без динамики.

Спустя месяц после комбинированной терапии этанерцептом и тофацитинибом у пациентки вновь нарастала активность воспаления (СОЭ 27 мм/ч, СРБ 28,3 мг/л). Учитывая данные литературы [18, 20, 21] об успешности блокирования ИЛ-6 при системных болезнях с поражением кожи и ПЖК, а также применение данной группы препаратов при синдроме макрофагальной активации у пациентов с системным артритом [22], консилиум врачей принял решение о смене этанерцепта на ингибитор ИЛ-6 – тоцилизумаб в комбинации с тофацитинибом. После первого введения отмечалась положительная динамика в виде купирования цитопении и параметров воспалительной активности. Панникулитные узлы уменьшились в размерах. Пациентка выписана домой под амбулаторное наблюдение специалистов. Рекомендована терапия: тофацитиниб (10 мг 2 раза в день) и тоцилизумаб (560 мг каждые 4 нед.). Динамика клинических симптомов и показатели воспалительной активности представлены на рис. 3.

### Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение ПВК с развитием синдрома макрофагальной активации и вовлечением в процесс периферической нервной системы у пациентки подросткового возраста. Диагноз ИЛП, как правило, редко устанавливается на догоспитальном этапе [4]. Дифференциальная диагностика панникулитов – трудная задача, поэтому пациенты часто обращаются к врачам разных специальностей, получают различное лечение, в том числе и хирургическое [4].

Панникулиты описаны как проявления различных заболеваний. В последнее десятилетие описана целая группа новых аутовоспалительных синдромов – иммунопротеасомные заболевания, или интерферопатии, для которых воспалительный процесс в ПЖК является одним из обязательных симптомов заболевания. У нашей пациентки при таргетном секвенировании был выявлен вариант с.1558A>G (p.T520A) с неизвестным клиническим значением в гене *IFIH1* в гетерозиготном состоянии, однако гетерозиготные gain-of-function варианты описаны у пациентов с интерферопатиями [23]. Возможное влияние данной мутации на течение и исход болезни еще требует изучения. Факт применения блокаторов янус-киназ у пациентов с интерферопатиями и возможное значение данной мутации послужили поводом для инициации терапии тофацитинибом, однако ответ на него был неполным, что могло быть связано с необходимостью применения более высоких доз препарата у пациентов с интерферопатиями по сравнению с пациентами с ревматоидным артритом [24–26]. В нашем случае эффект тофацитиниба был дополнен тоцилизумабом.

Тщательно собранный анамнез, лабораторные тесты, инструментальные и морфологические исследования служат надежным вектором на пути к постановке диагноза ПВК [1, 4, 6].

Дискуссионным остается вопрос хронологии развития САМ у пациентки. Наличие САМ можно предположить еще на этапе перенесенной пневмонии, когда впервые была установлена бицитопения, однако другие симптомы САМ не оценивали по месту жительства. На этапе госпитализации в ревматологическое отделение по месту жительства (август 2020 г.) у пациентки присутствовали признаки САМ (HScore 184 балла), однако симптомы панникулита не были описаны. На момент поступления в СПбГПМУ HScore составил 226 баллов, а через 2 нед. при появлении лихорадки – 248 баллов. К моменту назначения ГИВТ этанерцептом (спустя 3 мес. от поступления) HScore составлял 288 баллов, а к моменту введения тоцилизумаба – 180. Возможная ассоциация лобулярного панникулита и САМ описана в литературе и рассценивается как цитофагический гистиоцитарный панникулит [27]. Однако в нашем случае данный диагноз удалось исключить, учитывая клинические особенности, лабораторные данные (в частности уровень фибриногена) и гистологическое заключение.

При анализе данных литературы нами были найдены сообщения об эффективности применения блокаторов ФНО- $\alpha$  (в частности, этанерцепта, инфликсимаба), а также цитостатических препаратов, в том числе циклоспорино А [12, 13, 17, 18]. Препараты, блокирующие янус-киназы (тофацитиниб, барицитиниб и др.), а также препараты, блокирующие ИЛ-6 (тоцилизумаб), успешно применяют для лечения ревматических болезней с вовлечением кожи, ПЖК и фасций, что, учитывая патогенез ПВК, может стать перспективным методом терапии [19, 20]. Наше клиническое наблюдение служит примером эффективности применения тоцилизумаба в педиатрической практике у девочки-подростка с ПВК с развитием САМ.

## Заключение

Панникулиты – редкая и сложная для дифференциальной диагностики нозология. Разработка диагностических критериев, тактики ведения и лечения пациентов с ПВК ускорит процесс постановки диагноза и сократит период реабилитации пациентов.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность Антоновой Галине Романовне за коррекцию авторского текста.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** исследование поддержано грантом РФФИ, № 18-515-57001.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на

опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Acknowledgments:** the authors would like to thank Antonova Galina Romanovna for correcting the author's text.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** this work was supported by the RFBR grant 18-515-57001.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatr* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Belozero K.E.  0000-0001-9598-1638

Masalova V.V.  0000-0002-3703-4920

Kostik M.M.  0000-0002-1180-8086

## Список литературы

1. Скрипкин Ю.К., ред. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей в 4 тт. М.: Медицина, 1995.
2. Балтабаев М.К. Частная дерматология: учебник. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2013: 482.
3. Burge S, Mattin R, Wallis D. Oxford handbook of medical dermatology. New York: Oxford University Press, 2016.
4. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г., Карпова Ю.А. Идиопатический панникулит Вебера-Крисчена: клинические аспекты. Современная ревматология. 2016; 10 (1): 15–20.
5. Wolff K, Johnson RAFitzpatrick's. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-HillMedicalPub. Division, 2005.
6. Егорова О.Н., Белов Б.С. Панникулит: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 73–78.
7. Торгашова А.Н., Барабанова М.А., Порханов В.А., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Барышев А.Г. и др. Панникулит Крисчена-Вебера у молодой пациентки с миазотической (описание клинического случая). Нервно-мышечные болезни. 2018; 8 (4): 54–60.
8. Смирнов А.Н., Аль-Машат Н.А., Беллева И.Д., Волков В.В., Голованев М.А., Захихин Д.В. и др. Панникулит Вебера-Крисчена на фоне синдрома Барде-Бидля после трансплантации почки и иммуносупрессии у ребенка 13 лет. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014; 4 (1): 99–102.
9. Попов И.В., Быстров А.В., Гамаюнов Б.Н., Суркова Т.Н. Панникулит Пфайфера-Вебера-Крисчена (клиническое наблюдение). Детская больница. 2010; 1: 38–40.
10. Kumar R, Dayal D, Kumar S, Rawat A, Hans R, Kakkar N. Weber-Christian Panniculitis: Is it a Disorder of Immune System? Indian J. Pediatr. 2016 Sep; 83 (9): 1033–1034.
11. Zheng W, Song W, Wu Q, Yin Q, Pan C, Pan H. Analysis of the clinical characteristics of thirteen patients with Weber-Christian panniculitis. Clin. Rheumatol. 2019 Dec; 38 (12): 3635–3641.
12. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, Hashimoto N, Kakishita E. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. Intern. Med. 1999 Jul; 38 (7): 612–614.
13. Rotondo C, Corrado A, Mansueto N, Cici D, Corsi F, Pennella A, Paolo Cantatore F. Pfeifer-Weber-Christian Disease: A Case Report and Review of Literature on Visceral Involvements and Treatment Choices. Clin. Med. Insights Case Rep. 2020 May 27; 13: 1179547620917958.
14. Потапова А.С., Егорова О.Н., Алексеева О.Г., Волков А.В., Кудинский Д.М. Склеродерма-панникулит: взгляд ревматолога. Современная ревматология. 2021; 15 (2): 77–82.
15. Wang Y, Zhao J, Ji LL, Zhang S, Zhang Z. Weber-Christian disease presenting with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. Int. J. Rheum. Dis. 2018 Feb; 21 (2): 573–578.
16. Гарлоева Ю.Н., Фоминых В.В., Шелихова Л.Н., Абрамов Д.С., Мякова Н.В. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18 (1): 81–87.
17. Miranda-Bautista J, Fernández-Simón A, Pérez-Sánchez J, Menchón L. Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab. World J. Gastroenterol. 2015 May 7; 21 (17): 5417–5420.
18. Mavrikakis I, Georgiadis T, Fragiadaki K, Sfikakis PP. Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. Surv. Ophthalmol. 2010 Nov-Dec; 55 (6): 584–589.
19. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. A Case of Pansclerotic Morphea Treated With Tocilizumab. JAMA Dermatol. 2019 Mar 1; 155 (3): 388–389.
20. Kim SR, Charos A, Damsky W, Heald P, Girardi M, King BA. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. JAAD Case Rep. 2018 Apr 30; 4 (5): 443–445.
21. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Med. J. 2017 Apr 5; 34 (2): 90–101.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. 2018 Aug 1; 10 (8): a028456.
23. Rice GI, Del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, et al. Gain-of-function mutations in *IFIH1* cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. Nat. Genet. 2014 May; 46 (5): 503–509.
24. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. Front. Pediatr. 2021 Mar 31; 9: 631329.
25. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J. Clin. Invest. 2018 Jul 2; 128 (7): 3041–3052.
26. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. 2017 Dec; 77 (18): 1987–2001.
27. Pasqualini C, Jorini M, Carloni I, Giangiacomi M, Cetica V, Aricò M, de Benedictis FM. Cytophagic histiocytic panniculitis, hemophagocytic lymphohistiocytosis and undetermined autoimmune disorder: reconciling the puzzle. Ital. J. Pediatr. 2014 Feb 13; 40 (1): 17.

А.А. Суфианов<sup>1,2</sup>, Р.Р. Рустамов<sup>1,2</sup>, Ю.А. Якимов<sup>1,2</sup>, Р.А. Суфианов<sup>1</sup>,  
А.А. Альзахрани<sup>1,3</sup>, М.М. Абдумажитова<sup>1</sup>, Кейт Симфукве<sup>1</sup>

## ОДНОМОМЕНТНОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВЕНТРИКУЛОЦИСТЕРНОСТОМИИ ДНА III ЖЕЛУДОЧКА, АКВЕДУКТОПЛАСТИКИ, ФЕНЕСТРАЦИИ СУПРАЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ КИСТЫ ПРИ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ

<sup>1</sup>Кафедра нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» МЗ РФ, г. Тюмень, РФ, <sup>3</sup>Университет медицинских наук им. короля Сауда бин Абдулазиза, г. Эр-Рияд, Саудовская Аравия



Представлено клиническое наблюдение одномоментного выполнения эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка (ЭВЦС III), акведуктопластики, фенестрации супрацеребеллярной кисты при окклюзионной гидроцефалии с использованием полуригидного игольчатого нейроэндоскопа. Авторы приводят описание ребенка, который в возрасте 1 месяца поступил в нейрохирургическое отделение № 1 «Федерального центра нейрохирургии» МЗ РФ г. Тюмени с диагнозом «врожденная внутренняя окклюзионная гидроцефалия, субкомпенсированное течение». По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: визуализируется тривентрикулярная окклюзионная асимметричная гидроцефалия, в верхних отделах водопровода – спайка, супрацеребеллярная арахноидальная киста. Были выполнены ЭВЦС III, акведуктопластика, фенестрация супрацеребеллярной кисты. Послеоперационных неврологических, эндокринных и инфекционных осложнений не было. Период наблюдения после операции на сегодня составляет 7 лет. Заключение: предоперационный анализ МРТ-данных строения дна III желудочка, межжировой и препонтиной цистерн имеет важное значение в понимании эндоскопической, микрохирургической анатомии и планировании операции. Использование современных усовершенствованных эндоскопических инструментов, малотравматичное выполнение всех этапов операции позволяют восстановить ликворциркуляцию и достичь высокой эффективности лечения окклюзионной гидроцефалии в отдаленном периоде. Это, в свою очередь, избавляет пациентов от шунт-зависимого состояния, постоянной коррекции дисфункций шунтирующей системы и длительного, при этом зачастую малоэффективного, лечения у неврологов и педиатров.

**Ключевые слова:** эндоскопическая вентрикулоцистерностомия, окклюзионная гидроцефалия, полуригидный игольчатый нейроэндоскоп, дно III желудочка, акведуктопластика, новорожденный ребенок.

**Цит.:** А.А. Суфианов, Р.Р. Рустамов, Ю.А. Якимов, Р.А. Суфианов, А.А. Альзахрани, М.М. Абдумажитова, Кейт Симфукве. Одномоментное выполнение эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка, акведуктопластики, фенестрации супрацеребеллярной кисты при окклюзионной гидроцефалии у ребенка первого месяца жизни. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 194–198.

### Контактная информация:

Суфианов Альберт Акрамович – д.м.н., проф.,  
зав. каф. нейрохирургии Института клинической  
медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
главный врач Федерального центра  
нейрохирургии  
Адрес: Россия, г. Тюмень,  
ул. 4 км Червишевского тракта, стр. 5  
Тел.: (345) 229-37-17  
Sufianov@gmail.com  
Статья поступила 16.06.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Sufianov Albert Akramovich – D. Sc. Med., Prof.,  
Head, Department of Neurosurgery, Sklifosovsky  
Clinical and Research Institute for Emergency  
Medicine, Sechenov First Moscow State Medical  
University, chief physician, Federal Center for  
Neurosurgery  
Address: 5 str., 4 km of Chervishevsky tract ul.,  
Tyumen, 625032, Russia  
Phone: (345) 229-37-17  
Sufianov@gmail.com  
Received on Jun. 16, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

## SIMULTANEOUS PERFORMANCE OF ENDOSCOPIC VENTRICULOCISTERNOSTOMY OF THE THIRD VENTRICLE FLOOR, AQUEDUCTOPLASTY, FENESTRATION OF THE SUPRACEREBELLAR CYST IN OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS IN A CHILD IN THE FIRST MONTH OF LIFE

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky with the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia,

<sup>3</sup>King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh, Saudi Arabia

The article presents a clinical case of the simultaneous execution of endoscopic ventriculocisternostomy of the third ventricle floor (ETV), aqueductoplasty, fenestration of the supracerebellar cyst in occlusive hydrocephalus using a semi-rigid needle neuroendoscope. The authors describe a child who, at the age of 1 month, was admitted to Neurosurgical Department No. 1 of the Federal Center for Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation in Tyumen with a diagnosis of congenital internal occlusive hydrocephalus, subcompensated course. MRI scan of the brain: triventricular occlusive asymmetric hydrocephalus is visualized, adhesions in the upper parts of the aqueduct, supracerebellar arachnoid cyst were visualised. ETV, aqueductoplasty, fenestration of the supracerebellar cyst were performed. There were no postoperative neurological, endocrine and infectious complications. The observation period after surgery is 7 years from today. Conclusion: preoperative MRI analysis of the structures of the third ventricular floor, interventricular and prepontine cisterns is important for understanding endoscopic, microsurgical anatomy and surgical planning. The use of modern improved endoscopic instruments, low-traumatic performance of all stages of the operation allow to restore cerebrospinal fluid circulation and achieve high efficiency in the treatment of occlusive hydrocephalus in the long-term period. This, in turn, relieves patients of the shunt-dependent state, constant correction of the dysfunctions of the shunt system and long-term, and often ineffective, treatment performed by neurologists and pediatricians.

**Keywords:** endoscopic ventriculocisternostomy, occlusive hydrocephalus, semi-rigid needle neuroendoscope, fundus of the third ventricle, aqueductoplasty, newborn.

**For citation:** A.A. Sufianov, R.R. Rustamov, Iu.A. Iakimov, R.A. Sufianov, A.A. Al Zahrani, M.M. Abdumazhitova, Keith Simfukve. Simultaneous performance of endoscopic ventriculocisternostomy of the third ventricle floor, aqueductoplasty, fenestration of the supracerebellar cyst in occlusive hydrocephalus in a child in the first month of life. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 194–198.

Гидроцефалия – патологическое состояние врожденного или приобретенного генеза, характеризующееся избыточным накоплением ликвора в желудочковой системе и подболоочечных пространствах с их расширением и сдавлением структур головного мозга [1, 2]. Высокая распространенность данного заболевания в популяции определяет необходимость разработки новых методов хирургической коррекции и совершенствования уже существующих методов лечения гидроцефалии.

В настоящее время есть два альтернативных метода хирургического лечения окклюзионной гидроцефалии: ликворшунтирующие операции и эндоскопическая вентрикулостерностомия дна III желудочка (ЭВЦС III). ЭВЦС III обладает рядом преимуществ перед шунтирующими операциями, в частности отсутствуют необходимость имплантации инородного тела и соответствующие связанные с этим хирургические риски: инфекции, закупорка катетера, гипердренаж или механическая неисправность в виде отсоединения, миграции, мальпозиции, требующие повторных

хирургических вмешательств [3, 4]. Дети этой категории становятся постоянными пациентами не только нейрохирургов, но и неврологов, и педиатров, так как из-за хронического течения гидроцефалии страдает как их физическое, так и психическое развитие. У новорожденных детей эффективность ликворшунтирующих операций, по данным разных авторов, составляет от 0% до 20%, из-за чего некоторые специалисты не предлагают проводить детям эту операцию ввиду ее низкой эффективности [5, 6].

Ниже представляем описание нашего клинического наблюдения, когда ребенку с постгеморрагической гидроцефалией и врожденной супрацерепеллярной кистой головного мозга, окклюзией водопровода мозга была показана и проведена одномоментная эндоскопическая операция в возрасте 1 месяца с успешным результатом в отдаленном периоде (срок наблюдения 7 лет).

### **Клиническое наблюдение**

Ребенок в возрасте одного месяца поступил в 2013 г. в нейрохирургическое отделение № 1 (отде-

ление нейрохирургии детского возраста) ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» (ФЦН) МЗ РФ г. Тюмени по экстренным показаниям. На момент поступления у матери пациента были жалобы на вялость, снижение аппетита и сонливость. Со слов матери, ребенок болен с рождения. Девочка родилась от III беременности, протекавшей с ОРВИ и многоводием в 17 нед. На 38-й неделе гестации при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена гидроцефалия. Масса тела при рождении 3200 г, длина 51 см, окружность головы 37 см. При УЗИ головного мозга (после рождения) выявлена внутренняя гидроцефалия. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга: обнаружена внутренняя асимметричная выраженная гидроцефалия.

При осмотре: состояние ребенка средней тяжести, обусловлено неврологической симптоматикой. Девочка правильного телосложения, удовлетворительного питания. Крик громкий, голос обычный. Кожные покровы бледные, определяются легкий акроцианоз, бледность носогубного треугольника. Слизистые оболочки чистые, влажные. В зеве умеренная яркая гиперемия, налета нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Симптом трагус\* положительный с обеих сторон. Температура тела 36,5° С. Носовое дыхание не затруднено. Грудная клетка симметричная, равномерно участвует в дыхании. Перкуторно – звук легочный. ЧД=40–42 в минуту, дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные, патологических шумов не определяется, ЧСС=146 уд/мин. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Локальный статус: голова умеренной гидроцефальной формы, большой родничок 3,0×3,0 см. Неврологический статус: ребенок в ясном сознании, на осмотр реагирует плачем. Лицо симметричное, глотает активно. Глазные щели D=S, зрачки равные, нистагма при осмотре не определяется. Мышечный тонус в руках повышенный в проксимальных отделах, в ногах – умеренно повышенный в проксимальных отделах, разведение в тазобедренных суставах достаточное. Сухожильные рефлексы высокие, равные. Хватательный рефлекс положительный, рефлекс Бабинского вызывается – одинаковый с обеих сторон. Рефлекс опоры отсутствует. Чувствительность: болевая флексорного типа. Общемозговая симптоматика (ОМС) не определяется, менингеальная симптоматика (МС) отсутствует. Рефлекс ползания – отрицательный, рефлекс Галанта – отрицательный, рефлекс Переза – «декапитированный».

Клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследования проводили в соответствии со стандартами диагностики при подозрениях на гидроцефалию.

На снимках магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализируются тривентрикулярная окклюзионная асимметричная гидроцефалия, S>D, в верхних отделах водопровода – спайка, полость канала водопровода мозга не прослеживается (атрезия). В области вырезки намета мозжечка выяв-

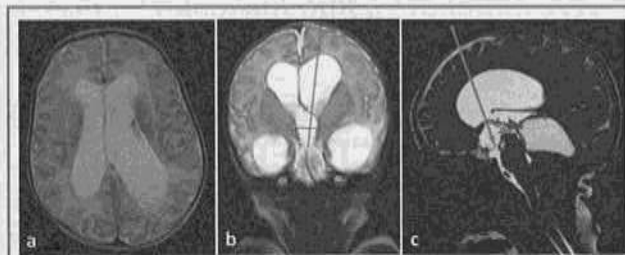


Рис. 1. Данные МРТ головного мозга ребенка в возрасте 1 мес. до проведения оперативного вмешательства (собственное наблюдение).

а – аксиальный срез головного мозга в режиме T2-взвешенного МРТ, асимметричное расширение боковых желудочков; б – коронарный срез головного мозга в режиме T2-взвешенного МРТ, признаки тривентрикулярной окклюзионной гидроцефалии; в – сагиттальный срез МРТ в режиме Trufi, признаки окклюзии водопровода мозга, супратенториальной арахноидальной кисты; б, в – предоперационное планирование ЭВЦС III (зеленая стрелка), акведуктопластики (красная стрелка), фенестрации супратенториальной кисты (синяя стрелка).

лена арахноидальная киста, смежные верхне-центральные отделы мозжечка деформированы (рис. 1).

Лабораторные данные рутинных показателей без особенностей. При осмотре офтальмолога нейроофтальмологической патологии не выявлено.

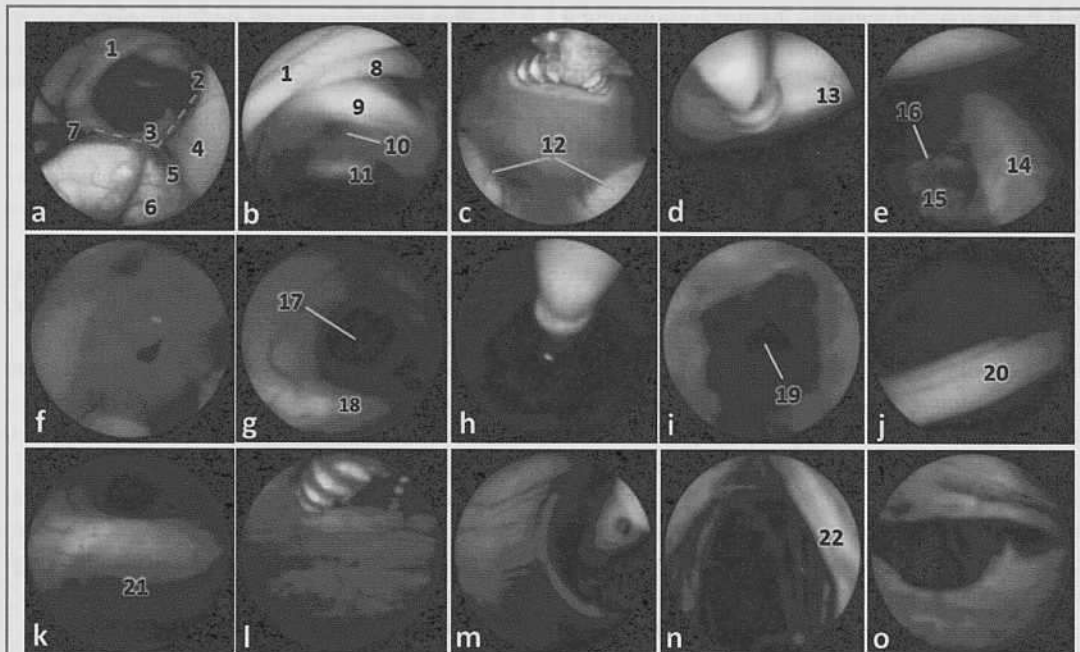
Учитывая жалобы, анамнез, данные объективного осмотра, лабораторно-инструментальных исследований, установлен диагноз: «Перинатальное поражение центральной нервной системы. Врожденная постгеморрагическая внутренняя окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия с блоком ликвороциркуляции на уровне водопровода мозга в стадии субкомпенсации. Арахноидальная супратенториальная киста».

С учетом показаний к операции, анализа данных нейровизуализации и топографо-анатомических особенностей желудочковой системы, размеров водопровода мозга и строения арахноидальной кисты было принято решение о проведении одномоментной эндоскопической вентрикулоцистерностомии, акведуктопластики и фенестрации супратенториальной кисты с использованием полуригидного игольчатого эндоскопа 0° (рис. 2).

В раннем послеоперационном периоде потребовалось пребывание ребенка в отделении реанимации в течение 1 суток. Проводилась медикаментозная терапия. Заживление раны проходило первичным натяжением. На фоне проводимого лечения в неврологическом статусе наблюдалась положительная динамика. Мать жалоб не предъявляет, ребенок активен, спит хорошо, возрастной объем кормления усваивает. В сознании, взгляд фиксирует, улыбается. Голос не изменен, громкий. Лицо симметричное, глотает активно, глазные щели равны, зрачки D=S. Мышечный тонус в руках повышен в проксимальных отделах, в ногах – умеренно повышен. Сухожильные рефлексы высокие, равны. МС нет. Ребенок выписан на амбулаторное наблюдение у невролога и педиатра на 4-е сутки пребывания в стационаре.

В послеоперационном периоде ребенок регулярно наблюдался у нейрохирургов ФЦН: через 3–6–12 мес. после выписки, далее ежегодно. Через 6 мес.

\*Симптом трагус (лат. *tragus*, от греч. *tragos* – коза) считается положительным, если при надавливании на козелок появляется боль. Однако достоверно это не может указывать на воспаление уха (средний отит). Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014.



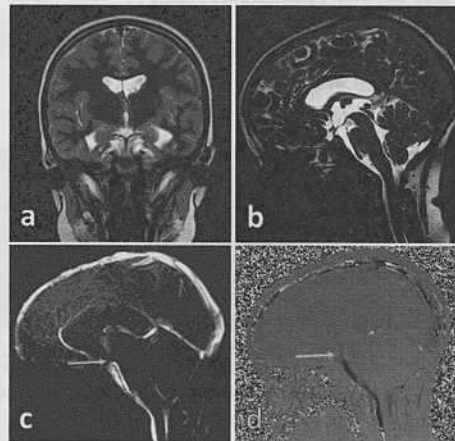
**Рис. 2.** Основные этапы выполнения ЭВЦ III, акведукопластики и фенестрации супрацерепbellарной кисты (собственное наблюдение).

а – основные ориентиры межжелудочкового отверстия Монро; б – эндоскопическая анатомия передних отделов III желудочка; в – перфорация дна III желудочка; г – введение баллона катетера Фогарти в межжюжковую и препонтинную цистерны через стомы, дилатация вентрикулостомы; д – межжюжковая цистерна, часть препонтинной цистерны, базилярная артерия и ветви; е – вентрикулостома дна III желудочка; г – задние отделы III желудочка; з – выполнение акведукопластики; и – полость IV желудочка, вид через водопровод мозга; ж – средние отделы III желудочка; к – задняя стенка III желудочка, стенка арахноидальной кисты; л – перфорация стенки арахноидальной кисты; м – введение баллона катетера Фогарти в полость кисты, дилатация стомы; н – полость арахноидальной кисты; о – сообщение полости кисты с III желудочком; 1 – столб свода мозга; 2 – передняя септальная вена; 3 – сосудистое сплетение; 4 – прозрачная перегородка; 5 – верхняя ворсинчатая вена; 6 – таламус; 7 – таламостриарная вена; 8 – передняя спайка; 9 – хиазма; 10 – инфундибулярный карман; 11 – спинка турецкого седла; 12 – сосцевидные тела; 13 – скат; 14 – базилярная артерия; 15 – мост; 16 – артерия лабиринта; 17 – окклюзия водопровода мозга; 18 – задняя спайка; 19 – полость IV желудочка; 20 – межталамическое сращение; 21 – стенка арахноидальной кисты; 22 – верхняя мозжечковая артерия.



**Рис. 3.** Ребенок в возрасте 7 лет в отдаленном послеоперационном периоде (собственное наблюдение).

после вмешательства отмечен полный регресс признаков внутричерепной гипертензии, видна тенденция к улучшению психомоторного развития. Это выразилось в повышении эмоциональной активности и увеличении длительности бодрствования в течение дня, силы и объема движений в конечностях, а также в приобретении новых навыков (удержание головы, ходьба, смех, игра и др.). По данным нейровизуализации – положительная динамика в виде уменьшения размера желудочков и полости арахноидальной кисты, признаки функционирующей вентрикулостомы.



**Рис. 4.** Контрольная МРТ головного мозга через 7 лет после операции, в возрасте 7 лет (собственное наблюдение).

а – коронарный срез в режиме Т2-взвешенный МРТ, уменьшение размера желудочков; б – сагиттальный срез МРТ в режиме Trufi, вентрикулостома и водопровод мозга проходимы; в, д – фазовоконтрастная МРТ, определяется динамика ликвора через вентрикулостому (желтая стрелка).

В отдаленном периоде – через 7 лет после операции – проведена повторная консультация. Ребенок развивается без отклонений от возрастной нормы, учится в первом классе общеобразовательной школы (рис. 3).

По данным МРТ-исследования головного мозга есть положительная динамика в виде уменьшения

размера желудочков, признаки функционирующей вентрикулостомы, полная проходимость водопровода мозга. Супратенториальная арахноидальная киста не визуализируется (рис. 4).

### Заключение

Предоперационный анализ МРТ-данных строения дна III желудочка, межножковой и препонтиной цистерн имеет важное значение в понимании эндоскопической, микрохирургической анатомии и планировании операции. Использование современных усовершенствованных эндоскопических инструментов, малотравматичное выполнение всех этапов операции позволяют восстановить ликворциркуляцию и достичь высокой эффективности лечения окклюзионной гидроцефалии в отдаленном периоде. Это, в свою очередь, позволяет избавить пациентов от шунтзависимого состояния, постоянной коррекции дисфункций шунтирующей системы и длительного, при этом зачастую малоэффективного, лечения у неврологов и педиатров.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.


**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Sufianov A.A.  0000-0001-7580-0385

Rustamov R.R.  0000-0003-3619-820X

Takimov Iu.A.  0000-0001-6675-2051

Sufianov R.A.  0000-0003-4031-0540

Al Zahrani A.A.  0000-0001-7913-5394

Abdumazhitova M.M.  0000-0003-2224-9029

Simfukve Keith  0000-0003-3611-3720

### Список литературы

1. Хачатрян В.А., Гузева О.В. Гидроцефалия у детей: федеральное руководство по детской неврологии. М.: МК, 2016: 21–40.

2. Крюков Е.Ю., Иова А.С., Андрущенко Н.В., Крюкова И.А., Усенко И.Н. Персонализация лечения постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2017; 3 (17): 58–62.

3. Feng Z, Li Q, Gu J, Shen W. Update on Endoscopic Third Ventriculostomy in Children. Pediatric Neurosurgery. 2018; 53 (6): 367–370. doi: 10.1159/000491638.

4. Madsen PJ, Mallela AN, Hudgins ED, Storm PB, Heuer GG, Stein SC. The effect and evolution of patient

selection on outcomes in endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus: A large-scale review of the literature. J. Neurol. Sci. 2018; 385: 185–191.

5. Koch D, Wagner W. Endoscopic third ventriculostomy in infants of less than 1 year of age: Which factors influence the outcome? Childs Nerv. Syst. 2004; 20: 405–411.

6. Peretta P, Cinalli G, P Spennato, Ragazzi P, Ruggiero CI, Aliberti F, Carlino Ch, Cianciulli E. Long-term results of a second endoscopic third ventriculostomy in children: retrospective analysis of 40 cases. Neurosurgery. 2009; 65 (3): 539–547. PMID: 19687699. doi: 10.1227/01.NEU.0000350228.08523.D1.

## РЕФЕРАТЫ

### ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

Имеется несколько состояний, предрасполагающих к внезапной остановке сердца (ВОС) или внезапной сердечной смерти (ВСС), у детей. Ряд организаций предприняли усилия по скринингу детей на сердечные заболевания с акцентом на скрининг перед спортивными соревнованиями.

Эта статья представляет собой обновление предыдущего заявления о политике Американской академии педиатрии от 2012 г., в котором рассматривается профилактика ВОС и ВСС. Это обновление включает в себя всесторонний обзор состояний, которые требуют большего внимания и оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Роль лиц, предоставляющих первичную медико-санитарную помощь, имеет первостепенное значение в обследовании детей, особенно при поступлении в среднюю или начальную школу. Ведется дискуссия о том, должен ли скрининг выявлять какие-либо другие сердечные заболевания или только те, которые связаны с ВОС и ВСС. В настоящем обзоре рассматриваются 4 основных

скрининговых вопроса, рекомендуемых не только для спортсменов, но и для всех детей. Также авторы обсуждают, как справляться с ситуациями после ВОС и ВСС, и аспекты генетического тестирования. Целью обновления данного заявления о политике является предоставление первичному медицинскому работнику дополнительной помощи в том, как проводить скрининг на наличие опасных для жизни состояний, независимо от атлетического статуса ребенка.

Christopher C. Erickson, Jack C. Salerno, Stuart Berger, Robert Campbell, Bryan Cannon, James Christiansen, Kody Moffatt, Andreas Pflaumer, Christopher S. Snyder, Chandra Srinivasan, Santiago O. Valdes, Victoria L. Vetter, Frank Zimmerman; Section on cardiology and cardiac surgery, pediatric and congenital electrophysiology society (paces) task force on prevention of sudden death in the young. Pediatrics. 2021 Jul; 148 (1): e2021052044. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052044>.



О.Г. Литовченко<sup>1</sup>, Э.Н. Саитова<sup>2</sup>

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ДЕТЕЙ 7 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, <sup>2</sup>БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями», г. Сургут, РФ



Цель исследования – определение особенностей временных и амплитудных показателей электрокардиограммы (ЭКГ) у детей в возрасте 7 лет, родившихся и проживающих в условиях северного региона. Материалы и методы исследования: обследованы 252 ребенка в возрасте 7 лет из различных образовательных учреждений г. Сургута. Временные и амплитудные показатели ЭКГ, положение электрической оси сердца определяли в 12 стандартных отведениях, сравнительный анализ показателей ЭКГ проводили по половому признаку. Результаты: у всех участников исследования определяли синусовый сердечный ритм. Нарушения функции сердечного автоматизма в виде синусовой тахи- и брадикардии встречалось у 52,8% детей 7-летнего возраста, проживающих в условиях Среднего Приобья. Выявлены отклонение зубца QRS более 90 мс у 28,5% обследованных детей.

**Ключевые слова:** первоклассники, электрокардиограмма, дети 7 лет, Среднее Приобье, нормативные показатели электрокардиограммы.

**Цит.:** О.Г. Литовченко, Э.Н. Саитова. Показатели электрокардиограммы у детей 7 лет, проживающих в условиях среднего Приобья. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 199–202.

O.G. Litovchenko<sup>1</sup>, E.N. Saitova<sup>2</sup>

## ELECTROCARDIOGRAM INDICATORS IN 7 YEAR OLDS LIVING IN THE CONDITIONS OF THE MIDDLE PRIOBIY

<sup>1</sup>South Ural State University (national research university), Chelyabinsk, <sup>2</sup>Surgut rehabilitation center for children and adolescents with disabilities, Surgut, Russia

The aim of the study is to determine the features of time and amplitude indicators of the electrocardiogram (ECG) in 7 years olds, born and living in the Northern region. Materials and methods of research: 252 7-year-old children from various educational institutions of Surgut were examined. Time and amplitude indicators of the ECG, the position of the electrical axis of the heart (EAH) were determined in 12 standard leads, the comparative analysis of the ECG indicators was carried out by gender identity. Results: all study participants had a sinus heart rate. Dysfunctions of cardiac automatism in the form of sinus tachycardia and bradycardia were found in 52,8% of 7-year-old children living in the Middle Ob river basin. A deviation of the QRS wave for more than 90 ms in 28,5% of the examined children was revealed.

**Keywords:** first graders, electrocardiogram, 7 year olds, the Middle Ob river basin, standard electrocardiogram indicators.

**For citation:** O.G. Litovchenko, E.N. Saitova. *Electrocardiogram indicators in 7 year olds living in the conditions of the middle priobiy*. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 199–202.

### Контактная информация:

Саитова Эмина Нурсаидовна – врач педиатр  
Сургутского реабилитационного центра для детей и подростков с ограниченными возможностями  
Адрес: Россия, 628400, г. Сургут, ул. Бажова, 42  
Тел.: (922) 766-38-75  
Saitova24@yandex.ru  
Статья поступила 31.03.20  
Принята к печати 24.09.21

### Contact information:

Saitova Emina Nursaidovna – pediatrician, Surgut  
rehabilitation center for children and adolescents  
with disabilities  
Address: 42, Bazhova ul., Surgut, 628400, Russia  
Phone: (922) 766-38-75  
Saitova24@yandex.ru  
Received on Mar. 31, 2020  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Возраст 7 лет, который совпадает с началом обучения в школе, – критический период в жизни каждого ребенка и сопровождается выраженным психоэмоциональным напряжением, снижением общей резистентности организма, его адаптационных возможностей [1]. Факторы новой для ребенка образовательной среды, косвенно влияя на регуляторные системы, могут привести к ухудшению состояния здоровья [2, 3]. Дети Севера находятся в неравных стартовых условиях жизни и испытывают дополнительную учебную нагрузку, связанную с климатогеографическими условиями проживания, по сравнению с детьми других регионов страны [4–7]. В исследовании мы оценивали состояние сердечно-сосудистой системы учащихся первых классов как индикатора адапционно-приспособительной деятельности целостного организма, изменения активности которой являются универсальной реакцией на любую нагрузку в начальном периоде обучения [8, 9].

### Материалы и методы исследования

Проведено поперечное проспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное одноцентровое исследование, в котором приняли участие 252 первоклассника (мальчики – 138, девочки – 114) 7-летнего возраста I и II медицинских групп здоровья, обучающихся по типовой общеобразовательной программе в г. Сургуте, рожденных и проживающих в условиях Среднего Приобья, при наличии добровольного информированного согласия родителей (законных представителей) на обследование ребенка и обработку персональных данных. Исследования были одобрены Комитетом по этике научных исследований БУ ВО «Сургутский государственный университет». Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Исследование проводили в ноябре – начале декабря 2018 г. в первой половине дня с 10 до 12 ч. Исследование показателей электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли в состоянии покоя с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр12/Е Нейрософт» (г. Иваново) с автоматической оценкой временных и амплитудных показателей ЭКГ.

