



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru



**DOCTOR.RU
PEDIATRICS**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 7 (2022)

I.N. ZAKHAROVA

For an interview with
Head of G.N. Speransky Chair
of Pediatrics at the Russian
Medical Academy of Continuous
Professional Education
see pages 4–5

Захарова Ирина Николаевна

Интервью с заведующей
кафедрой педиатрии имени
академика Г.Н. Сперанского
Российской медицинской
академии непрерывного
профессионального
образования
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 7 (2022)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия.
Том 21, № 7 (2022)

18+

Основан в 2002 году

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

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2021 — 0,661

Главный редактор выпусков
«Доктор.Ру» Педиатрия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы
Давыдова И.В., д. м. н.
Жолобова Е.С., д. м. н., профессор
Карлович Е.И., д. м. н.
Колосова Н.Г., к. м. н.
Павличенко М.В., к. м. н.
Сахарова Е.С., д. м. н.
Студеникин В.М., д. м. н., профессор
Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор
Эрдес С.И., д. м. н., профессор

Медицинский советник
Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор
Козьякина А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Литературный редактор
Гагальчий О.П., Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции
107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17, пом. XXII, ком. 1, оф. 62.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Общество с ограниченной ответственностью «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»: на полугодие — 18413; на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 16.11.2022
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский съезд, д. 2
Периодичность: 8 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 7 500 адр.

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 21, № 7 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 **Профессор Захарова И.Н.:** «Судьба подарила мне счастье быть педиатром...»

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

6–11 **Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией**
Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л.

12–19 **Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией**
Овсянников Д.Ю., Дегтярёва Е.А., Мирошниченко В.П., Стрельникова В.А., Абрамян М.А.

НЕВРОЛОГИЯ

20–27 **Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз**
Зыков В.П., Мурачуева Ф.А., Чебаненко Н.В., Алиева Р.М., Володьева Е.И.

28–33 **Некоторые особенности психоэмоциональной сферы у детей и подростков (5–18 лет) с мигренью**
Жмылёва П.В., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р.

34–40 **Психосоматический статус детей и подростков во время пандемии COVID-19**
Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Власова Е.Н., Фотекова Т.А.

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

41–44 **Факторы риска развития прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков**
Соболева В.А., Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Геппе Н.А.

45–51 **Эозинофильный гастрит у ребенка. Как заподозрить? Критерии диагностики**
Бережная И.В., Гончарова Л.В., Майкова И.Д., Радченко Е.Р., Епифанова Е.И., Скоробогатова Е.В., Османов И.М., Захарова И.Н., Кошурникова А.С.

52–55 **Перекрест изжоги и диспепсии у детей школьного возраста**
Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

56–59 **Опыт применения ирригационной терапии при острой респираторной вирусной инфекции у детей**
Геппе Н.А., Озерская И.В., Шитова А.Д., Седова А.Ю.

60–62 **Опыт успешного применения голимумаба у ребенка с ювенильным полиартритом**
Аксёнов А.В., Ивановская Е.А.

63–67 **Отдаленные последствия синдрома короткой кишки у ребенка 13 лет**
Яблокова Е.А., Зюзина С.А., Борисова Е.В.

68–74 **Понтоцереbellарная гипоплазия типа 2А**
Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Мионов М.Б., Денисова Л.Ю., Соколов П.Л., Романов П.А.

Doctor.Ru

PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE
VOL. 21, No. 7 (2022)

INTERVIEW

- 4–5 **Professor I.N. Zakharova:** “I am blessed to be a children’s doctor...”

PULMONOLOGY

- 6–11 **Mechanisms of Development of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia**
A.A. Seliverstova, I.V. Davydova, M.A. Basargina, A.P. Fisenko, E.L. Semikina
- 12–19 **Risk Factors, Diagnosis, Screening and Therapy of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia**
D.Yu. Ovsyannikov, E.A. Degtyareva, V.P. Miroshnichenko, V.A. Strellnikova, M.A. Abramyan

NEUROLOGY

- 20–27 **Epilepsy and Cerebral Palsy: Clinical Syndromology, Outcomes and Prognosis**
V.P. Zykov, F.A. Murachueva, N.V. Chebanenko, R.M. Alieva, E.I. Volodyaeva
- 28–33 **Some Characteristics of the Psychoemotional Aspect in Children and Adolescents (5–18 years old) with Migraine**
P.V. Zhmyleva, N.A. Kovalchuk, G.R. Tabeeva
- 34–40 **Psychosomatic Status of Children and Adolescents During a Pandemic COVID-19**
T.V. Potupchik, L.S. Evert, Yu.R. Kostyuchenko, E.N. Vlasova, T.A. Fotekova