Анализ структуры синусовой аритмии выполняли по степени выраженности разницы частоты сердечных сокращений (ЧСС) у испытуемых. Показатели «синусовая брадиаритмия» и «синусовая тахикардия» определяли при снижении или увеличении ЧСС на 15% от возрастной нормы [10].

Полученные данные физиологических исследований обрабатывали методами вариационной статисти-

ки. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. Все изучаемые признаки были распределены нормально, поэтому в дальнейшем применяли методы параметрической статистики с определением среднего значения ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ) и статистической значимости различий (по  $t$ -критерию Стьюдента). Качественные показатели выражены в долях (%) или абсолютных значениях ( $n$ ). Для сравнения показателей, характеризующих частоту определенного признака, использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Электрокардиография здоровых детей имеет особенности, обусловленные соотношением мышечных масс правого и левого желудочков, нейрогуморальными влияниями, анатомическим положением сердца в грудной клетке [11].

У всех участников исследования определялся синусовый сердечный ритм. У 7-летних школьников, проживающих в неблагоприятных климатических условиях, отмечена достаточно высокая распространенность нарушений функции сердечного автоматизма в виде синусовой аритмии, в том числе у 35,2% мальчиков и девочек 7 лет отмечали признаки тахикардии и у 17,6% – брадикардии.

Показатели электрической оси сердца (ЭОС) находились в пределах общероссийских нормативных параметров [10]. Данный показатель у обследованных мальчиков составил  $63,24 \pm 2,61^\circ$ , у девочек –  $63,22 \pm 2,43^\circ$ , статистически значимых отличий не выявлено ( $p = 0,995$ ). У детей преобладало вертикальное расположение ЭОС (у 41,7% мальчиков и 44,7% девочек), отмечались варианты в виде нормального (чаще) и горизонтального (реже) положения.

Временные показатели электрокардиографии у детей были в пределах возрастной нормы [10] (табл. 1).

Интервал RR – интегральное отражение влияния регуляторных систем на синусовый узел, показывает продолжительность сердечного цикла. По его длительности определяют частоту сокращений сердца, данный показатель в нашем исследовании находился в диапазоне нормальных значений.

Таблица 1

Временные показатели ЭКГ у детей 7 лет г. Сургута ( $M \pm m$ )

Показатели	Мальчики, n=138	Девочки, n=114	p-критерий
RR, мс	0,66±0,01	0,66±0,01	1,000
P, мс	93,37±1,02	92,47±1,11	0,551
PR, мс	132,14±1,42	130,65±1,88	0,528
QRS, мс	88,13±0,69	84,27±0,8	0,0003*
QT, мс	341,33±1,94	339,41±2,07	0,499
QTc, мс	422,33±1,98	416,67±1,94	0,0433*

\*Статистически значимые различия показателя в группах мальчиков и девочек,  $p < 0,05$ .

Параметры зубцов ЭКГ в 12 отведениях у первоклассников 7 лет г. Сургута (M±m)

Отведения	Пол	Параметры				
		P, мВ	Q, мВ	R, мВ	S, мВ	T, мВ
I	Мальчики	0,09±0,05	-0,02±0,04	0,55±0,21	-0,25±0,17	0,27±0,14
	Девочки	0,10±0,08	-0,02±0,05	0,53±0,26	-0,21±0,15	0,27±0,08
II	Мальчики	0,14±0,07	-0,03±0,06	1,11±0,31	-0,25±0,17	0,38±0,16
	Девочки	0,15±0,09	-0,03±0,06	1,11±0,34	-0,21±0,15	0,33±0,11
III	Мальчики	0,04±0,08	-0,07±0,10	0,71±0,41	-0,12±0,13	0,12±0,09
	Девочки	0,04±0,08	-0,08±0,11	0,73±0,43	-0,11±0,13	0,07±0,11
aVR	Мальчики	-0,10±0,08	-0,57±0,36	0,20±0,14	-0,21±0,40	-0,32±0,15
	Девочки	-0,12±0,03	-0,58±0,36	0,16±0,12	-0,19±0,40	-0,29±0,10
aVL	Мальчики	0,03±0,05	-0,04±0,10	0,20±0,15	-0,29±0,27	0,09±0,09
	Девочки	0,03±0,07	-0,04±0,10	0,20±0,16	-0,29±0,28	0,11±0,07
aVF	Мальчики	0,09±0,06	-0,04±0,07	0,88±0,36	-0,17±0,14	0,24±0,11
	Девочки	0,10±0,06	-0,04±0,07	0,90±0,37	-0,15±0,13	0,20±0,10
V <sub>1</sub>	Мальчики	0,04±0,10	-0,01±0,06	0,47±0,27	-0,93±0,51	-0,09±0,21
	Девочки	0,06±0,10	-0,03±0,16	0,42±0,27	-0,99±0,50	-0,03±0,18
V <sub>2</sub>	Мальчики	0,07±0,06	0,00±0,01	0,85±0,35	-1,47±0,57	0,12±0,19
	Девочки	0,07±0,06	0,00±0,04	0,70±0,37	-1,44±0,58	0,13±0,15
V <sub>3</sub>	Мальчики	0,10±0,11	0,00±0,02	1,17±0,45	-1,44±0,60	0,34±0,29
	Девочки	0,09±0,03	0,00±0,04	1,05±0,49	-1,12±0,48	0,32±0,19
V <sub>4</sub>	Мальчики	0,09±0,10	-0,02±0,06	1,77±0,59	-1,04±0,42	0,54±0,23
	Девочки	0,08±0,03	-0,01±0,03	1,66±0,58	-0,87±0,38	0,48±0,21
V <sub>5</sub>	Мальчики	0,15±0,96	-0,06±0,09	1,79±0,99	-0,64±0,30	0,6±0,62
	Девочки	0,10±0,25	-0,05±0,07	1,68±0,54	-0,54±0,27	0,50±0,24
V <sub>6</sub>	Мальчики	0,06±0,07	-0,08±0,09	1,36±0,41	-0,36±0,21	0,44±0,14
	Девочки	0,07±0,05	-0,06±0,07	1,36±0,39	-0,34±0,18	0,40±0,12

Зубец P отражает процесс деполяризации предсердий. Данный показатель достаточно стабилен и имеет небольшую вариабельность в зависимости от возраста и пола [12]. Показатели зубца P у обследованных нами детей находились в диапазоне референсных значений, статистически значимых различий между возрастными группами мальчиков и девочек не выявлено ( $p=0,551$ ).

Интервал PQ отражает длительность периода от начала возбуждения предсердий до начала возбуждения желудочков. Нормальным показателем интервала PQ у детей 7 лет считается диапазон от 120–140 мс [10]. Укороченным интервалом PQ для детей в возрасте 7 лет принято считать показатель менее 100 мс, удлинённым – более 160 мс. Данные, полученные в результате наших исследований, соответствовали нормативным возрастным показателями, не имели статистически значимых различий в группах мальчиков и девочек.

Продолжительность зубца QRS отражает время деполяризации желудочков. Значения, отличные от представленных в литературных источниках [12, 13] нормативных показателей (более 90 мс), среди девочек, обследованных нами, выявлены в 21,9% случаев ( $n=25$ ), среди мальчиков – в 34,1% ( $n=47$ ).

В нашем исследовании установлены статистически значимые различия временных интервалов QRS, QTc у мальчиков и девочек 7 лет ( $p<0,05$ ).

Интервал QT отражает время деполяризации и реполяризации желудочков, что соответствует их электрической систоле. Удлинение интервала QT – признак предрасположенности к развитию желу-

дочковых аритмий, представляющих опасность для жизни [11]. В нашем исследовании значения QTc соответствовали референсным показателям, принятым для детского возраста [11, 12, 14]: у мальчиков  $422,3\pm 1,98$  мс, у девочек  $416,67\pm 1,94$  мс, различия показателей были статистически значимы ( $p=0,043$ ).

По результатам проведенного нами исследования статистически значимых различий между показателями амплитуды зубцов ЭКГ и длительностью интервалов Q и R в 12 отведениях не выявлено (табл. 2).

Амплитуда предсердного комплекса (зубец P) во всех отведениях у детей 7 лет зафиксирована в диапазоне от 0,03 до 0,15 мВ с максимальной амплитудой во II стандартном отведении.

Как и у взрослых, зубец Q у детей непостоянен. У обследованных нами детей отрицательное значение этого зубца отмечалось во всех отведениях, кроме левых грудных ( $V_2-V_3$ ).

Зубец R в детском возрасте обычно регистрируется во всех отведениях, идентично взрослым, но обладает достаточной вариабельностью. Показатель среднего значения (M) амплитуды зубцов R в различных отведениях у девочек 7 лет был в диапазоне от 0,16 до 1,68 мВ, у мальчиков – от 0,2 до 1,79 мВ.

Зубец S представляет собой конечную часть деполяризации желудочков и является отрицательным. Размеры зубца S достаточно широко варьируют у здоровых детей. В наших исследованиях показатель зубца S находился в диапазоне от -1,47 до -0,11 мВ.

Зубец T характеризует период угасания возбуждения – реполяризацию, его отрицательные значения

наблюдались в отведении aVR, V1. Полученные данные находятся в диапазоне нормативных показателей для возрастных групп 7 лет [11, 14].

Следует отметить, что данное исследование обладает рядом ограничений. Во-первых, собранные данные относятся только к одному из северных регионов Российской Федерации. Во-вторых, отсутствие региональных нормативов различных морфофункциональных показателей в зависимости от пола и возраста детей в климато-географических условиях исследуемого региона ограничивает возможность сравнительного анализа изучаемых показателей с данными литературы, что выявляет необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и разработки региональных нормативных параметров показателей ЭКГ у детей.

### Заключение

Синусовый сердечный ритм определялся у всех детей – участников исследования. У 52,7% обследованных детей выявлены признаки синусовой аритмии в виде тахи- и брадикардии. У детей преобладало вертикальное расположение ЭОС как следствие возрастных анатомо-физиологических особенностей.

Изученные нами показатели ЭКГ у мальчиков и девочек 7 лет г. Сургута находились в пределах возрастной нормы. Показатели временных интервалов QRS, QTc статистически значимо отличались между группами мальчиков и девочек при  $p < 0,05$ . Выявленное нами удлинение продолжительности зубца QRS более 90 мс у 21,9% девочек и 34,1% мальчиков в популяции детей, проживающих в условиях северного региона, требует дальнейшего клинического изучения и анализа.

Полученные данные об особенностях ритма сердца у мальчиков и девочек 7-летнего возраста, родившихся и постоянно проживающих в гипокомфортных климато-географических условиях Среднего

Приобья, могут быть рекомендованы для проведения скрининговых исследований и оценки состояния сердечно-сосудистой системы; определения показаний и противопоказаний к профессиональным занятиям спортом, участиям в спортивных состязаниях и сдаче ГТО; при разработке региональных нормативных параметров показателей ЭКГ у детей в возрасте 7 лет; практических рекомендаций по проведению лечебно-профилактических, оздоровительных мероприятий и осуществления врачебно-педагогического контроля за морфофункциональным развитием учащихся начальных классов, а также организации учебного процесса младших школьников с учетом адаптационных возможностей.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Litovchenko O.G.  0000-0002-8368-2590

Saitova E.N.  0000-0003-1866-2419

### Список литературы

1. Безруких М.М. Трудности обучения в начальной школе. М.: Bookscriptor, 2016; 524.
2. Поборский А.Н. Повышение переносимости организмом учащихся комплексного влияния условий обучения и среды. Академический журнал Западной Сибири. 2014; 4 (53): 87.
3. Allensworth DD. Comprehensive School Health Program: Exploring an Expanded Concept. J. Sch. Health, 1999; 57 (10): 409–411.
4. Койнов А.П. Онтогенетические особенности показателей кардиореспираторной системы организма детей-северян. Ханты-Мансийск: ООО «Печатный мир г. Ханты-Мансийск», 2015: 190.
5. Соловьев В.С., Литовченко О.Г., Соловьева С.В., Погоньшев Д.А., Наймушина А.Г. Опыт комплексных исследований в изучении адаптации на севере. Вестник Сургутского государственного университета. 2016; 3 (13): 54–56.
6. Boiko ER, Kochan TI. Problems of human adaptation to the environmental and social conditions of the north: The fourth symposium with international participation, Syktyvkar, October 7–8, 2008. Human Physiology. 2009; 35 (3): 391–393.
7. Rintamaki H. Human responses to cold circumpolar health 2006. Gateway to the International Polar Year. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress on Circumpolar Health, Novosibirsk, 2006: 29–31.
8. Баевский Р.М. Основные принципы измерения уровня здоровья. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М.: Изд-во РУНД, 2006: 119–165.
9. Andrew D. Functional Status, Heart Rate, and Rhythm Abnormalities in 521 Fontan Patients 6-18 Years of Age. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008 Jul; 136 (1): 100–107. e1. doi: 10.1016/ URL: www.pub. medcentral.nih.gov (дата обращения: 17.09.18).
10. Макаров Л.М., Коломятова В.Н., Киселева И.И., Федина И.И., Беспоточный Д.А., Дмитриева А.В., Зокиров Н.З. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2018: 20.
11. Осолокова М.К., Курьянова О.О. ЭКГ у детей. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 352.
12. Школьникова М.А., Михлашевич И.М., Калинин Л.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. М.: Ассоциация детских кардиологов России, 2010: 232.
13. Задюченко В.С., Шехан Г.Г., Щикота А.М., Яльмов А.А. Основные особенности нормальной ЭКГ у детей. Медицинский совет. 2013; 2: 19–27.
14. Хомич М.М. Возрастные изменения временных показателей электрокардиограммы у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 2: 17–19.

Ш.К. Салихов<sup>1</sup>, Д.З. Алиева<sup>2</sup>, У.А. Магомедова<sup>2</sup>, С.О. Абдулкадырова<sup>2</sup>, З.З. Сурхаева<sup>2</sup>,  
Э.Н. Агаева<sup>2</sup>, З.Г. Тагирова<sup>2</sup>, М.Г. Атаев<sup>2</sup>, М.А. Яхияев<sup>1,3</sup>, М.А. Адилова<sup>2</sup>

## —РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДАГЕСТАНЕ, И СОДЕРЖАНИЕ Mg, K, Ca, Zn, Pb В ПОЧВАХ И ПРИРОДНЫХ ВОДАХ ТЕРРИТОРИИ

<sup>1</sup>Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского федерального исследовательского центра РАН, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <sup>3</sup>НИИ экологической медицины им. С.А. Абусуева ФГБОУ ВО «Дагестанского государственного медицинского университета» МЗ РФ, г. Махачкала, РФ



Цель исследования – определить роль геохимических факторов (содержание Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах и природных водах равнинной зоны Дагестана) в распространенности эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) среди детского населения. Материалы и методы исследования: проведено обсервационное поперечное (одномоментное) исследование распространенности заболеваемости детского населения ЭАГ. Показатели распространенности ЭАГ среди детей равнинной зоны Республики Дагестан рассчитаны на 100 000 детей 0–17 лет без учета половых различий. Содержание элементов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) в окружающей среде (почвы, природные воды) определено методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Результаты: при однофакторном дисперсионном анализе (One-Way ANOVA) показателей содержания металлов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) в районах и объектах (почвы, природные воды) исследования установлено статистически значимое различие данных (для почв:  $F=81,06772$ ,  $p<0,0002$ ; для природных вод:  $F=58,86451$ ,  $p<0,00001$ ). Определена зависимость детской ЭАГ от содержания химических элементов в объектах биосферы Дагестана, которая выражалась в увеличении числа больных ЭАГ при превышении содержания Pb ( $r=+0,576$ ,  $r=+0,759$ ) и уменьшении Mg ( $r=-0,668$ ,  $r=-0,173$ ), K ( $r=-0,440$ ,  $r=-0,636$ ), Ca ( $r=-0,693$ ,  $r=-0,533$ ), Zn ( $r=-0,051$ ,  $r=-0,827$ ) в почвах и природных водах. Заключение: при оценке патогенеза ЭАГ детского населения следует учитывать содержание в почве и воде Mg, K, Ca, Zn, Pb, так как эти микроэлементы, попадая в организм с водой и продуктами питания, оказывают влияние на элементный статус организма ребенка.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, детский возраст, окружающая среда, макроэлементы, микроэлементы, коэффициент корреляции.

**Цит.:** Ш.К. Салихов, Д.З. Алиева, У.А. Магомедова, С.О. Абдулкадырова, З.З. Сурхаева, Э.Н. Агаева, З.Г. Тагирова, М.Г. Атаев, М.А. Яхияев, М.А. Адилова. Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков, проживающих в Дагестане, и содержание Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах и природных водах территории. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 203–208.

Sh.K. Salikhov<sup>1</sup>, D.Z. Alieva<sup>2</sup>, U.A. Magomedova<sup>2</sup>, S.O. Abdulkadyrova<sup>2</sup>, Z.Z. Surkhaeva<sup>2</sup>,  
E.N. Agaeva<sup>2</sup>, Z.G. Tagirova<sup>2</sup>, M.G. Ataev<sup>2</sup>, M.A. Yahyaev<sup>1,3</sup>, M.A. Adilova<sup>2</sup>

## PREVALENCE OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF DAGESTAN AND THE CONTENT OF Mg, K, Ca, Zn, Pb IN SOILS AND NATURAL WATERS OF THE TERRITORY

<sup>1</sup>Precaspian Institute of Biological Resources of the Dagestan Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Republic of Dagestan, <sup>2</sup>Dagestan State Medical University,

<sup>3</sup>Scientific and Research Institute for Environmental Medicine named after S.A. Abusuev with the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

### Контактная информация:

Салихов Шамиль Курамагомедович – научный сотрудник Прикаспийского института биологических ресурсов Дагестанского федерального исследовательского центра РАН  
Адрес: Россия, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, 45  
Тел.: (872) 267-58-81  
salichov72@mail.ru  
Статья поступила 2.03.21  
Принята к печати 24.09.21

### Contact Information:

Salikhov Shamil Kuramagomedovich – researcher, Precaspian Institute of Biological Resources, Dagestan Federal Research Center, RAS  
Address: 45, M. Gadzhiev ul., Makhachkala, 367000, Russia  
Phone: (872) 267-58-81  
salichov72@mail.ru  
Received on Mar. 2, 2021  
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

The aim of the study is to determine the role of geochemical factors (the content of Mg, K, Ca, Zn, Pb in soils and natural waters of the plain zone of Dagestan) in the prevalence of essential arterial hypertension (EAH) among the population of children. Materials and methods of research: an observational cross-sectional (one-step) study of the prevalence of EAH in the child population was carried out. The prevalence rates of EAH among children in the plain zone of the Republic of Dagestan are calculated for 100,000 children 0–17 years old, without taking into account gender differences. The content of elements (Mg, K, Ca, Zn, Pb) in the environment (soil, natural waters) was determined by atomic absorption spectroscopy. Results: one-way analysis of variance (One-Way ANOVA) of indicators of the content of metals (Mg, K, Ca, Zn, Pb) in the regions and objects (soils, natural waters) of the study revealed a statistically significant difference in the data (for soils:  $F=81,06772$ ,  $p<0,0002$ ; for natural waters:  $F=58,86451$ ,  $p<0,00001$ ). The dependence of children's EAH on the content of chemical elements in the objects of the biosphere of Dagestan was determined, which was expressed in an increase in the number of patients with EAH when Pb content exceeded ( $r=+0,576$ ,  $r=+0,759$ ) and with the decrease of Mg ( $r=-0,668$ ,  $r=-0,173$ ), K ( $r=-0,440$ ,  $r=-0,636$ ), Ca ( $r=-0,693$ ,  $r=-0,533$ ), Zn ( $r=-0,051$ ,  $r=-0,827$ ) in soils and natural waters. Conclusion: when assessing the pathogenesis of EAH in the population of children, the content of Mg, K, Ca, Zn, Pb in soil and water should be taken into account, since these microelements, entering the body with water and food, affect the elemental status of child's body.

**Keywords:** essential arterial hypertension, childhood, environment, macroelements, microelements, correlation coefficient.

**For citation:** Sh.K. Salikhov, D.Z. Alieva, U.A. Magomedova, S.O. Abdulkadyrova, Z.Z. Surkhaeva, E.N. Agaeva, Z.G. Tagirova, M.G. Ataev, M.A. Yahyaev, M.A. Adilova. Prevalence of essential arterial hypertension in children and adolescents of Dagestan and the content of Mg, K, Ca, Zn, Pb in soils and natural waters of the territory. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 203–208.

Болезни сердечно-сосудистой системы (ССЗ) широко распространены в мире. В 2015 г. зарегистрировано 422,7 млн случаев ССЗ [1], а в 2019 г. – около 1 млрд [2], в России ими страдают около 31 млн человек [3].

ССЗ занимают ведущее место среди причин смертности и инвалидности взрослого населения во всем мире [4], экономический убыток от ССЗ в России только в 2016 г. составил 2,7 трлн руб., что равно 3,2% ВВП [5].

Истоки ССЗ лежат в детском возрасте пациента [6], в связи с чем возрастает значимость обозначенной проблемы.

Основной фактор развития ССЗ – артериальная гипертензия (АГ) (около 42%) [7, 8], причем количество детей, больных АГ, в последние годы возросло и варьирует от 1 до 18% детского населения [9].

В настоящее время много внимания уделяется АГ детского возраста [10, 11], поскольку факторы риска формируются еще в детстве. С возрастом АГ приводит к зависимости от антигипертензивных препаратов и инвалидности, экономический ущерб в 2016 г. составил 869,936 млрд руб., что соответствовало 1% ВВП РФ [12].

Российские и зарубежные исследователи различают первичную (эссенциальную) АГ (ЭАГ), то есть заболевание, главное проявление которого – повышение артериального давления (АД) (систолического – САД, диастолического – ДАД) по неизвестной причине и вторичную (симптоматическую) АГ – повышение АД вследствие патологий органов и систем [11, 13].

АГ – многофакторное заболевание. Значима роль дисбаланса ряда элементов в организме в распространенности АГ, в том числе в детском возрасте. При АГ отмечен дефицит в организме магния (Mg), калия (K), кальция (Ca) [14, 15], с этиологией АГ связано

нарушение баланса цинка (Zn) [16], установлена роль свинца (Pb) в патогенезе первичной АГ [17].

Состояние окружающей среды выражено влияет на здоровье детей [18], особенно на развитие патологий сердечно-сосудистой системы, составляющее от 37,3 до 50,4% [19]. Этиология многих заболеваний кроется в геохимической мозаичности окружающей среды [20–22]. Заболеваемость АГ остается значительной, несмотря на стабильное улучшение методов диагностики и лечения, что обуславливает актуальность определения связи заболевания с геохимическими факторами окружающей среды.

Целью исследования было определение связи распространенности АГ среди детского населения Республики Дагестан (РД) с содержанием элементов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) в почвах и природных водах.

### Материалы и методы исследования

Выполнен сравнительный анализ связи собственных данных настоящего оригинального исследования и данных Минздрава РД, посвященных одной проблеме.

Было проведено наблюдательное поперечное (одномоментное) исследование распространенности заболевания детского населения ЭАГ.

**Критерии включения:** соответствие детского населения диагностическим признакам первичной АГ. Для оценки распространенности первичной АГ среди детского населения 0–17 лет (на 100 000 населения и без учета половых различий) использованы данные медико-информационного аналитического центра Минздрава РД.

Для выявления связи распространенности первичной АГ среди детского населения с содержанием Mg, K, Ca, Zn, Pb в окружающей среде были исследованы почвы и природные воды равнинной зоны РД (Бабаюртовский,

Содержание подвижных форм металлов в почвах (мг/кг) и природных водах (мкг/л) РД (M±SD)

Район РД	Mg	K	Ca	Zn	Pb
Бабаюртовский	6,7±0,12 5,2±0,11	6,5±0,14 4,9±0,12	18,1±0,11 62±1,1	1,68±0,03 10,91±0,11	4,2±0,14 50,3±1,2
Кизлярский	8,2±0,10 6,4±0,12	9,4±0,10 7,2±0,15	29,6±0,13 97±1,1	1,97±0,01 14,63±0,14	3,7±0,10 23,3±1,2
Тарумовский	6,2±0,09 6,8±0,11	7,5±0,10 5,5±0,08	22,5±0,11 80±1,3	1,48±0,02 13,67±0,13	3,9±0,12 26,7±1,2
Ногайский	7,9±0,08 7,1±0,12	7,9±0,07 5,8±0,09	20,3±0,11 67±1,3	0,64±0,04 13,04±0,13	3,6±0,13 20,4±1,2
Кизилюртовский	8,4±0,014 18,8±0,12	13,2±0,07 8,1±0,013	28,9±0,12 108±2,1	1,83±0,04 14,58±0,12	3,1±0,11 16,7±1,4
Хасавюртовский	7,1±0,10 13,4±0,09	10,5±0,11 6,7±0,10	23,5±0,01 103±2,3	1,72±0,04 13,74±0,11	3,5±0,5 36,7±0,14
P-значение по критерию Шапиро-Уилка	0,577 0,068	0,683 0,903	0,524 0,427	0,069 0,159	0,989 0,395
Коэффициент корреляции Пирсона - АГ ↔ элемент	-0,668 -0,173	-0,440 -0,636	-0,693 -0,533	-0,051 -0,827	0,576 0,759

Числитель – почвы, знаменатель – природные воды.

Кизлярский, Тарумовский, Ногайский, Кизилюртовский, Хасавюртовский районы).

На территории каждого района было отобрано более 30 образцов почв и вод преимущественно на пастбищах, исключая селитебные территории. Пробы вод были отобраны из водисточников каждого населенного пункта (селевния, поселка).

Содержание элементов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) в почвах и водах устанавливали методом атомно-абсорбционной спектроскопии на ААС ЭТА Hitachi 170-70 (Япония) в лаборатории биогеохимии ФГБУН «Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского научного центра РАН». Анализ данных выполнен при помощи пакета Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, США) и в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения выборок (проверка на нормальность распределения) определен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как данные имели нормальное распределение, показатели представлены в виде среднего арифметического значения ± среднеквадратичное отклонение. Для выявления уровня значимости различий между населенными пунктами в содержании металлов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) в почвах и природных водах использовали однофакторный дисперсионный анализ (One-Way ANOVA). Определение связи распространенности АГ среди детского населения с показателями металлов в окружающей среде проведено при помощи коэффициента линейной корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали при p=0,05. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

### Результаты и их обсуждение

В ходе исследования показано, что средняя концентрация Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах представленной территории широко варьировала и во многом зависела от района отбора образцов (см. таблицу).

Концентрация представленных элементов в изученных почвах разных территорий была различной:

Mg – 6,2–8,4 мг/кг; K – 6,5–13,2 мг/кг; Ca – 18,1–29,6 мг/кг; Zn – от 0,64 до 1,97 мг/кг; Pb – от 3,1 до 4,2 мг/кг почвы, и во многом зависела от района отбора образцов.

Исследованные почвы низко обеспечены Zn и высоко – Pb. Концентрация металлов в природных водах (см. таблицу) также отличалась в зависимости от места отбора образцов. Концентрация Zn была ниже предельно допустимой концентрации (ПДК) этих элементов, тогда как содержание Pb составило 0,56–1,68 ПДК.

На территории равнинной зоны Дагестана почвы имеют небольшое плодородие, неудовлетворительные водно-физические свойства, слабощелочную реакцию. Эти параметры приводят к недостатку или избытку содержания микроэлементов в почвах и водах, что в итоге вызывает дисбаланс элементов в организме человека вследствие их миграции по пищевой цепи: «почва – воды – растения – животные – человек». Данное обстоятельство приводит к нарушению обмена веществ и, как следствие, к патологиям населения, выявленным нами на исследуемой территории [23–25].

Учитывая крайнюю степень важности металлов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) для реализации физиологических процессов в организме человека, выявили связь содержания этих элементов в почвах и водах с распространенностью АГ среди детского населения равнинного Дагестана.

Для выявления контингента имеющих АГ детей среди населения равнинной зоны РД были использованы данные Минздрава РД (рис. 1).

Распространенность АГ зависела от места проживания: максимальное количество больных детей наблюдалось в Бабаюртовском и Тарумовском районах, наименьшее – в Ногайском и Кизлярском районах.

При проверке числовых показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка установлено, что данные распределены нормально.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA) показателей содержания



Рис. 1. Распространенность АГ среди детского населения равнинных районов РД.

металлов (Mg, K, Ca, Zn, Pb) в объектах исследования (почвы, природные воды) и районах исследования (Бабаюртовский, Кизлярский, Тарумовский, Ногайский, Кизилюртовский, Хасавюртовский районы) показано статистически значимое различие данных (для почв:  $F=81,06772$ ,  $p<0,0002$ ; для природных вод:  $F=58,86451$ ,  $p<0,00001$ ; результат значим при  $p<0,05$ ).

Установлена корреляционная зависимость между концентрациями металлов в объектах окружающей среды (почвы, природные воды) и распространенностью первичной АГ населения в исследуемых районах (см. таблицу).

При сравнении показателей среднего содержания Mg, K, Ca, Zn, Pb в окружающей среде (почвы, природные воды) равнинных районов РД и количества больных АГ детей была обнаружена статистически значимая линейная корреляционная связь по Пирсону. При этом коэффициент корреляции содержания элементов с патологией по Mg, K, Ca, Zn был отрицательным, по Pb – положительным (см. таблицу и рис. 2).

Выявлена статистически значимая связь (коэффициент корреляции, коэффициент детерминации) содержания Mg, K, Ca, Pb в почвах и K, Ca, Zn, Pb в природных водах с распространенностью АГ детского населения. По Zn в почвах и Mg в водах в нашем исследовании статистически значимая связь не обнаружена (см. таблицу и рис. 2).

Таким образом, установлено, что количество детей с АГ было обратно пропорционально концентрации в объектах биосферы Mg, K, Ca, Zn и прямо пропорционально концентрации Pb. В почвах по Mg, Ca, Pb теснота (сила) корреляционной связи была заметной, по K – умеренной. В природных водах наблюдалась заметная теснота связи для K и Ca, а по Zn и Pb – высокий коэффициент корреляции. При этом уровень статистической значимости составил  $p\leq 0,05$ .

Результаты нашего исследования согласуются с данными других исследователей, отмечающих связь содержания Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах и природных водах с распространенностью АГ населения. Так, исследование в Индии [26] указывает на роль ионов  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  в продуктах питания населения в регуляции окислительно-восстановительных ферментов, нарушение баланса которых приводит к АГ. В работе, проведенной в 48 штатах США в 1999–2014 гг. [20], показано, что смертность от АГ высока в юго-восточных штатах, концентрация K в почвах которых имеет значительную связь с

пространственными различиями в показателях ЭАГ. Исследователи [27, 28] отмечают роль K, Ca, Mg в развитии АГ и необходимость коррекции их баланса в организме для терапевтического эффекта у пациентов с данной патологией. Выявлена связь Pb в окружающей среде с АГ [29, 30].

Ограничением данного наблюдательного поперечного исследования была его одномоментность, в связи с чем возникает необходимость повторных исследований в динамике для определения действительной связи содержания Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах и природных водах с распространенностью АГ детского населения.

### Заключение

Выявлена связь содержания Mg, K, Ca, Zn, Pb в почвах и природных водах равнинной зоны Дагестана с распространенностью ЭАГ среди детского населения. Увеличение числа больных АГ было связано с превышением содержания Pb и уменьшением содержания Mg, K, Ca, Zn в почвах и природных водах.

Распространенность АГ среди детского населения Кизилюртовского, Хасавюртовского, Бабаюртовского, Кизлярского, Тарумовского и Ногайского районов Дагестана корреляционно зависима от геохимических факторов, характерных для данной территории проживания. В связи с этим при диагностике и лечении АГ детского населения необходимо учитывать экологический ста-

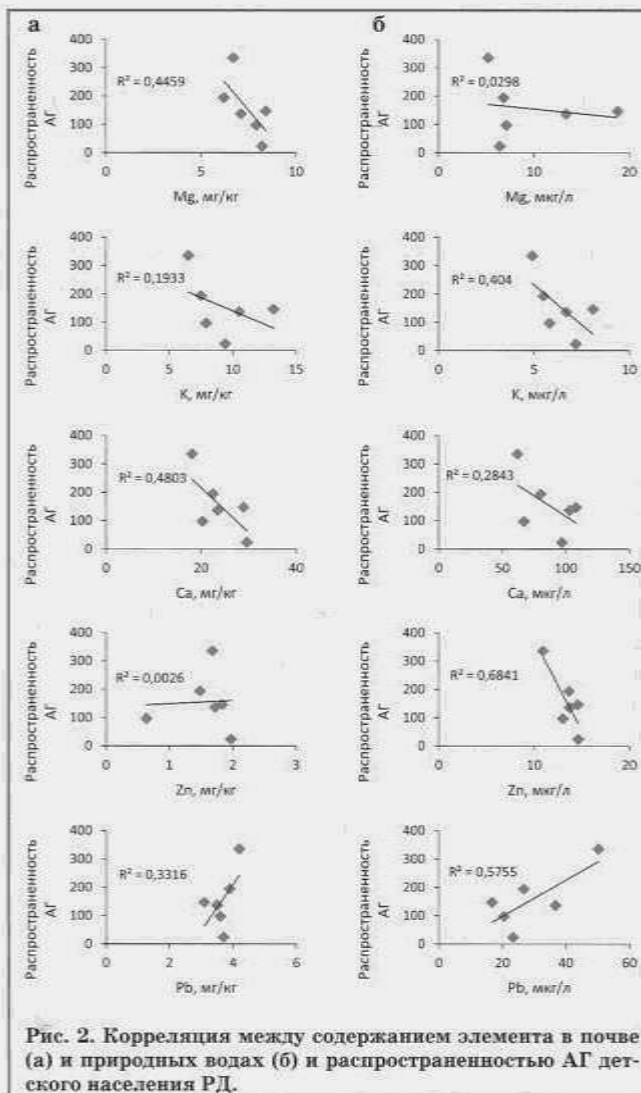


Рис. 2. Корреляция между содержанием элемента в почве (а) и природных водах (б) и распространенностью АГ детского населения РД.



тус территории, так как Mg, K, Ca, Zn, Pb, попадая в организм с водой и продуктами питания, оказывают влияние на элементный статус и обмен веществ в организме ребенка.

Настоящее исследование (одномоментное), как и другие аналогичные исследования служат первоосновой при выявлении причин распространенности заболеваний. В дальнейшем полученные результаты могут быть проверены с помощью других видов исследований. Подобные работы, проводимые в динамике, служат источником статистической информации для органов здравоохранения при проведении профилактических мер и соответствующего распределения медицинских ресурсов.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на

опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Salikhov Sh.K.  0000-0001-5531-3045


Alieva D.Z.  0000-0001-8278-1178


Magomedova U.A.  0000-0002-4939-2637

Abdulkadyrova S.O.  0000-0002-6151-1766

Surkhaeva Z.Z.  0000-0001-8160-1673

Agaveva E.N.  0000-0002-5978-7982

Tagirova Z.G.  0000-0001-6842-908X

Ataev M.G.  0000-0002-4719-9067

Yahyaev M.A.  0000-0002-9955-5019

Adilova M.A.  0000-0002-4063-867X

## Список литературы

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Foad Abd-Allah, Semaw Ferede Abera, Gebre Abyu, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70 (1): 1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.

2. Агабабян И.Р., Джаббаров Н.М., Рофеев М.Ш., Назарова З.Ш., Пулатова К.С. Метаболический синдром как один из основных факторов развития артериальной гипертензии. *Достижения науки и образования*. 2019; 10 (51): 54–58.

3. Глушченко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019; 4 (1): 56–63.

4. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Shaoli Chaudhuri, Eliezer Shinnar, Sara Cromer, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob. Heart*. 2018; 13 (3): 143–163. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.09.511.

5. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (2): 156–166.

6. Chung RJ, Mackie AS, Baker A, de Ferranti SD. Cardiovascular Risk and Cardiovascular Health Behaviours in the Transition From Childhood to Adulthood. *Can. J. Cardiol*. 2020; 36 (9): 1448–1457. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.041.

7. Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушнина Д. В., Горный Б.Э., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (1): 6–16. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16.

8. Mohd Azahar NMZ, Krishnapillai ADS, Zaini NH, Yusoff K. Risk perception of cardiovascular diseases among individuals with hypertension in rural Malaysia. *Heart Asia*. 2017; 9 (2): e010864. doi: 10.1136/heartasia-2016-010864.

9. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. *Смоленский медицинский альманах*. 2016; 3: 192–209.

10. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Douglas Blowey, Aaron E Carroll, Stephen R Daniels, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *American Academy of Pediatrics (AAP)*. 2017; 140 (3): e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.

11. Агапатов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 4: 114–127. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127.

12. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020; 16 (3): 415–423. doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-03.

13. Yakasai AM, Maharaj SS, Nuhu JM, Danazumi MS. Moderate intensity endurance exercise: a beneficial intervention for relative cardiovascular parameters of primary and secondary hypertensive patients. *Randomised controlled trial. European Journal of Physiotherapy*. 2020; 7: 1–7. doi: 10.1080/21679169.2020.1720800.

14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Сардарян И.С., Рудаков К.В., Галустян А.Н. О некоторых ролях калия и магния в терапевтической практике. *Лечебное дело*. 2019; 2: 21–30.

15. Chen G, Li Y, Deng G, Shiksha Shrestha, Fengyan Chen, Yuanhuan Wei, et al. Associations of Plasma Copper, Magnesium, and Calcium Levels with Blood Pressure in Children: a Cross-sectional Study. *Biol. Trace Elem. Res*. 2021 Mar; 199 (3): 815–824. doi: 10.1007/s12011-020-02201-z.

16. Горячкин Р.Д. Обеспеченность биоэлементами пищевых рационов пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в северном регионе. *Научный медицинский вестник Югры*. 2019; 19 (2): 165–167. doi: 10.25017/2306-1367-2019-19-2-165-167.