ALLERGOLOGY AND GASTROENTEROLOGY

- 41–44 **Risk Factors for the Development of a Progressive Course of Atopic Dermatitis in Children and Adolescents**
V.A. Soboleva, A.V. Kudryavtseva, O.A. Svitich, N.A. Geppe
- 45–51 **Eosinophilic Gastritis in a Child. How to Suspect? Diagnostic Criteria**
I.V. Berezhnaya, L.V. Goncharova, I.D. Maikova, E.R. Radchenko, E.I. Epifanova, E.V. Skorobogatova, I.M. Osmanov, I.N. Zakharova, A.S. Koshurnikova
- 52–55 **Crossover of Heartburn and Dyspepsia in School-age Children**
A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, V.V. Tsukanov

CLINICAL OBSERVATION

- 56–59 **Experience in the Use of Irrigation Therapy for Acute Respiratory Viral Infection in Children**
N.A. Geppe, I.V. Ozerskaia, A.D. Shitova, A.Yu. Sedova
- 60–62 **Successful Use of Golimumab in a Child with Juvenile Polyarthritis**
A.V. Aksenov, E.A. Ivanovskaya
- 63–67 **Long-term Consequences Short Bowel Syndrome in a 13-year-old Child**
E.A. Yablokova, S.A. Zyuzina, E.V. Borisova
- 68–74 **Pontocerebellar Hypoplasia Type 2A**
N.V. Chebanenko, V.P. Zykov, M.B. Mironov, L.Yu. Denisova, P.L. Sokolov, P.A. Romanov

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Pediatrics.
Vol. 21, No. 7 (2022)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2021): 0.661

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Pediatrics

N.A. Geppe, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

I.V. Davydova, Doctor of Medical Sciences
E.S. Zholobova, Professor, Doctor of Medical Sciences
E.I. Karpovich, Doctor of Medical Sciences
N.G. Kolosova, Candidate of Medical Sciences
M.V. Pavlichenko, Candidate of Medical Sciences
E.S. Sakharova, Doctor of Medical Sciences
V.M. Studenikin, Professor, Doctor of Medical Sciences
R.A. Faizullina, Professor, Doctor of Medical Sciences
S.I. Erdes, Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,
proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Publishing Editor

A.V. Kozyavkina, a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editor

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,
Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of
Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue “The Russian Press”:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 16.11.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 7,500 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малывин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурин Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербаков М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Gepp, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protosenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Судьба подарила мне счастье быть педиатром...»



Захарова Ирина Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

Член Европейской ассоциации иммунологов и аллергологов, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, исполнительного комитета Союза педиатров России. Почетный профессор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, президент Ассоциации врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров и Ассоциации врачей по изучению витамина D, вице-президент профессиональной общественной организации (ассоциации) детских врачей «Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик».

Автор более 1000 научных публикаций, а также пособий и методических рекомендаций для врачей. Под ее руководством защищены более 20 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Награждена Грамотой Минздрава России (2012) и почетным званием «Отличник здравоохранения» (2020, 2022).

— **Уважаемая Ирина Николаевна, как случилось, что Вы стали педиатром?**

— Сколько себя помню, я всегда хотела стать врачом. Педагогический дар у меня, вероятно, от мамы — учительницы начальных классов. Я закончила с красным дипломом лечебный факультет мединститута в Самаре, очень хотела быть терапевтом. Но когда я вышла замуж и приехала к мужу в Казахстан в военный городок, оказалось, что места терапевта надо ждать лет двадцать, зато нужен педиатр. Я купила справочники И.М. Воронцова, А.В. Мазурина и стала вести прием. Началось с того, что я назначила физиолечение всем детям, у которых услышала проводные хрипы. И я сразу запомнила, что ребенка надо сначала откашлять.

Судьба подарила мне счастье быть педиатром: общаясь с детьми, дольше сохраняешь молодость.

Всю жизнь я следую принципу: сделай все, чтобы никто не умер. Сегодня в моих чатах 3000 врачей со всей страны. Мы создали очень хорошее подспорье для врачей — школу клинического мышления, школу молодого детского врача. Вот уже 2,5 года каждый день мы разбираем интересные клинические случаи.