17. Miao H, Liu Y, Tsai TC, Joel Schwartz, John S Ji, et al. Association Between Blood Lead Level and Uncontrolled Hypertension in the US Population (NHANES 1999–2016). *J. Am. Heart Assoc*. 2020; 9 (13): e015533. doi: 10.1161/jaha.119.015533.

18. Sara P. Egenderof, Andrew D. Gailey, Aubrey E. Schachter, Howard W. Mielke Soil toxicants that potentially affect children's health. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2020; 50 (1): 100741. doi: 10.1016/j.cppeds.2019.100741.

19. Суменко В.В., Евстифеева Г.Ю., Боев В.М., Данилова Е.И., Рошупкин А.Н. Распространенность неинфекционных хронических заболеваний у подростков, проживающих на урбанизированных и сельских территориях. *Оренбургский медицинский вестник*. 2017; 3 (19): 22–26.

20. Sun H. Association of soil potassium and sodium concentrations with spatial disparities of prevalence and mortality rates of hypertensive diseases in the USA. *Environ. Geochem. Health*. 2018; 40 (4): 1513–1524. doi: 10.1007/s10653-018-0068-1.

21. Шопина О.В. Медицинская геохимия ландшафтов. Влияние особенностей элементного состава окружающей среды на здоровье населения. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2019; 4: 47–67.

22. Рюмина Е.В. Влияние экологической обстановки на человеческий потенциал: аспект здоровья. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2020; 9 (1): 152–160. doi: 10.24411/2500-1000-2020-11002.

23. Абуев С.А., Яхияев М.А., Салихов Ш.К., Казанбиева П.Д. Содержание йода в почвах и питьевых водах Дагестана и распространенность эпидемического зоба. Проблемы женского здоровья. 2016; 11 (1): 26–31.

24. Салихов Ш.К., Яхияев М.А., Абуев С.А., Исаханова М.М. Влияние микроэлементов почв и водоемных источников на здоровье населения равнинной зоны Дагестана. Аридные экосистемы. 2017; 2 (71): 68–71.

25. Яхияев М.А., Салихов Ш.К., Абдулкадырова С.О., Асельдерова А.Ш., Сурхаева З.З., Казанбиева П.Д. и др. Содержание магния в окружающей среде и заболеваемость населения артериальной гипертензией. Гигиена и санитария. 2019; 98 (5): 494–497. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-5-494-49.

26. Singh K. Molecular Basis of Hypertension: A Systematic Review on the Role of Metal Ions for Increase Prevalence of

Hypertension in India. Journal of Biosciences and Medicines. 2016; 4: 12–22. doi: 10.4236/jbm.2016.47002.

27. Майлян Д.Э., Коломиец В.В. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (9): 78–85. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-78-85.

28. Погожева А.В. Роль калия и магния в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 76–79. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200336.

29. Solenkova NV, Newman JD, Berger JS, Thurston G, Hochman JS, Lamas GA. Metal pollutants and cardiovascular disease: Mechanisms and consequences of exposure. American Heart Journal. 2014; 168 (6): 812–822. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.007.

30. Денисенко А.Ф., Тищенко А.В., Ермаченко Т.П., Данилов Ю.В. Клинико-патогенетические особенности токсического воздействия свинца на организм человека. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23 (2): 156–162.

## РЕФЕРАТЫ

### БЫСТРОЕ ВНЕДРЕНИЕ УСЛУГ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В ДЕТСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

**Задачи:** пандемия новой коронавирусной инфекции создала серьезные проблемы для оказания амбулаторной медицинской помощи. Поскольку медицинские центры третьего уровня ограничили оказание факультативных частных услуг, телемедицина была быстро введена в действие в условиях минимального предыдущего опыта, чтобы обеспечить постоянный доступ к медицинской помощи. С помощью этой инициативы по повышению качества (ПК) стремились достичь объема виртуальных посещений не менее 75% от нашего объема до пандемии. Также описан опыт пациентов и поставщиков услуг телемедицины. **Методы:** наша команда ПК определила основные факторы, способствующие низкому объему телемедицины, и разработала протокол планирования телемедицины и систему отслеживания данных с использованием стратегий на основе ПК. Пациенты и поставщики медицинских услуг были опрошены на предмет их опыта телемедицины. **Результаты:** в начале пандемии количество еженедельных посещений снизилось на 65% (99 еженедельных посещений; историческое среднее значение – 281). В течение последующих 3 недель, используя быстрые циклы «планирование-выполнение-изучение-действие», мы достигли запланированного объема.

В опросах было указано, что большинство участников никогда ранее не использовали телемедицину (71% пациентов; 82% поставщиков медицинских услуг), но отметили высокую степень удовлетворенности (90% пациентов; 81% поставщиков медицинских услуг). Обе группы выразили обеспокоенность по поводу отсутствия личных оценок. Большинство респондентов интересовались будущим использованием телемедицины. **Заключение:** благодаря подходу, основанному на ПК, мы успешно поддерживали доступ к медицинской помощи через услуги телемедицины во время пандемии коронавируса для детей с легочными заболеваниями и обнаружили высокий уровень удовлетворенности пациентов и поставщиков медицинских услуг. Телемедицина, вероятно, продолжит быть частью нашей платформы оказания медицинских услуг, расширяя перечень наших услуг. Необходима дальнейшая работа, чтобы понять влияние на клинические исходы.

Jaclyn Davis, Rachel Gordon, Adam Hammond, Ryan Perkins, Frances Flanagan, Elliot Rabinowitz, Tregony Simoneau, Gregory S. Sawicki. *Pediatrics*. 2021 Jul; 148 (1): e2020030494. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-030494>.

### АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ УЗЛОВАЯ ТАХИКАРДИЯ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – острый воспалительный процесс, приводящий к ревматическому кардиту, одному из наиболее распространенных приобретенных заболеваний сердца у молодых людей. Среди клинических проявлений кардита патологическая регургитация на клапане и атриовентрикулярная (АВ) блокада входят в критерии диагностики ОРЛ. Помимо АВ-блокады, ОРЛ может часто проявляться другими аритмиями, такими как атриовентрикулярная узловая тахикардия (АВУТ). Однако АВУТ в настоящее время не признана критерием диагностики ОРЛ. В нашу больницу поступили 3 подростка с АВУТ, полиартралгией и лабораторными показателями воспаления с признаками предшествующей инфекции *Streptococcus* группы А. Ни один из пациентов не соответствовал диагностическим критериям ОРЛ. На основании предполагаемого диагноза ОРЛ все 3 пациента получали внутривенно стероиды.

На фоне терапии отмечалось купирование АВУТ и восстановление синусового ритма, в среднем в течение 62 ч. Последующие электрокардиограммы выявили вариабельную степень АВ-блокады у всех 3 пациентов, что дало клинические доказательства и соответствовало диагностическим критериям ОРЛ. Пациенты наблюдались в течение 2–8 дней перед выпиской на фоне стандартного противовоспалительного лечения. Последующие электрокардиограммы и холтеровское мониторирование показали разрешение АВ-блокады и отсутствие рецидива УТ у всех пациентов. На основании этих наблюдений мы предлагаем включить УТ в качестве диагностического критерия для диагностики ОРЛ.

Andras Bratincsak, Jenny Liu, Rian Yalamanchili, Prashant J. Purohit, Konstantine P. Xoinis, Melissa S. W. Yamauchi/ *Pediatrics*. 2021 Jun; 147 (6): e2020049361. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-049361>.

А.В. Мостовой<sup>1</sup>, А.Л. Карпова<sup>1</sup>, С.С. Межинский<sup>2</sup>, Н.Н. Володин<sup>3</sup>

## СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ ДЕТЯМ В РОССИИ СЕГОДНЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ВРАЧЕЙ-НЕОНАТОЛОГОВ И АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

<sup>1</sup>ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», г. Калуга,

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»,

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



**Цель исследования:** на основании результатов анкетирования изучить текущую ситуацию, касающуюся внедрения современных методов респираторной терапии в неонатальную практику в РФ, и оценить динамику изменений с 2013 по 2021 гг. **Материалы и методы исследования:** в статье проанализированы результаты анкетирования врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов из 163 населенных пунктов 81 региона РФ по различным вопросам оказания респираторной помощи новорожденным за период с 18 января 2021 г. по 7 мая 2021 г. Опросник включал в себя 82 вопроса. **Результаты:** в анкетировании приняли участие 489 российских специалистов. Обучались респираторной терапии более 90% респондентов, основная масса которых работала в медицинских организациях 2-го уровня (191 врач) и перинатальных центрах 3-го уровня (192 врача). Основные изменения в респираторной терапии за последние 9 лет коснулись преимущественно работы в родильном зале: статистически значимо ( $p < 0,001$ ) возросла доля врачей (с 9,4% до 54,7%), которые по показаниям применяли СРАР в качестве стартового метода респираторной терапии у недоношенных детей при рождении, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) чаще стали применяться кислородные смеси (с 44,2% до 62,5%), статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выросла доля врачей (с 46,3% до 92,1%), которые выполняли первое введение сурфактанта в родильном зале, внедрены новые респираторные стратегии, от «продленного раздувания легких» в родильном зале отказались 57% врачей. **Заключение:** опрос специалистов практически из всех регионов РФ позволил получить наглядную картину состояния проблемы респираторной помощи новорожденным детям. Полученный материал объективно продемонстрировал эволюцию в развитии и внедрении наиболее современных неонатальных респираторных стратегий в РФ за последнее десятилетие.

**Ключевые слова:** неонатология, респираторная терапия, образование, недоношенные дети, респираторная помощь, родильный зал, врачи-неонатологи, анестезиологи-реаниматологи.

**Цит.:** А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, С.С. Межинский, Н.Н. Володин. Состояние проблемы организации оказания респираторной помощи новорожденным детям в России сегодня: результаты опроса врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 209–219.

### Контактная информация:

Мостовой Алексей Валерьевич – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Калужской областной клинической больницы

Адрес: Россия, Калужская область, 248007, г. Калуга, ул. Вишневого, 1, корп. 6

Тел.: (921) 989-65-10

[valmost@mail.ru](mailto:valmost@mail.ru)

Статья поступила 4.08.21

Принята к печати 24.09.21

### Contact information:

Mostovoy Alexey Valerievich – Cand. Sc. Med., Head, Department of Reanimation and Intensive Care of Newborns, Kaluga Regional Clinical Hospital

Address: 1, korp. 6, Vishnevsky ul., Kaluga, Kaluga region, 248007, Russia

Phone: (921) 989-65-10

[valmost@mail.ru](mailto:valmost@mail.ru)

Received on Aug. 4, 2021

Submitted for publication on Sep. 24, 2021

## STATE OF THE PROBLEM OF ORGANIZATION OF RESPIRATORY CARE FOR NEWBORN CHILDREN IN TODAY'S RUSSIA: SURVEY RESULTS OF A OF NEONATOLOGISTS AND INTENSIVE CARE SPECIALISTS

<sup>1</sup>Kaluga regional clinical hospital, Kaluga, <sup>2</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, <sup>3</sup>Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

**Objective of the study:** to study the current situation regarding the introduction of modern methods of respiratory therapy in neonatal practice in the Russian Federation, on the basis of the results of the questionnaire, and to assess the dynamics of changes from 2013 to 2021. **Materials and methods of research:** the article analyzes the results of the survey of neonatologists and anesthesiologists-resuscitators from 163 settlements in 81 regions of the Russian Federation on various issues of providing respiratory care to newborns for the period from January 18, 2021 to May 7, 2021. The questionnaire included 82 question. **Results:** 489 Russian specialists took part in the survey. More than 90% of respondents were trained in respiratory therapy, most of whom worked in level 2 medical organizations (191 doctors) and level 3a perinatal centers (192 doctors). The main changes in respiratory therapy over the past 9 years have been mainly work in the delivery room: the proportion of doctors (from 9,4% to 54,7%) increased statistically significantly ( $p < 0,001$ ) (from 9,4% to 54,7%) who, according to indications, used CPAP as a starting method of respiratory therapy in premature infants at birth, oxygen mixers were used statistically significantly ( $p < 0,001$ ) (from 44,2% to 62,5%), statistically significant ( $p < 0,001$ ) increased the proportion of doctors (from 46,3% to 92,1%) who performed the first administration of surfactant in the delivery room, introduced new respiratory strategies, 57% of doctors refused from «prolonged lung inflation» in the delivery room. **Conclusion:** a survey of specialists from almost all regions of the Russian Federation made it possible to obtain a clear picture of the problem of respiratory care for newborn children. The material obtained objectively demonstrated the evolution in the development and implementation of the most modern neonatal respiratory strategies in the Russian Federation over the past decade.

**Keywords:** neonatology, respiratory therapy, education, premature babies, respiratory care, delivery room, neonatologists, anesthesiologists-resuscitators.

**For citation:** A.V. Mostovoy, A.L. Karpova, S.S. Mezinsky, N.N. Volodin. State of the problem of organization of respiratory care for newborn children in today's Russia: survey results of a of neonatologists and intensive care specialists. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021; 100 (5): 209–219.*

В 2012 г. мы проводили первый опрос среди врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов о состоянии проблемы оказания помощи новорожденным в РФ, который был посвящен преимущественно респираторной поддержке в неонатологии, оказанию медицинской помощи в родильном зале. Результаты анкетирования были опубликованы нами в 2013 г. [1]. В данном опросе приняли участие специалисты из 80 регионов РФ. Анкетирование позволило выявить различные сложности, возникающие в процессе оказания помощи новорожденным, среди которых лидировали проблемы, связанные с проведением дыхательной терапии. По результатам опроса очевиден существенный дефицит знаний и умений неонатологов по различным аспектам респираторной терапии новорожденным. Мы предположили, что указанные проблемы в первую очередь связаны с тем, что при последипломном образовании врачей, оказывающих медицинскую помощь новорожденным, уделяется недостаточное внимание особенностям проведения дыхательной терапии в неонатальной практике, не изучаются тонкости функционирования и эксплуата-

ции аппаратов высокочастотной и традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), неинвазивной респираторной терапии.

Результаты опроса подтолкнули нас к разработке и внедрению с 2014 г. в рамках последипломного образования врачей на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ цикла повышения квалификации (36 ч) «Респираторная терапия в неонатологии», программа обучения на котором предполагала более углубленное изучение теоретических и практических аспектов проведения дыхательной терапии у новорожденных. Данная учебная программа была разработана, исходя из современных представлений в неонатологии, опиралась и дополнялась с учетом методических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» (под редакцией акад. РАМН Н.Н. Володина) [2]. С 2014 по 2021 гг. на данном цикле было обучено около 2000 специалистов из разных регионов РФ.

Через 8 лет после публикации результатов нашего первого опроса и через 7 лет после внедрения обуча-

### 1.0 Информация о респонденте

**1.1 Ваш e-mail (не обязательно)**  
Для желающих принять участие в розыгрыше призов

---

**1.2 Ваш пол**  
 мужской  
 женский

**1.3 Ваш возраст (сколько полных лет)**  
укажите только цифру

---

**1.4 Ваш стаж по основной профессии**  
 0 - 3 года  
 4 - 7 лет  
 8 - 12 лет  
 13 - 20 лет  
 21 - 30 лет  
 более 30 лет

**1.5 Ваша основная специальность**  
 Анестезиолог-реаниматолог  
 Врач-неонатолог  
 Организатор здравоохранения  
 Другая (укажу в комментарии)

**1.6 В какой медицинской организации Вы работаете?**  
 Родильный дом 2 уровня  
 Перинатальный центр 3а уровень  
 Перинатальный центр 3б уровень  
 Детская больница без этапа родоразрешения  
 Федеральный центр с родильным блоком  
 Федеральный центр без родоразрешения

**1.7 Сколько коек в вашей палате/отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ПИТН/ОРИТН)?**  
Укажите только цифру

---

**1.8 Ваша страна**  
Россия

---

**1.9 Ваш регион**  
(Полное название области, края, автономного округа и т.д.)

---

**1.10 Ваш город**

### 1.0 Информация о респонденте

**2. Образование и обучение**

**2.1 Обучались ли вы респираторной терапии?**  
 да  
 нет

**2.2 Если обучались, то какова была форма обучения?**  
возможно несколько вариантов ответов  
 обучался у своих коллег на рабочем месте  
 прошел специализированные курсы по респираторной терапии в неонатологии (для повышения квалификации)  
 слушал лекции  
 вебинары по респираторной терапии в неонатологии время от времени  
 читал книги на русском языке по респираторной терапии  
 читал книги на иностранном языке по респираторной терапии  
 учился за границей на специализированных курсах, семинарах по респираторной терапии  
 другое (напишу в комментарии)

**2.3 Информированы ли Вы о цикле НМО «Респираторная терапия в неонатологии», организованном ООО «МедНео» для Ярославского государственного медицинского университета?**  
 да, я обучался на нем  
 да, планирую поехать на него  
 да, однако буду обучаться в других местах  
 нет, не слышал  
 другое (напишу в комментарии)

**2.4 Как Вы относитесь к online-формату образовательных мероприятий?**  
 считаю оптимальной формой обучения  
 считаю неприемлемым online-формат обучения  
 считаю оптимальной комбинацию online-формата и очного обучения

**2.3 Информированы ли Вы о цикле НМО «Респираторная терапия в неонатологии», организованном ООО «МедНео» для Ярославского государственного медицинского университета?**  
 да, я обучался на нем  
 да, планирую поехать на него  
 да, однако буду обучаться в других местах  
 нет, не слышал  
 другое (напишу в комментарии)

**2.4 Как Вы относитесь к online-формату образовательных мероприятий?**  
 считаю оптимальной формой обучения  
 считаю неприемлемым online-формат обучения  
 считаю оптимальной комбинацию online-формата и очного обучения

**2.5 Комментарии к предыдущим вопросам (не обязательно)**  
Если Вы отвечали другое, свое мнение можно оставить здесь

1/7

2/7

Рис. 1. Скриншоты анкеты 1-й и 5-й страницы (для наглядности). [https://medneo.pro/survey\\_resp](https://medneo.pro/survey_resp)

Для перехода от страницы к странице необходимо ответить на все поставленные на странице вопросы, имеющие статус обязательного, в противном случае программа не дает возможность перейти на следующую страницу анкеты. В пунктах, отмеченных кружками, предполагается только один вариант ответа, а в отмеченных квадратиками респондент может выбрать несколько позиций при ответе на вопрос. Шкалы с «ползунками» облегчали выбор наиболее подходящего, по мнению специалиста, параметра.

даемого цикла повышения квалификации мы предприняли попытку повторного анализа подходов профильных специалистов к проведению респираторной терапии в неонатологии, поскольку подобного рода исследований, направленных на изучение состояния проблемы в неонатальной практике путем анкетирования, в нашей стране практически нет, особенно в части дыхательной поддержки. На этот раз большинство вопросов в анкете перекликалось с предыдущим опросом, составлялось с учетом внедренных в нашей стране клинических рекомендаций по респираторному дистресс-синдрому (РДС), реанимационной помощи и стабилизации состояния ребенка в родильном зале. Данная публикация отражает результаты опроса врачей, оказывающих медицинскую помощь новорожденным детям в нашей стране, в первую очередь по технологиям респираторной терапии.

## Материалы и методы исследования

Исследование кросс-секционное поперечное, общероссийское сравнительное нерандомизированное. Нами была разработана анкета-опросник, которая состояла из 7 блоков, включающих 82 вопроса по различным аспектам организации и проведения дыхательной терапии у новорожденных на всех этапах оказания медицинской помощи (родильный зал, отделение реанимации и интенсивной терапии, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей). При разработке анкеты мы старались соблюдать правила, предъявляемые к социологическим исследованиям: содержание анкеты было подчинено теме и задачам исследования; язык был максимально близок и понятен респондентам; последовательность вопросов выстраивалась таким образом, чтобы на всем протяжении заполнения анкеты у респондента сохра-



Рис. 2. Распределение респондентов в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи.

РД 2-й уровень – родильный дом 2-го уровня оказания медицинской помощи, ПЦ 3а уровень – перинатальный центр 3а уровня (перепрофилированные родильные дома без хирургического стационара), ПЦ 3б уровень – перинатальные центры с возможностью оказания хирургической помощи новорожденным детям, Детские больницы – детские стационары, в составе которых отсутствует родильное отделение, а новорожденные в реанимацию поступают из других медицинских организаций, Федеральные ПЦ – федеральные перинатальные центры.

нялся интерес к ней и стимулировалось желание отвечать на вопросы; при формулировках «подсказок» – избираемых вариантов ответа – старались избегать психологического давления на респондента, навязывания ему точки зрения, наиболее удобной для нас; старались соблюдать пропорции в подборе положительных и отрицательных суждений, обращать внимание на их расположение в самой анкете; не преследовали цели давать респонденту решать в ходе опроса сложные задачи, отнимающие у него много времени; анкета была выверена во времени и построена с учетом обстоятельств, проистекающих из места проведения опроса; анкета была оформлена аккуратно, в полиграфическом оформлении были использованы разные шрифты, отделяющие формулировки вопросов и ответов, пояснения респондентам относительно заполнения анкеты.

Опрос врачей проводили с 18 января 2021 г. по 7 мая 2021 г. анонимно при помощи веб-ресурса путем заполнения электронной формы анкеты, которая была размещена на независимом профессиональном интернет-ресурсе (<http://medneo.pro>) со свободным доступом в любое время суток. Оповещение врачей о проведении анкетирования осуществляли через доступные нам информационные каналы (профильные группы в социальных сетях, профильные чаты). Врачи принимали участие в анкетировании добровольно. В начале анкеты нами было представлено обращение к респонденту, в котором были изложены цели и задачи данного опроса. Вознаграждение, а также какие-либо стимулы для привлечения специалистов к участию в анкетировании не использовали. Каждый из блоков анкеты был посвящен отдельной тематике в рамках дыхательной терапии, а также предполагал указание некоторых анкетных данных врача (возраст, стаж работы, уровень оказания перинатальной помощи, пол, специальность). Каждый вопрос сопровождался не только определенным набором наиболее стандартных ответов с выбором одного или нескольких из них, а также допускал строку, в которой можно было выра-

зить собственное мнение, указать данные, отличные от представленных ответов. В ряде вопросов респондентам предлагали оценить уровень своих знаний по изучаемой проблеме по 10-балльной системе. В качестве идентификации в опросе использовали личный адрес электронной почты и IP-адрес участника.

Общее количество опрошенных специалистов из РФ – 596 человек. При первичной обработке полученных материалов производили выбраковку анкет, если анкета была неполностью (менее 80% ответов) или неправильно заполнена (ответы не совпадали по смыслу с поставленным вопросом, не соответствовали тематике, вместо ответов в ячейках был набор букв и символов). В итоге в анализ и статистическую обработку было включено 489 анкет. Скриншоты двух страниц анкеты из 7 представлены на рис. 1.

Следует отметить, что также учитывали, что массовость опроса при социологических методах исследования не гарантирует репрезентативность результатов. Минимальный объем выборки при уровне значимости 5% для сохранения статистической мощности в 80% составляет 385 участников. Выборки в 489 человек достаточно, чтобы выявить статистически значимые различия.

Кроме того, в ходе анализа анкет респонденты были разделены на 2 группы: 1-я группа (84 врача) – проходили обучение на цикле повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии», 2-я группа (405 врачей) не обучались на обсуждаемом цикле.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Python 3.8. Для расчетов были использованы встроенные функции из модуля Scipy. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения несвязанных выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 рассчитывали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Всего в анкетировании приняли участие 489 российских специалистов. Ответы были получены из 81 субъекта РФ: из 163 городов и крупных населенных пунктов. Соотношение мужчин и женщин составило 1:4 (98 мужчин и 391 женщина), при этом доля анестезиологов-реаниматологов – 58,3%

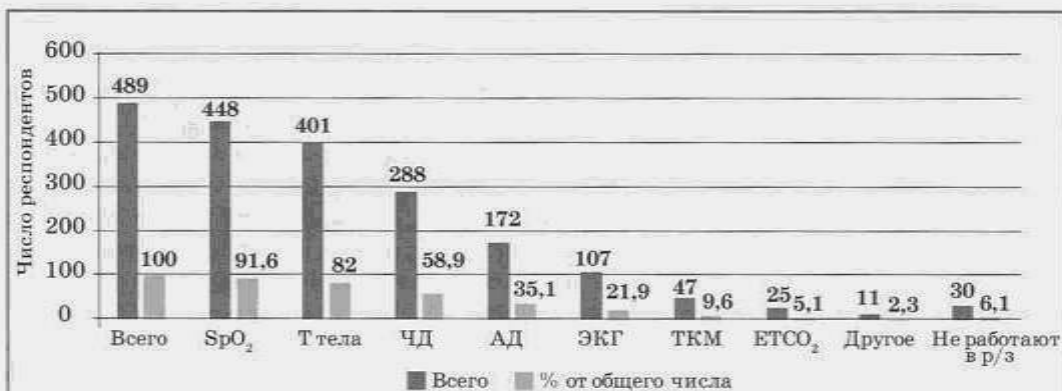


Рис. 3. Мониторинг, рутинно применяемый в родильном зале при работе с пациентами с экстремально низкой массой тела при рождении.

SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом, измеряемая через кожу, Т тела – постоянное измерение температуры тела непосредственно с момента рождения, ЧД – мониторинг частоты дыхания, АД – мониторинг артериального давления в родильном зале, ЭКГ – электрокардиографический мониторинг с момента рождения, ТКМ – транскутанный мониторинг газового состава крови pO<sub>2</sub> и pCO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> – мониторинг уровня CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе, другое – другие виды мониторинга в родильном зале.

(285/489), неонатологов – 39,7% (194/489) и 2,0% (10/489) были организаторами здравоохранения и др. Медиана возраста респондентов составила 37 [32; 46] лет (диапазон от 24 до 69 лет), стаж работы – в среднем 8–12 лет, причем статистически значимой разницы между анестезиологами-реаниматологами и неонатологами ни по возрасту ( $p=0,507$ ), ни по стажу не было ( $p=0,657$ ). Чуть больше половины респондентов работают в перинатальных центрах 50,5% (247/489), из родовспомогательных учреждений 2-го уровня было 39,1% (191/489) опрошенных, из детских больниц, не имеющих в своем составе родильных отделений, ответили 9,2% (45/489) врачей, 1,2% (6/489) респондентов был представлен специалистами федеральных медицинских организаций (рис. 2).

Из всех респондентов 444/489 (90,8%) человека указали в анкете, что проходили обучение по респираторной терапии. Из них подавляющее большинство отметили, что обучались у своих коллег на рабочем месте (382/444 – 86,0%), слушали лекции и/или вебинары по респираторной терапии (398/444 – 89,6%), прошли цикл повышения квалификации по «Респираторной терапии в неонатологии» (189 врачей в России и 15 врачей за рубежом 204/444 – 45,9%), самостоятельно изучали книги на русском и иностранном языках (364/444 – 82,0%). Примерно такие же ответы были у 45 врачей среди тех, которые считали, что они респираторной терапии не обучались: 80% (36/45) врачей осваивали основы респираторной терапии с помощью коллег, 56% (25/45) человек слушали лекции или вебинары по данной теме, 21/45 врач (47%) изучал книги на русском и иностранных языках.

При планировании своего образования на будущее 355 (72,6%) респондентов готовы комбинировать дистанционное онлайн-обучение с очным, чуть больше 1/4 опрошенных предпочитают исключительно очное обучение (134 – 27,4%).

На вопрос: «Участвуете ли вы в оказании помощи новорожденному в родильном зале?», положительно ответили 453/489 (92,6%) врача. Учитывая то, что в

2010 г. в нашей стране после выхода методического письма Минздравсоцразвития России № 15-4/10/2-3204 от 21.04.2010 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [3] регламентировано применение комнатного воздуха при проведении реанимации новорожденных в родильном зале, мы решили выяснить, как внедрено данное требование и что изменилось за 10 лет в техническом оснащении родильных залов для его выполнения. Оказалось, что по настоящее время не имеют возможности дозировать фракцию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO<sub>2</sub>) 78/453 (17,2%) респондентов, механический или электронный смеситель для кислорода в родильном зале имеют 62,5% (283/453) опрошенных врачей, 23,4% (106/453) респондентов до сих пор управляют фракцией кислорода с помощью двух ротаметров (кислородного и воздушного).

В качестве стартового уровня FiO<sub>2</sub> при оказании реанимационных мероприятий в родильном зале используется 0,21 [0,21; 0,21] (0,21–0,80), при этом на старт с FiO<sub>2</sub>=0,21 указали 89,0% (403/453) врачей. Для недоношенных новорожденных стартовый уровень FiO<sub>2</sub> составил 0,3 [0,3; 0,3] (0,21–1,0), FiO<sub>2</sub>=0,3 отметили в своих ответах 75,1% (340/453) врачей, 14,3% (65/453) респондентов указали уровень FiO<sub>2</sub> в диапазоне от 0,21 до 0,29.

В качестве стартовой респираторной поддержки недоношенным со сроком гестации при рождении менее 32 нед. и сохраненном спонтанном дыхании наиболее часто в родильном зале применяется СРАР (СРАР – от англ. Continuous Positive Airway Pressure – способ респираторной поддержки, заключающийся в создании и поддержании постоянного положительного давления в дыхательных путях) через лицевую маску (248/453 – 54,7%), короткие биназальные канюли стандартные или с генератором переменного потока типа Infant Flow используются в 31,7% случаев (144/453), 11,7% применяют мононазальный СРАР (53/453), 1,8% (8/453) врачей отметил использование либо высокопоточных канюль либо чего-то другого (без уточнения). Применение маневра «продленного раз-

дувания» легких (рекрутмент) за прошедшие с первого опроса 9 лет существенно изменилось, поскольку 256/453 (56,5%) врачей указали, что отказались от данной технологии, хотя ранее ее проводили. Никогда не выполняли данный маневр 56/453 (12,3%) врачей. И только каждый третий из опрошенных (137/453 – 30,2%) продолжает выполнять рекрутмент недоношенным при рождении как по показаниям, так и основываясь на собственный опыт. Отказ 25,0% (64/256) врачей от проведения маневра продленного вдоха был продиктован отсутствием эффективности, увеличением частоты осложнений, информацией, полученной из публикаций, тематических лекций и семинаров (189/256 – 73,8%). Среди осложнений маневра рекрутмента врачи отмечали перерастяжение легких, синдромы утечки воздуха (СУВ), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и рост заболеваемости бронхолегочной дисплазией (БЛД).

При анализе использования эндотрахеальных методов ИВЛ в родильном зале показано, что в нашей стране начали активно внедрять такие стартовые способы дыхательной терапии, как высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧОИВЛ) и ИВЛ с контролем по дыхательному объему (ДО). Так, ВЧОИВЛ в родильном зале среди опрошенных проводят 49/453 (10,8%) врачей, а 272/453 (60,0%) доктора слышали об этом методе и хотят внедрить его в свою практику. Высокочастотную ИВЛ (ВЧ ИВЛ) опрошенные выполняют при помощи мешка Амбу, Т-образного тройника или непосредственно аппарата ВЧОИВЛ. Контролируют ДО с применением аппарата ИВЛ, снабженного дистальным потоковым датчиком, в родильном зале 109/453 (24,1%) врачей, 30/453 (6,6%) врачей из 20 медицинских организаций (МО) указали на использование режимов с гарантированным объемом. 278/453 (61,4%) респондентов не применяют мониторинг ДО, однако хотели бы попробовать, остальные никогда не слышали о мониторинге ДО или указали другое. К сожалению, только лишь каждый 3-й респондент (99/300 – 33,0%) при проведении респираторной терапии осуществляет активное увлажнение воздушно-дыхательной смеси в родильном зале, в остальных случаях увлажнение проводится с помощью применения «банки Боброва» без подогрева, тепловлагоберегающего фильтра или другого неуточненного оборудования.

Подавляющее большинство опрошенных врачей применяют в родильном зале пульсоксиметрию (рис. 3), стремясь при этом к поддержанию уровня сатурации у новорожденного ребенка к 5-й минуте жизни в пределах 85 [80; 85] % (50–100%).

Нами также был проведен анализ частоты использования полиэтиленовой пленки в родильном зале с целью сохранения тепла в случае оказания медицинской помощи детям с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Подавляющее большинство врачей (371/417 – 89,0%) используют данную технологию в своей практике. Внутригоспитальную транспортировку новорожденных на ИВЛ с применением транспортного аппарата ИВЛ осуществляют 325/453 (71,7%) докторов, остальные используют для транспортировки детей в отделении реанимации и интенсивной тера-

пии новорожденных (ОРИТН) саморасправляющийся мешок (108/453 – 23,8%), причем 73 из 108 (67,6%) врачей не имеют возможности подключить кислород во время транспортировки.

Отдельный раздел в нашей анкете был посвящен заместительной терапии сурфактантами. Все принявшие участие в опросе врачи имеют личный опыт применения различных препаратов сурфактанта: порактанта альфа – 446/453 (98,5%) врачей, берактанта – 180/453 (39,7%) врачей, бовактанта – 50/453 (11,0%) врачей и сурфактанта БЛ – 58/453 (12,8%) врачей. При этом порактант альфа регулярно применяют 443/453 (97,8%) врача, берактант – 107/453 (23,6%) врачей. Только 4/453 (0,9%) врача рутинно используют в своей практике бовактант или сурфактант БЛ. В родильном зале каждый второй опрошенный врач (204/453 – 45,0%) вводит ребенку сурфактант в возрасте 6–15 минут жизни, в возрасте от 16-й до 25-й минуты жизни – 100/453 (22,1%) врачей, в течение первых 5 минут после рождения успевают ввести сурфактант 78/453 (17,2%) врачей. 12/453 (2,6%) врачей продолжают вводить сурфактант «до первого вдоха». 37/453 (8,2%) опрошенных врачей отдают предпочтение введению сурфактанта в палате интенсивной терапии, непосредственно после транспортировки из родильного зала.

Врачи владеют различными способами введения сурфактанта: через интубационную трубку вводят 91,4% (414/453) респондентов, стратегией INSURE (от англ. Intubation – Surfactant – Extubation – интубация – сурфактант – экстубация – метод введения сурфактанта ребенку на спонтанном дыхании с кратковременной интубацией трахеи с целью введения препарата и последующей немедленной экстубацией и переводом на CPAP) пользуются 82,8% (375/453) опрошенных, малоинвазивную методику LISA (LISA – Less Invasive Surfactant Administration – от англ. минимально инвазивное введение сурфактанта с применением тонкого катетера без использования эндотрахеальной трубки) применяют 63,1% (286/453) врачей, при помощи небулайзера – 4,4% (20/453) врачей, через ларингеальную маску SALSA (Методика SALSA – Surfactant administration through laryngeal supraglottic airway – от англ. введение сурфактанта в дыхательные пути с применением ларингеальной маски – одна из экспериментальных методик малоинвазивного введения сурфактанта) – 0,9% (4/453). Методике LISA в симуляционно-тренировочных центрах обучалась 1/3 опрошенных специалистов (142/453 – 31,3%). 122/453 врача (26,9%) имеют лишь теоретическую подготовку и не владеют методом. Остальные 36,9% (167/453) респондентов либо обучались самостоятельно, либо у своих коллег на рабочем месте.

Среди показаний для проведения сурфактантной терапии врачи отмечали 3 основных фактора: степень тяжести дыхательной недостаточности (344/453 – 75,9%), возможность сохранить спонтанное дыхание (285/453 – 62,9%), а также срок гестации ребенка (236/453 – 52,1%). На выбор способа введения сурфактанта в меньшей степени влияли масса тела при рождении (178/453 – 39,2%), оценка по шкале APGAR (87/453 – 19,2%), рутинная практика отделения (83/453 – 18,3%), а также способ родоразрешения



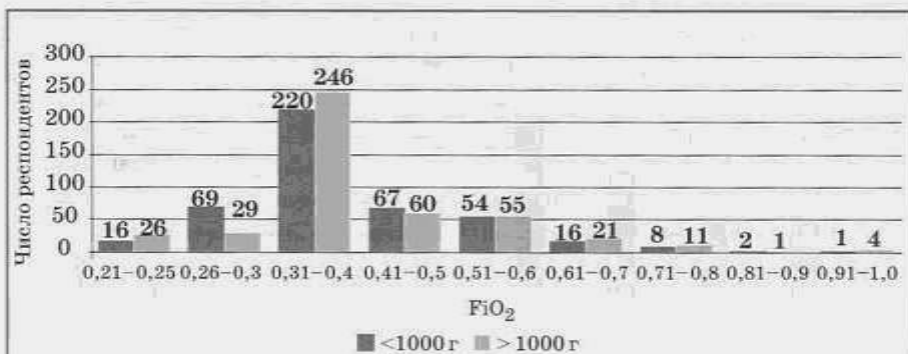


Рис. 4. Фракция вдыхаемого кислорода для поддержания целевого уровня сатурации 90–94%, при котором врачи вводят сурфактант повторно.

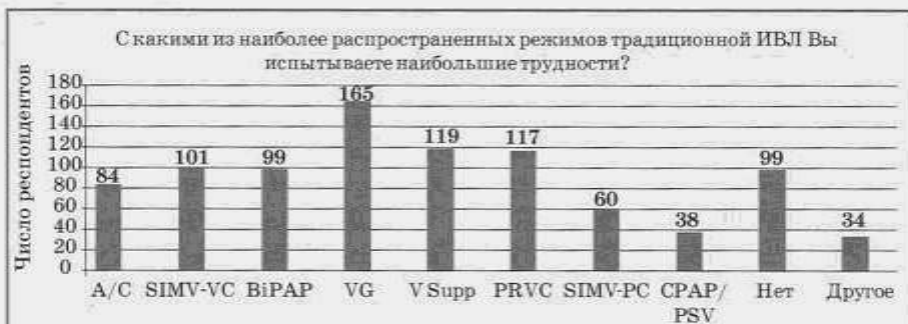


Рис. 5. Распределение ответов респондентов: история применения кислорода в клинической практике на вопрос о сложностях с применением режимов традиционной ИВЛ.

A/C – вспомогательная принудительная триггерная ИВЛ, SIMV-VC – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция с контролем по объему, BiPAP – двухуровневый CPAP, VG – комбинированные режимы ИВЛ с гарантированным объемом, V Supp – традиционная ИВЛ с поддержкой давлением на вдохе, PRVC – вентиляция регулируемая по давлению, контролируемая по объему, SIMV-PC – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция, контролируемая по давлению, CPAP/PSV – режимы спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением/с поддержкой давлением на вдохе, «Нет» – участники опроса не испытывали никаких сложностей с указанными режимами ИВЛ, «Другое» – участники испытывали сложности с режимами, не представленными в таблице, применяемыми более редко в неонатальной практике.