— **Какой случай из клинической практики Вам больше всего запомнился?**

— Очень запомнилась девочка Лена 12 лет. Этот случай произошел 40 с лишним лет назад. Она никогда в жизни не болела. За 2 недели до госпитализации у нее впервые в жизни появился фурункул на руке. Мама с дочкой сходили в поликлинику, хирург наложил повязки. Девочка полностью выздоровела и пошла на физкультуру. Во время игры в баскетбол мальчик случайно ударил ее мячом по левому бедру. На следующий день она стала прихрамывать. А еще через день утром с температурой 37,6°C пришла с мамой на прием к врачу, которая направила ее ко мне в стационар с диагнозом артрита левого тазобедренного сустава.

Несмотря на то что я была молодым доктором, я понимала, что реактивный тазобедренный артрит встречается редко, чаще всего — коленный. Я назначила пенициллин и оставила Лену под наблюдением дежурного врача. Всю ночь ее лихорадило, температура доходила до 40°C. Утром был взят клинический анализ крови.

Я заподозрила остеомиелит и решила сделать рентген-снимок, но надо мной

все смеялись: должно пройти минимум 14 дней с начала заболевания, чтобы на снимке что-то было видно. Девочка не могла ступить на ногу, и я принесла ее на руках в рентген-кабинет. В 12 часов дня анализ крови показал лейкоцитоз 23 000 со сдвигом влево, я взяла машину скорой помощи и повезла ее на консультацию в госпиталь.

К утру у Леночки на снимке было 40 абсцессов в легких с уровнем жидкости. К обеду вскрыли ей бедро — набрался целый лоток гноя. На следующий день она умерла от молниеносного сепсиса.

Я запомнила это на всю жизнь. Диагноз оказался правильным, в него сложно было поверить, роковую роль сыграло молниеносное течение. Когда-то на практике в детской хирургии мне показали больного с остеомиелитом, и данный случай запал мне в голову. Хотя и минимальное, но клиническое мышление у меня было уже тогда, я подумала о гематогенной инфекции. Хотя девочка до 12 лет ничем не болела, у нее оказался первичный иммунодефицит.

Недавно я обсуждала описанный случай с профессором иммунологом. Она мне сказала, что здесь, конечно, врожденная ошибка иммунитета. Профессор В.К. Таточенко считает, что ребенка,

болеющему в легкой форме, это идет на пользу, он тренирует иммунную систему, и я с ним абсолютно согласна.

Всегда учу врачей: ваша первая мысль — всегда самая важная, настаивайте на ней. И очень важно осмотреть ребенка.

— **Вы являетесь президентом Ассоциации по изучению витамина D. Совместно с коллегами Вы провели масштабное исследование по коррекции недостаточности витамина D у детей в южных, центральных и северных широтах нашей страны. Каковы его основные результаты и выводы?**

— Начну с того, что мой учитель Н.А. Коровина и сотрудники нашей кафедры много лет назад начали заниматься проблемами дефицита витамина D, рахитом, остеопорозом, остеопенией.

В 2013 г. первая моя ученица провела исследование, взяв кровь у 100 воспитанниц пансиона Министерства обороны. Девочки живут в прекрасных условиях с пятиразовым питанием, только у небольшого количества из них есть избыток массы тела. Оказалось, что в феврале у всех был дефицит витамина D, а у 25% — выраженный.

В том же году была создана исследовательская группа, в которую вошли 11 медицинских центров. Мы провели исследование у здоровых детей первых трех лет жизни, живущих на севере выше 60-й широты, в центральных и южных широтах. Выяснилось, что при грудном вскармливании в день ребенок получает не более 100 МЕ витамина D с литром молока.

Изучение продолжили у подростков, намечены исследования дефицита витамина D при разных болезнях (астме, аллергии), у новорожденных.

По данным профессора И.Л. Никитиной из Алмазовского центра, у детей с ожирением дефицит витамина D более выраженный. Позже совместно с профессором Малявской С.И. была написана книга про метаболические синдромы.

— **Как взаимосвязаны дефицит витамина D и ожирение у детей, что первично? Можно ли надеяться, что, справившись с первой проблемой, мы справимся и со второй?**

— Рецепторы к витамину D находятся в каждой клетке, и при нормальной обеспеченности им нарушений жирового обмена меньше, так что дефицит витамина D первичен. Но, как с дисбиозом и аллергией, здесь все взаимосвя-

зано. Поджелудочная железа защищена жиром, и этот жир на животе выполняет функцию гормонально-эндокринного органа. В жировой ткани весь витамин D депонируется. И самый глубокий его дефицит — у больных с ожирением. Если восстановить чувствительность рецепторов к витамину D, улучшается и общее состояние ребенка, увеличиваются шансы снизить массу тела. Конечно, это не панацея. В развитии ожирения важную роль играют генетические факторы, повреждение микробиоты при внутриутробной передаче от матери к ребенку и множество других.