(7/453 – 1,5%). В 75,5% случаев врачи применяют сурфактант, который есть в отделении (342/453). 36,6% (166/453) опрошенных при выборе сурфактанта опираются на данные доказательной медицины, 30,9% (140/453) – на клинические рекомендации, 25,1% (114/453) – на мнение коллег. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выбор препарата сурфактанта для детей с ЭНМТ, оказались: возможность введения менее инвазивным способом (310/453 – 68,4%), самый маленький объем рекомендуемой дозы препарата (306/453 – 67,5%), отсутствие необходимости в приготовлении (разведение растворителем) препарата (256/453 – 56,5%) и возможности быстрого введения, то есть отсутствие потребности в продленном микроструйном введении (239/453 – 52,8%). Графическое отображение выбора врачами уровня FiO<sub>2</sub>, при котором они будут повторно вводить сурфактант у детей с ЭНМТ и более 1000 г при рождении, представлено на рис. 4.

Среди методов респираторной поддержки, применяемых после родильного зала, особого внимания заслуживает CPAP. Критериями неэффективности CPAP и показаниями для интубации трахеи с целью перевода новорожденного на ИВЛ респонденты назвали: потребность в увеличении FiO<sub>2</sub> более 0,4 для под-

держания сатурации крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) в пределах 90–95% (393/453 – 86,8%), суммарная оценка по шкале дыхательной недостаточности более 3–4 баллов (319/453 – 70,4%), уровень углекислого газа в крови (pCO<sub>2</sub>) более 65 мм рт. ст. (268/453 – 59,2%). Реже врачи ориентируются на уровень pH крови 7,2 и менее (222/453 – 49,0%) и на потребность в увеличении среднего давления в дыхательных путях (MAP) более 8,0 см водн. ст. (202/453 – 44,6%).

К сожалению, 65,0% (318/489) врачей указали на дефицит медицинской дыхательной неонатальной аппаратуры. При этом аппараты для проведения традиционной ИВЛ, по данным опроса, были представлены более чем 40 моделями различных классов и фирм. Наибольшее распространение в неонатальной практике нашей страны получили аппараты ИВЛ фирмы Draeger (437/453 – 96,5%), SLE (204/453 – 45,0%), 3-е место разделили аппараты Avea и Hamilton (по 146/453 упоминаний в анкетах у каждого аппарата – 32,2%). Среди тех аппаратов ВЧОИВЛ, которыми в настоящее время оснащены респонденты, самыми распространенными оказались аппараты фирмы Draeger (159/489 – 32,5%), SensorMedics 3100A (156/489 – 31,9%), SLE 5000 (139/489 – 28,4%), Leoni Plus (74/489 – 15,1%), Fabian Acutronic HFO (56/489 –



11,5%). Большинство врачей (361/489 – 73,8%) отдадут предпочтение комбинированным аппаратам ИВЛ, на которых можно провести как ВЧОИВЛ, так и традиционную ИВЛ, не меняя аппарата и контур ИВЛ. Значительно меньшая часть специалистов остались приверженцами аппарата ВЧОИВЛ SensorMedics (83/489 – 16,9%). Из аппаратов, применяемых для проведения СРАР и неинвазивной ИВЛ, наибольшее распространение получили системы Infant Flow в различных вариациях (322/453 – 71,1%), Medin (102/453 – 22,5%), Fabian Acutronic (81/453 – 17,9%). Исходя из возможностей имеющейся у врачей в арсенале дыхательной аппаратуры, 2/3 специалистов предпочитают использовать в рутинной практике режимы ИВЛ, контролируемые по давлению (326/489 – 66,7%) и комбинированные с гарантированным ДО (95/489 – 19,4%). Нас удивило, что почти 10,6% (52/489) респондентов используют режимы ИВЛ, контролируемые по объему.

Ряд вопросов анкеты был посвящен оценке своего уровня знаний в области респираторной терапии по 10-балльной системе. Так, на вопрос: «Как лично вы оцениваете свои знания возможностей респираторной аппаратуры в вашем отделении по 10-балльной шкале?» распределение ответов было от 0 до 10 баллов, а средняя оценка составила 5 [5; 7] (1; 10) балла. Такой же результат получился и при оценке собственных знаний в области режимов ИВЛ, их применения, показаний и противопоказаний – 5 [5; 7] (1; 10) балла с распределением ответов также от 0 до 10 баллов. В целом наиболее часто среди режимов ИВЛ в неонатальной практике нашей страны применяются Assist Control (A/C) PC, SIMV PC, СРАР/PSV и др. Наиболее популярными из них остаются SIMV у 37,6% (184/489), А/С – 30,7% (150/489), а также SIMV + PSV у 24,3% (119/489), другие режимы составили 7,4% (36/489). Наибольшие сложности респонденты испытывают с режимами: Volume Guarantee, Volume Support и PRVC, SIMV + VC и Bilevel (рис. 5).

Из альтернативных респираторных стратегий максимальные сложности вызывает ВЧОИВЛ как с наличием гарантированного объема, так и без него (рис. 6).

Очень немногие врачи пользуются ВЧОИВЛ с гарантированным объемом в своей практике, всего 10,0% (49/489) респондентов, 14,9% (73/489) ответивших знают, что режим оптимальный, однако не имеют возможности пользоваться им, при этом каждый 10-й врач (52/489 – 10,6%), имеющий возможности, не знает, как применять обсуждаемый режим.

Врачам также был задан вопрос о диагностических возможностях определения кислотно-основного состояния крови (КОС), проведения рентгенологической и ультразвуковой диагностики (УЗИ) у новорожденных. Наличие анализатора КОС непосредственно на территории ОРИТН отметил каждый второй доктор (250/489 – 51,1%), в 17,0% (83/489) случаев лаборатория с анализатором КОС находится в шаговой доступности. А вот на необходимость перемещать пробу крови для исследования КОС на другой этаж или в другой корпус, к сожалению, указали 127/489 (26,0%) врачей. У остальных либо вообще нет анализатора КОС, либо даже приходится отправлять пробы крови в другую медицинскую организацию. Рентгенологическое исследование ежедневно и круглосуточно оказалось доступным в подавляющем большинстве случаев (75,9% или 371/489 указали на это). Однако около 7,4% (36/489) врачей до сих пор не имеют возможности провести данное исследование новорожденным детям, нуждающимся в реанимационной помощи. В 16,8% (82/489) случаев рентгенологическое исследование доступно только днем или от случая к случаю. УЗИ доступно в неонатальных отделениях в 57,9% (283/489) случаев. 165/489 (33,7%) врачей могут назначить УЗИ новорожденному только в будни или от случая к случаю. Остальные не имеют возможности провести УЗИ для уточнения диагноза (41/489 – 8,4%).

При сравнительном анализе двух групп врачей, прошедших обучение на цикле повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии» и не обученных на нем, показано, что уровень собственных знаний режимов ИВЛ по 10-балльной шкале, статистически значимо выше оценивают врачи, которые обучались на указанном образовательном мероприятии. Медиана средней балльной оценки знаний в 1-й

группе составила 6,0 [5,0; 7,0], во 2-й группе – 5,0 [4,0; 7,0] ( $p=0,0033$ ).

### Обсуждение

Сравнивая полученные в данном опросе результаты с опубликованными нами в 2013 г., мы выявили ряд позитивных изменений и тенденций, которые свидетельствуют о развитии и совершенствовании респираторной помощи новорожденным в нашей стране. Один из самых отрядных моментов – существенный рост осведомленности врачей по различным аспектам респираторной терапии в сравнении с ситуацией 9-летней давности. Так, ранее в 2013 г. только 33,6% (179/532) врачей указывали на прохождение обучения респираторной терапии, что статистически значимо ниже ( $p<0,001$ ), чем в 2021 г., – 444 (90,8%). Однако при этом  $\frac{2}{3}$  респондентов (112/179 – 62,6%), опрошенных в 2013 г. и прошедших обучение респираторной терапии, из них считали обучением технический инструктаж, который проводил инженер, устанавливающий оборудование. По данным настоящего опроса 2021 г., ни один врач не учился у инженера (0/444 – 0%), что говорит о статистически значимом снижении восприятия инженера «учителем» ( $p<0,001$ ).

В данном опросе подавляющее большинство врачей уже считают обучением по респираторной терапии возможность пройти цикл повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии», посещать тематические лекции и вебинары [2013 г. – 7,7% (14/184), 2021 г. – 86,0% (382/444),  $p<0,001$ ], обучаться у своих коллег на рабочем месте [2013 г. – 29,6% (53/179), 2021 г. – 89,6% (398/444),  $p<0,001$ ], самостоятельно изучать научные статьи и книги.

Другое очень позитивное изменение заключается в том, что за прошедшие 9 лет частота применения СРАР в родильном зале у недоношенных новорожденных статистически значимо возросла с 9,4% (44/473) в 2013 г. [1] до 54,7% (248/453) в 2021 г. ( $p<0,001$ ). Рост приверженности врачей проведению СРАР в родильном зале в нашей стране стал сопоставим с таковым в других странах мира. Так, согласно данным опроса итальянских специалистов, опубликованного в 2019 г., назальный СРАР у новорожденных со сроком гестации менее 28 нед. в родильном зале проводят 89% врачей [4]. Росту заинтересованности врачей в проведении СРАР в родильном зале в нашей стране способствовало, на наш взгляд, согласно данным опроса, улучшение технического оснащения родильных залов, поскольку количество врачей, применяющих саморасправляющийся мешок в начале респираторной поддержки, статистически значимо снизилось с 55,7% (296/532) в 2013 г. до 23,8% (108/453) в 2021 г. ( $p<0,001$ ), в то же время использование респираторного оборудования с Т-коннектором статистически значимо возросло с 29,4% (156/532) в 2013 г. [1] до 64,0% (290/453) в 2021 г. ( $p<0,001$ ). Кроме того, в родильных залах стали появляться аппараты ИВЛ (стационарные или транспортные), что позволяет контролировать параметры ИВЛ и уменьшать риск повреж-

дения легких. Применение кислородного смесителя в условиях родильного зала статистически значимо увеличилось с 44,2% (235/532) в 2013 г. [1] до 62,5% (283/453) в настоящее время, и вместе с этим врачи стали статистически значимо чаще ( $p<0,001$ ) обеспечивать увлажнение воздушно-дыхательной смеси в условиях родильного зала – с 36,3% (193/532) в 2013 г. до 67,1% (304/453) в настоящее время. Отрадно и то, что врачи статистически значимо чаще ( $p<0,001$ ) с целью сохранения тепла стали использовать полиэтиленовую пленку при оказании помощи в родильном зале детям с ЭНМТ – 53,6% (285/532) и 89,0% (371/417) в 2013 и 2021 гг. соответственно.

Респираторные технологии родильного зала за прошедшие с момента первого опроса 9 лет обогатились ВЧ ИВЛ и ИВЛ с контролем ДО [5, 6]. Первый наш опрос в 2013 г. даже и не предполагал подобные технологии, однако в настоящее время они не только вошли в нашу практику, но и были закреплены законодательно методическим письмом Минздрава России № 15-4/11/2-2570 от 4.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [7].

Серьезные позитивные изменения в нашей стране за последние 9 лет претерпела и заместительная терапия сурфактантом, поскольку количество врачей, предпочитающих в случае необходимости вводить его недоношенным новорожденным как можно раньше, то есть уже в родильном зале, статистически значимо возросло с 46,3% (246/532) в 2013 г. [1] до 92,1% (417/453) в настоящее время ( $p<0,001$ ). Кроме того, врачи овладели различными методами введения сурфактанта, среди которых широко представлены малоинвазивные технологии, о которых в опросе, опубликованном нами в 2013 г., даже не шло речи. Более того, малоинвазивным методикам введения сурфактанта каждый 3-й врач (31%) согласно нашим данным был обучен в симуляционно-тренинговых центрах, в то время как в опросе от 2013 г. мы только лишь подняли вопрос о создании подобных центров. Следует отметить среди изменений и тот факт, что в первом опросе из сурфактантов речь шла преимущественно о порактанте альфа и сурфактанте БЛ, в то время как к 2021 г. врачи приобрели опыт применения берактанта и бовактанта.

В отношении респираторной терапии следует отметить некоторые сдвиги в предпочтениях врачей при проведении пациент-триггерной ИВЛ у новорожденных. В 2013 г. наиболее распространенными режимами ИВЛ профильные специалисты считали SIMV и А/С, в настоящем опросе отношение к режиму А/С статистически значимо не поменялось – 30,0% (160/532) и 30,7% (150/489) в 2013 и 2021 гг. соответственно,  $p=0,8351$ , однако режиму SIMV врачи стали отдавать предпочтение статистически значимо ( $p=0,0011$ ) реже – 47,8% (254/532) и 37,6% (184/489) в 2013 и 2021 гг. соответственно – и чаще начали применять комбинированные режимы ИВЛ с поддержкой давлением (SIMV+PSV) или просто режим PSV. Отрадно, что принудительными, несинхронизированными режимами ИВЛ (IMV) специалисты стали

пользоваться статистически значимо реже – 14,2% (76/532) и 4,4% (22/489) в 2013 и 2021 гг. соответственно,  $p < 0,001$ .

Сравнивая данные нашего опроса с подобным анкетированием в других странах мира, мы обратили внимание на то, что во многом подходы к оказанию медицинской помощи новорожденным детям в родильном зале в нашей стране сопоставимы с таковыми в других странах. Так, в Австралии и Новой Зеландии (АиНЗ) пульсоксиметрию проводят 96% врачей, в России, согласно нашим данным 2021 г., – 91,6% врачей, мониторинг ЭКГ у детей менее 31 нед. в АиНЗ применяют 42% специалистов, в нашей стране – 22%. Реанимационные мероприятия в АиНЗ начинают с  $FiO_2$  менее 0,4, в нашем опросе – преимущественно с 0,3–0,4, малоинвазивное введение сурфактанта у недоношенных новорожденных в ряде отделений АиНЗ достигает 67%, в нашем опросе в 2021 г. данный показатель составил 63% [8]. Критерии неэффективности СРАР у детей, родившихся со сроком гестации более 28 нед., по данным АиНЗ, совпадали с нашими подходами в части потребности в  $FiO_2 > 0,4$  и MAP (8 см  $H_2O$  в АиНЗ и 8 см  $H_2O$  в нашем опросе), но несколько разнились по уровню  $pCO_2$  ( $> 70$  мм рт. ст. в АиНЗ против  $> 65$  мм рт. ст. в нашем опросе) [9].

Также оказалось, что с 2014 по 2021 гг. во всем мире и в России существенно изменилось отношение врачей к маневру «продленного раздувания легких» у недоношенных детей в родильном зале. В проведенных за прошедшие 8 лет исследованиях продемонстрирована не только неэффективность данной технологии, но и ее негативные стороны, в первую очередь связанные с увеличением смертности [10]. Согласно данным нашего опроса врачи отмечали увеличение риска СУВ, ВЖК и БЛД при проведении маневра, поэтому от его применения отказалось 57% участников опроса.

В сравнении с результатами недавно опубликованного J.X. Sotiropoulos и соавт. международного анонимного опроса (проходил с октября 2020 г. по март 2021 г. и распространялся через платформы электронной почты/социальных сообщений среди неонатологов в 21 стране мира), в котором участвовали 695 специалистов, помощь новорожденным в нашей стране по ряду вопросов организована лучше. Так, по данным J.X. Sotiropoulos и соавт., только 69% врачей имеют доступ к кислородным смесителям, в то время как в нашей стране на наличие возможности управлять кислородом в родильном зале указали 82,8% респондентов. Пульсоксиметрами в родильном зале, по данным международного опроса, располагают 90% врачей, в нашей стране – 96% [11].

Учитывая вышеизложенное и принимая во внимание то, что с 2014 по 2021 гг. в рамках последнего дипломированного образования врачей на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ на цикле повышения квалификации (36 ч) «Респираторная терапия в неонатологии» было обучено практически 17,2% респондентов, мы считаем, что предположенная в нашей первой публикации в

2013 г. необходимость в создании некоего единого образовательного стандарта была достаточно эффективно реализована нами в виде обсуждаемого цикла. По нашему мнению, обучение в течение 7 лет, реализованное в том числе в рамках данного образовательного проекта, позволило повысить информированность профильных специалистов в прикладных аспектах неонатальной дыхательной поддержки. Однако, учитывая то, что на тематическом цикле обучено только 17,2% респондентов, требуется дальнейшее совершенствование образовательных технологий и заинтересованности врачей в повышении уровня своих знаний по обсуждаемой проблеме.

Ограничение данного исследования, которое считаем наиболее существенным, – нерандомизированный характер выборки.

### Заключение

Анкетирование специалистов по вопросам оказания медицинской помощи новорожденным в нашей стране позволило получить наглядную картину состояния проблемы респираторной поддержки в неонатальной практике. Полученный материал объективно продемонстрировал эволюцию в развитии и внедрении наиболее современных респираторных стратегий в РФ за последнее десятилетие. Результаты данного опроса, по нашему мнению, могут оказаться полезными как для практического здравоохранения, так и медицинских образовательных организаций, поскольку полученный материал, несмотря на ограничения выборки, позволил выявить наиболее прогрессивные и достаточно слабые места в вопросах проведения респираторной терапии у новорожденных, что может оказаться полезным при разработке тематических учебных программ и принятии организационных решений.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** PEDIATRIA LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Mostovoy A.V.  0000-0002-7040-9683

Karpova A.L.  0000-0002-1024-0230

Mezhinsky S.S.  0000-0003-4205-5547

Volodin N.N.  0000-0002-2667-8229

## Список литературы

1. Мостовой А.В. Состояние проблемы выхаживания недоношенных новорожденных в России сегодня: результаты опроса врачей неонатологов. *Акушерство и гинекология*. 2013; 7: 72–79.
2. Володин Н.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом: методические рекомендации. Н.Н. Володина, ред. 2-е изд. М.: РАСПМ, 2009: 34.
3. Методическое письма Минздравсоцразвития России № 15-4/10/2-3204 от 21.04.2010 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям. <https://ppt.ru/docs/pismo/minzdravsotsrazvitiya/n-15-4-10-2-3204-6983>.
4. Petrillo F, Gizzi C, Maffei G, Matassa PG, Ventura ML, Ricci C, Pastorino R, Vento G; Neonatal Pneumology Study Group Italian Society of Neonatology. Neonatal respiratory support strategies for the management of extremely low gestational age infants: an Italian survey. *Ital. J. Pediatr*. 2019 Apr 11; 45 (1): 44. doi: 10.1186/s13052-019-0639-5.
5. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Володин Н.Н., Карпов Н.Ю. Применение высокочастотной искусственной вентиляции легких в родильном зале у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (1): 17–23.
6. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Володин Н.Н., Буренков Р.А. Эффективность и безопасность применения искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом в родильном зале у детей с массой тела менее 750 г. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 1: 46–54. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202101146>.
7. Методическое письмо Минздравсоцразвития России № 15-4/11/2-2570 от 4.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». [http://www.neonatology.nmo.ru/ru/articles\\_neonat/458.htm?SSr=1001343c3b20ffffff27c\\_07e40507140a1b-7654](http://www.neonatology.nmo.ru/ru/articles_neonat/458.htm?SSr=1001343c3b20ffffff27c_07e40507140a1b-7654).
8. Hodgson KA, Owen LS, Lui K, Shah V. Neonatal Golden Hour: A survey of Australian and New Zealand Neonatal Network units' early stabilisation practices for very preterm infants. *J. Paediatr. Child Health*. 2021 Jul; 57 (7): 990–997. doi: 10.1111/jpc.15360.
9. Feng SYS, Rao S, Patole S. A survey on criteria for intubation in moderate to late preterm infants with respiratory distress. *Pediatr. Pulmonol*. 2020 Nov; 55 (11): 2970–2982. doi: 10.1002/ppul.25054.
10. Bruschetti M, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020 Mar 18; 3 (3): CD004953. doi: 10.1002/14651858.CD004953.pub4.
11. Sotiropoulos JX, Kapadia V, Vento M, Rabi Y, Saugstad OD, Kumar RK, et al. Oxygen for the delivery room respiratory support of moderate to late preterm infants. An international survey of clinical practice from 21 countries. *Acta Paediatr*. 2021 Sep 2. doi: 10.1111/apa.16091.