— **Еще одна проблема, волнующая педиатров всего мира, — рост распространенности аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии. Как предотвратить развитие этих болезней?**

— Существует целый ряд теорий, но одна из них, на мой взгляд, заслуживает особого внимания, она касается повреждения микробиоты. Сейчас открыты системы двунаправленной связи: кишка — кожа, кишка — мозг, кишка — легкое, кишка — урогенитальный тракт, кишка — поджелудочная железа, кишка — печень, кишка — сердце и т. д. Многие из этих взаимодействий происходят через систему мукозального иммунитета.

Есть два пути развития атопического дерматита. Микробы, попавшие в кишку, вызывают ее воспаление, а затем через сложную систему метаболитов — воспаление на коже. Причинами манифестации атопии могут стать аллергены клещей домашней пыли, домашних животных, аэроаллергены. Мы наблюдаем в некоторых семьях очень раннее формирование аллергического ринита. Бронхиальная астма начинает проявляться в 6–8 лет, но у некоторых детей она манифестирует в возрасте до года. Аллергические проявления могут быть и чисто гастроинтестинальными. Мы все чаще сталкиваемся с эозинофильным эзофагитом.

Будущая мать начинает передавать микробы еще при внутриутробном развитии ребенка. Микробы из полости рта беременной проникают в плаценту плода. Первые микробы в кишке плода появляются в конце первого триместра беременности. В момент родов происходит обсеменение ребенка микробами матери и переключение его иммунной системы — Т-хелперов 2 на Т-хелперы 1. Иммунная система новорожденного настраивается на защиту от инфек-

ции. Поэтому при вагинальных родах вероятность развития аллергии у детей меньше. Ребенка, родившегося с помощью кесарева сечения, нужно рассматривать как потенциального аллергика и кормить грудным молоком как можно дольше. В первые 3 месяца при грудном вскармливании (время формирования микробиоты ребенка) матери нужно правильно питаться.

— **Доказано воздействие состояния микробиома кишечника на формирование и поддержание иммунной системы ребенка и развитие не только аллергических, но и ряда других заболеваний. А что влияет на микробиом кишечника и как скорректировать это влияние?**

— Прием моноштаммовых пробиотиков помогает в регуляции микробиома кишечника и предотвращает развитие аллергических реакций. Сейчас разрабатываются пробиотики конкретных штаммов с теми пищевыми волокнами, которые они должны метаболизировать. В одном из отечественных вузов ведутся исследования по созданию таких пробиотических пищевых добавок, за ними будущее. Улучшить микробиоту кишечника можно также с помощью фекальной трансплантации.

Известно, что аппендикс служит резервуаром микробиоты и входит в систему мукозального иммунитета. При острых кишечных инфекциях он восполняет дефицит полезной микрофлоры кишечника, поэтому при возможности его надо сохранять.

— **Каков Ваш совет молодому педиатру?**

— Учиться, учиться, учиться всю жизнь. Уровень своих знаний надо постоянно повышать, не бояться погружаться в новые темы. Сейчас для этого есть все возможности.

— **В этом году наш журнал празднует двадцатилетие. Что бы Вы пожелали авторам и читателям «Доктор.Ру»?**

— Я со многими вашими замечательными авторами дружу, люблю и ценю школу профессора Натальи Анатольевны Геппе. Желаю авторам прежде всего здоровья, оставаться порядочными людьми, всегда готовыми прийти на помощь. Читателям «Доктор.Ру» желаю быть приверженцами качественной медицинской литературы.

Специально для *Доктор.Ру*
Сергеева Е.Б.



Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией

А.А. Селиверстова, И.В. Давыдова ✉, М.А. Басаргина, А.П. Фисенко, Е.Л. Семикина

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: определить механизмы развития легочной гипертензии у детей, страдающих бронхолегочной дисплазией.

Основные положения. Патогенез бронхолегочной дисплазии в настоящее время остается до конца не изученным. Важную роль играют изменения в передаче внутриклеточных сигналов, влияющих на регуляцию ангиогенеза. Гипоксия, гипероксия и воздействие искусственной вентиляции легких приводят к оксидативному и воспалительному стрессу, вызывая повреждение в альвеолах легких и сосудистой сети с развитием легочной гипертензии. Необходимо понимание взаимодействия факторов роста, факторов транскрипции и воспалительных процессов, регулирующих нормальное развитие паренхимы и микрососудистого русла легких для разработки превентивных подходов.

Заключение. Дальнейшее изучение роли значимых биомаркеров формирования бронхолегочной дисплазии может помочь в ранней диагностике и профилактике развития этого заболевания, а также такого грозного его осложнения, как легочная гипертензия.

Ключевые слова: недоношенность, бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия, биомаркеры ангиогенеза.

Вклад авторов: Селиверстова А.А., Басаргина М.А. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи; Давыдова И.В. — разработка концепции обзора, научное редактирование; Фисенко А.П. — научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Семикина Е.Л. — научное редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11



Mechanisms of Development of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

A.A. Seliverstova, I.V. Davydova ✉, M.A. Basargina, A.P. Fisenko, E.L. Semikina

National Medical Research Center for Children's Health; 2/62 Lomonosovsky Ave., Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Objective of the Review: To determine the mechanisms of development of pulmonary hypertension in children suffering from bronchopulmonary dysplasia.

Key points. The pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia is currently not fully understood. Changes in the transmission of intracellular signals affecting the regulation of angiogenesis play an important role. Hypoxia, hyperoxia, and exposure to mechanical ventilation lead to oxidative and inflammatory stress, causing damage to the lung alveoli and vasculature with the development of pulmonary hypertension. It is necessary to understand the interaction of growth factors, transcription factors and inflammatory processes that regulate the normal development of the parenchyma and microvascular bed of the lungs to develop preventive methods.

Conclusion. Further study of the role of significant biomarkers of the formation of bronchopulmonary dysplasia can help in the early diagnosis and prevention of the development of this disease, as well as such a threatening complication as pulmonary hypertension.

Keywords: prematurity, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, angiogenesis biomarkers.

Contributions: Seliverstova, A.A., Basargina, M.A. — writing the text, review of publications on the topic of the article; Davydova, I.V. — development of the review concept, scientific editing; Fisenko, A.P. — scientific editing, approval of the manuscript for publication; Semikina, E.L. — scientific editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Seliverstova A.A., Davydova I.V., Basargina M.A., Fisenko A.P., Semikina E.L. Mechanisms of Development of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной коррекции у новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Однако вследствие этого стала актуальной проблема формирования респираторной патологии морфологически незрелых легких у преждевременно рожденных детей.

На первое место по частоте и клинической значимости среди этих патологий выходит бронхолегочная дисплазия (БЛД). Патогенез БЛД, несмотря на достижения неонатальной медицины, результаты исследований в данной области, высокую клиническую и социальную значимость, остается до конца не изученным, причем само заболевание является значимой причиной инвалидизации и смертности среди недоношенных новорожденных.

✉ Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — E-mail: davydova@nczd.ru

БЛД характеризуется нарушениями, выявляемыми в ходе формирования альвеол, а также нарушениями развития микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированием ткани легких у недоношенных детей со значительными изменениями в передаче внутриклеточных сигналов, влияющих на регуляцию ангиогенеза.

На современном этапе наибольший интерес представляет изучение новой формы БЛД, характеризующейся гистопатологически сниженной альвеоляризацией и дизрегуляцией васкуляризации. В настоящее время на первом плане находятся исследования повреждения легких, связанного с оксидативным стрессом, фето-плацентарной недостаточностью, сигнальной системой факторов роста, внеклеточным матриксом и микроРНК [1]. Кроме того, к данному заболеванию существует генетическая предрасположенность, однако конкретные генетические факторы пока до конца не выяснены.

Баланс между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями важен для контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов, однако в настоящее время мало данных о состоянии этого баланса при развитии БЛД. Изменения на клеточном уровне, которые невозможно выявить современными методами диагностики, происходят в легких до момента, когда может быть поставлен клинический диагноз. Существующие диагностические возможности не позволяют выявить всех пациентов с респираторными проблемами, обусловленными незрелостью легких и их повреждением. В связи с этим перспективным является изучение медиаторов и ингибиторов ангиогенеза, важных для развития легких, а также играющих роль в патогенезе БЛД.