## РЕФЕРАТЫ

### ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

**Задачи:** в период возобновления прививочной кампании не проводилась оценка воздействия пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на охват вакцинацией, имеющей решающее значение для профилактики заболеваний, которые можно предотвратить с помощью вакцин. **Методы:** прием вакцины и охват вакцинацией рекомендованными вакцинами и вакцинами против коревой инфекции в контрольных возрастных группах были оценены в большой когорте детей в возрасте от 0 до 18 лет в Южной Калифорнии в период с января по август 2020 г. и сравнивались с аналогичными данными за тот же период в 2019 г. Сравнивали различия в проведении вакцинации и охвате вакцинацией (рекомендуемые вакцины и противокоревые вакцины) в период до пандемии (с января по март), на дому (с апреля по май) и повторного открытия (с июня по август) в 2020 и 2019 гг. **Результаты:** общее использование вакцины против коревой инфекции заметно снизилось у всех детей в период пандемии в 2020 г. по сравнению с 2019 г., но восстановилось у детей в возрасте от 0 до 23 месяцев. Среди детей в возрасте от 2 до 18 лет уровень вакцинации против кори восстановился, но общий

уровень вакцинации остался ниже. Охват вакцинацией (рекомендованные и противокоревые вакцины) снизился и оставался низким среди большинства контрольных возрастных групп  $\leq 24$  месяцев в период пандемии, тогда как рекомендуемый охват вакцинацией детей старшего возраста снизился в течение периода повторного открытия в 2020 г. по сравнению с 2019 г. **Заключение:** во время пандемии резко сократилось применение вакцин у детей, что привело к сокращению охвата вакцинацией, которое сохранялось на уровне или уменьшилось в нескольких возрастных группах в период возобновления вакцинации. Потребуется дополнительные стратегии, включая отслеживание результатов иммунизации, направление напоминаний и напоминаний о необходимости вакцинации, особенно во время виртуальных посещений, для расширения охвата вакцинацией и снижения риска вспышек заболеваний, которые можно предотвратить с помощью вакцин.

Bradley K. Ackerson, Lina S. Sy, Sungching C. Glenn, Lei Qian, Claire H. Park, Robert J. Riewerts, Steven J. Jacobsen. *Pediatrics*. 2021 Jul; 148 (1): e2020047092. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-047092>.



# ПОДПИСКА

Оформить подписку на журнал:

**1** НА НАШЕМ САЙТЕ  
[pediatriajournal.ru/sign](http://pediatriajournal.ru/sign)

ЧЕРЕЗ ЛЮБОЕ ПОЧТОВОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

**2** Наши подписные индексы в каталогах:  
Почта России - ПИ554,  
Пресса России - E29219

**3** НА САЙТЕ ПОЧТЫ РОССИИ  
[podpiska.pochta.ru/press/ПИ554](http://podpiska.pochta.ru/press/ПИ554)



# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



## Диаскинтест®

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции<sup>1</sup>
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093336000370. Координатный адрес: 60120, Владимирская область,  
Дегулинский район, пос. Золотинский, ст. Заводская, стр. 373. Тел: +7 (492) 797-9517  
Адрес Московского офиса: ЦРПТ, Москва, ул. Тимирязевская, 10.

1. Слюсцкая Л.В., Семухина С.О., Тимина Е.В., Золотарев Е.М. Эффективность кожного теста с аллергенами туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков. Москва, 2013. // Педиатрическая фармакология. 2015. – №1. – С.89-103. 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 года утвердивший порядок и сроки проведения профессионального осмотра населения на туберкулез (размещен в Минздраве 21 мая 2017 года). 3. Слюсцкая Л.В., Битанов В.И., Филатова А.В., Колетусов В.А., Сидельский П.Л., Станева Л.Б., Шустов Д.М., Марьянова В.А., Демин А.В. Чувствительность кожного теста Диаскинтест® при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №1. – С.10-15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.



RU №ФСР-006435/08

 Generium

# Антиква® Рапид

ДЕСМОПРЕССИН



- Первый отечественный десмопрессин в форме диспергируемых таблеток
- Не требует запивания водой
- Доступная стоимость



## Показания к применению:

- Первичный ночной энурез у взрослых и детей старше 5 лет
- Полиурия/полидипсия после гипофизэктомии или операций в области «турецкого седла»
- Ноктурия у взрослых, связанная с ночной полиурией – в качестве симптоматической терапии
- Несахарный диабет центрального генеза

**Форма выпуска: Таблетки №30 по 60 мкг и 120 мкг**



# Растан®

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ  
ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:



### ЗАДЕРЖКА РОСТА У ДЕТЕЙ:

Дефицит гормона роста  
(0,025-0,035 мг/кг/сут)  
Синдром Шерешевского-Тернера  
(0,045-0,05 мг/кг/сут)

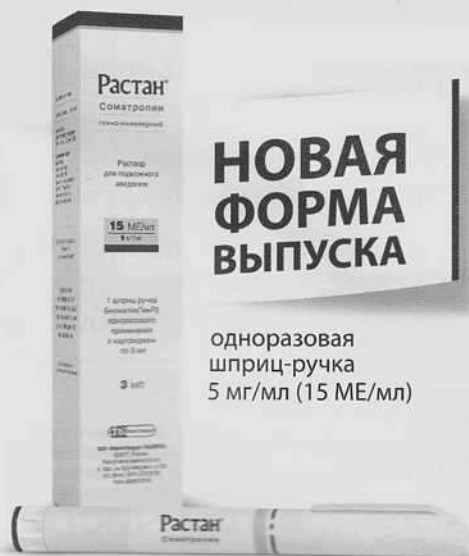
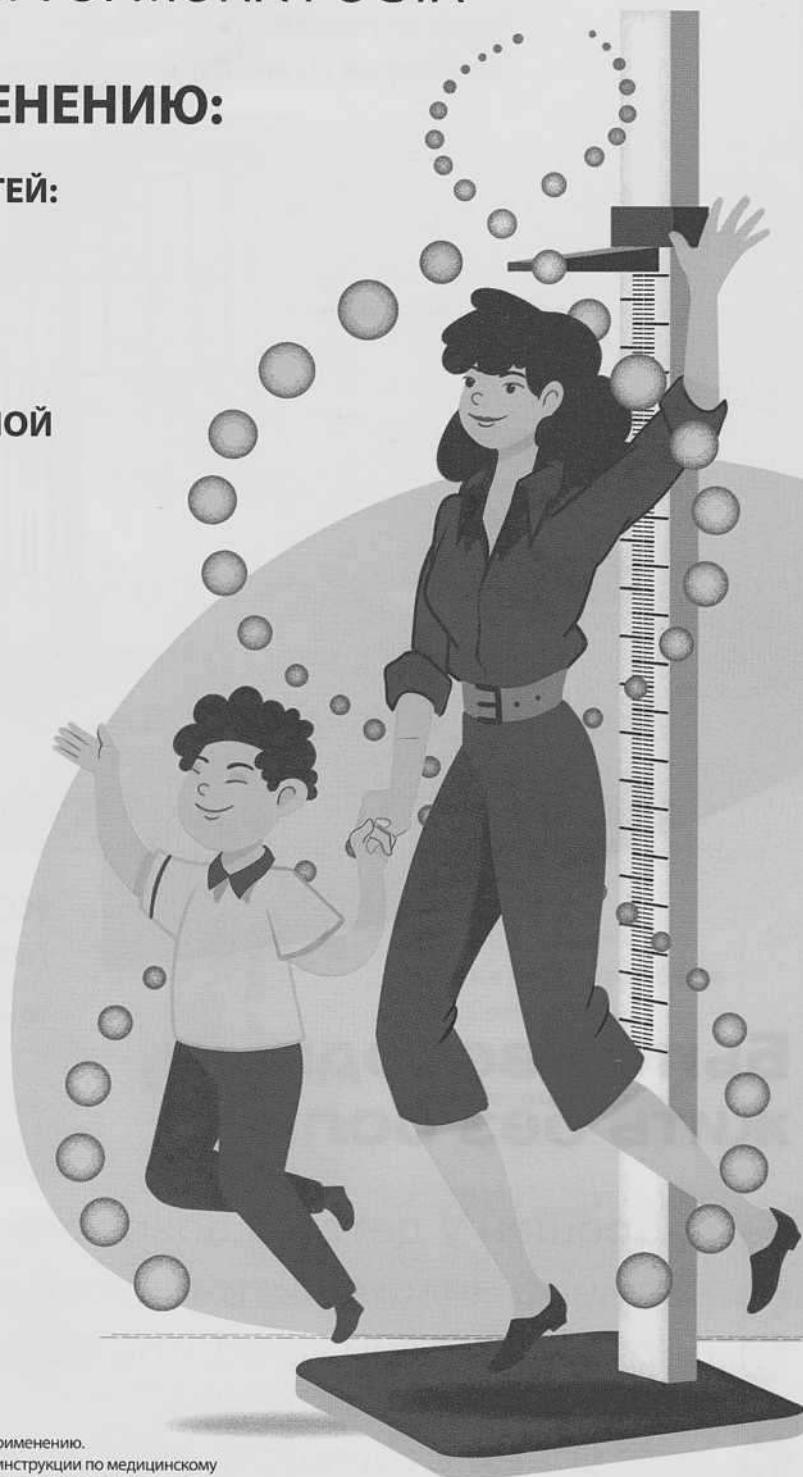


### ЗАДЕРЖКА РОСТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(снижение функции почек  
более чем на 50%)



### ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА\* ТЕПЕРЬ И У ВЗРОСЛЫХ\*



**НОВАЯ  
ФОРМА  
ВЫПУСКА**

одноразовая  
шприц-ручка  
5 мг/мл (15 МЕ/мл)

\* Полный перечень показаний приведен в инструкции по медицинскому применению.

1. Постановление Правительства\* Полный перечень показаний приведен в инструкции по медицинскому применению. 1. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.11.2018 № 1416 "О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации

АО «ФАРМСТАНДАРТ», Т.ф.: (495) 570-00-30/32 [WWW.PHARMSTD.RU](http://WWW.PHARMSTD.RU)

**phs** Фармстандарт





ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# КОНВАЛИС®

## габапентин



## Быть свободным, жить без боли

-  разрешен у детей в возрасте после 12 лет\*
-  наличие анксиолитического действия\*\*
-  благоприятный профиль безопасности, в том числе у пожилых пациентов\*\*\*
-  доступная стоимость лечения

\* ИМП Конвалис

\*\* Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, Taylor CB, Dager SR, Shiovtz T. J Clin Psychopharmacol. 2000 Aug;20(4):467-71.

\*\*\* Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Rose MA, Kam PC. Anaesthesia. 2002 May;57(5):451-62

Телефон/Факс: (495) 970-0030/32, [www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

**phs** Фармстандарт

Идеальной пищей для ребенка является молоко матери

## Смесь NAN<sup>®</sup> Кисломолочный Эффективная диетотерапия ОКИ

Нормализация стула у 80% детей с ОКИ к 5-м суткам лечения<sup>2</sup>

Защита от кишечных инфекций<sup>3</sup>

Питание во время и после антибиотикотерапии<sup>2</sup>

Предупреждение внутрибольничных инфекций<sup>3</sup>

### **B. lactis**

- Формирование здоровой кишечной микробиоты<sup>3</sup>
- Укрепление иммунитета<sup>4</sup>



### **pH 4,8**

- Подавление роста патогенной микробиоты<sup>3</sup>
- Нормализация моторики кишечника<sup>2</sup>

## Смесь NAN<sup>®</sup> Безлактозный Эффективное решение для коррекции непереносимости лактозы

### **L. reuteri DSM 17938**

- Нормализация моторики ЖКТ<sup>5</sup>
- Формирование здоровой кишечной микробиоты<sup>6</sup>
- Снижение продолжительности диареи и частоты стула<sup>7</sup>



### **Нуклеотиды**

- Быстрое восстановление слизистой оболочки кишечника<sup>8</sup>
- Уменьшение риска развития диареи<sup>9</sup>

1. Лукушкина Е.Ф. и соавт. Кисломолочные смеси в питании грудных детей, 2010 г. 2. Филиппова Г.М., Иванова И.В., Ефименко О.Е. и др. Прием адаптированной кисломолочной смеси в комплексном лечении острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей, 2011 г. 3. Литвинчук П.С., Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Клинико-лабораторная эффективность кисломолочной смеси в лечении острых кишечных инфекций у детей и профилактике внутрибольничного инфицирования, 2010 г. 4. Лангрендрис и др. «Роль пробиотиков в поддержке иммунитета», журнал педиатрии гастроэнтерологии и питания, 1995. 5. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants // Francesca Garofoli, Elisa Civardi, Flavia Indrio, Iolanda Mazzucchelli, Micol Angelini, Carmine Tinelli, Mauro Stronati, 2014. 6. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis // A. V. Shomikova, L. A. Casas, H. Mykkänen, E. Salo, T. Vesikari, 1997. 7. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — a double-blind study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. 8. Nunez M. C., Ayudarte M. V., Morales D. et al. Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhoea // Parenter. Enter. N. 1990. 9. Brunser O., Espinoza L., Araya M. et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants // Acta. Paediatr. 1994.

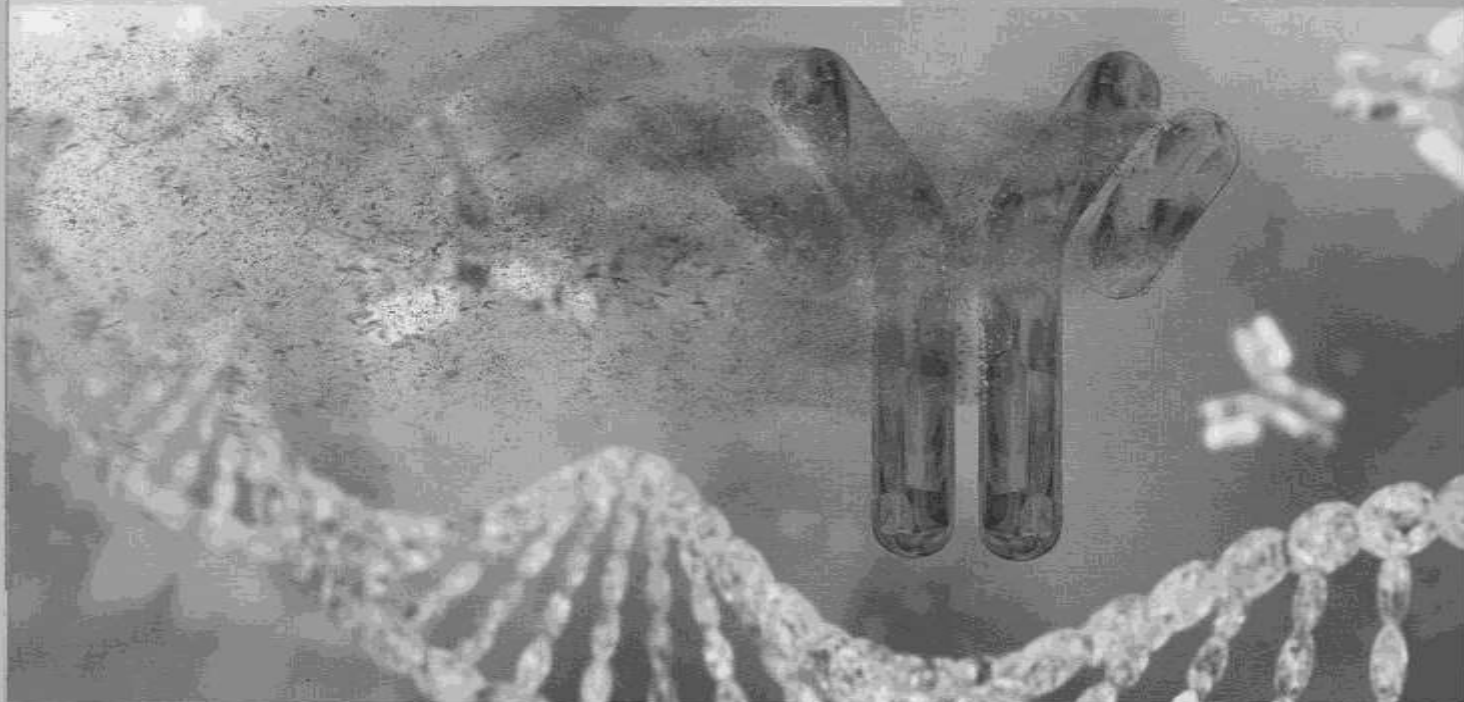
**ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ.** Мы считаем, что грудное вскармливание является идеальным началом питания для младенцев, поскольку грудное молоко обеспечивает сбалансированную диету и защищает ребенка от болезней. Мы полностью поддерживаем рекомендацию Всемирной организации здравоохранения об исключительно грудном вскармливании в течение первых шести месяцев жизни с последующим введением адекватного питания прикорма наряду с продолжением грудного вскармливания до двухлетнего возраста. Мы также понимаем, что грудное вскармливание может быть недоступно из-за определенных заболеваний. Родители должны использовать детскую смесь специального медицинского назначения только под наблюдением врача после всестороннего рассмотрения всех вариантов кормления, включая грудное вскармливание. Продолжение использования должно быть оценено медицинским работником в зависимости от развития ребенка с учетом любых социальных и финансовых последствий для семьи. Детские смеси специального медицинского назначения следует всегда готовить, использовать и хранить в соответствии с инструкциями на этикетке, чтобы избежать риска для здоровья ребенка.

\* Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

Информация только для медицинских работников

# БИТ-ТЕСТ

— ЗНАТЬ, ЧТОБЫ  
СПАСАТЬ



КАК МИНИМУМ  
**750 000 ЧЕЛОВЕК** В МИРЕ  
СТРАДАЮТ ОТ ПИДС,  
И **90%** ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ  
О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ <sup>1</sup>

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology, 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммунолоджи. 16: 7, 717-732.)

РУ РЭН № 2018/7447 от 31.07.2018.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

 **Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел./факс: +7 (495) 988-47-94