Гипоксия, гипероксия и повреждение от ИВЛ приводят к оксидативному и воспалительному стрессу, что вызывает дальнейшее повреждение в альвеолах легких и сосудистой сети с развитием легочной гипертензии (ЛГ) у младенцев с БЛД, что ухудшает прогнозы течения заболевания [2]. Несмотря на существенный прогресс в лечении недоношенных детей, профилактика ЛГ при БЛД на сегодняшний день в достаточной мере не разработана.

Эксперименты на животных показали нарушение регуляции многих сигнальных факторов, таких как трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGF), фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), фактор роста фибробластов-10 (fibroblast growth factor-10, FGF10), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), ангиопоэтины, интерлейкины, тромбоспондин-1 и др., в патогенезе БЛД, ассоциированного с ЛГ [3–5].

С учетом «сосудистой гипотезы» формирования БЛД наиболее важно изучение баланса между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями. Однако в настоящее время мало известно о состоянии этого баланса при развитии БЛД. Очевидно, что изменения на клеточном уровне, которые невозможно выявить современными методами диагностики, происходят в легких до момента, когда можно поставить клинический диагноз, и, вероятно, еще до рождения ребенка.

В исследованиях патогенеза БЛД традиционно изучали влияние послеродовых факторов риска (длительной гипероксии, различных стратегий ИВЛ и пр.), и только несколько исследований проведены с использованием животных моделей для изучения пренатальных механизмов [6, 7]. Но накопленные клинические данные подтверждают гипотезу о том, что БЛД, видимо, начинает формироваться еще внутриутроб-

но и что антенатальные события являются мощными детерминантами высокого риска развития БЛД [8, 9].

Патология плаценты, указывающая на недостаточную перфузию сосудов, коррелирует с низкими уровнями проангиогенных факторов, таких как VEGF, и повышенным уровнем растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в материнской и пуповинной крови, что связано с задержкой внутриутробного развития, нарушением альвеоляризации и формирования сосудистого русла, высоким риском последующего развития БЛД с ЛГ [10]. Снижение уровня VEGF и увеличение содержания sFlt-1 в образцах трахеальной жидкости недоношенных новорожденных с низким гестационным возрастом тесно связаны с риском БЛД. Это показывает, что пренатальный дисбаланс про- и антиангиогенных факторов может способствовать формированию БЛД из-за раннего нарушения роста сосудов легких [11].

Беременность, осложненная хориоамнионитом (ХА), ассоциируется с высоким риском преждевременных родов и повышенным риском БЛД у ребенка [12]. Исследования модели ХА показали, что внутриутробное воздействие эндотоксина дает комплексные эффекты, но обычно стимулирует воспаление легких, изменяет структуру сосудов легких у плодов овцы [13] и может вызывать тяжелую ЛГ с устойчивыми аномалиями структуры легких у детенышей крыс [14].

Помимо повышенных уровней медиаторов воспаления, младенцы, рожденные женщинами, беременность у которых осложнилась ХА, имеют высокие уровни белка sFlt-1, что, вероятно, снижает передачу сигналов VEGF и нарушает ангиогенез [12].

Доказано, что экспрессия VEGF уменьшена в раннем постнатальном периоде у детей, родившихся в поздней канализулярной или ранней альвеолярной фазе развития легких, когда дальнейший рост сосудов и дыхательных путей крайне важен для правильного формирования и функционирования альвеол и микрососудистой системы легких. В исследовании J.V. Veep и соавт. доказано статистически значимое снижение уровней белка VEGF в аспиратах из трахеи на 0-й (в течение 24 часов после рождения), 3-й и 7-й дни жизни у недоношенных, родившихся на сроке гестации 28–29 недель, у которых позже возникла БЛД, что подтвердило гипотезу об участии VEGF в развитии данного заболевания [15].

Передача сигналов между развивающимся эпителием легких и эндотелием микрососудистого русла способствует нормальному развитию сосудистой сети легких. Эти сигнальные пути включают молекулы VEGF и эндотелиальный оксид азота, которые, как обнаружено у животных, прогрессивно увеличиваются во время роста легочных сосудов после 20 недели гестации [16].

Другие исследования продемонстрировали, что при фармакологическом ингибировании рецепторов VEGF происходит снижение интенсивности роста сосудов и аномальная вазодилатация легочных кровеносных сосудов [17]. Эта повышенная вазореактивность легочных сосудов приводит к увеличению общего сосудистого сопротивления, выраженной вазоконстрикторной реакции, а также к большей гемодинамической нестабильности и, как следствие, к развитию ЛГ.

Ангиопоэтины являются неотъемлемыми факторами, влияющими на развитие сосудов как в норме, так и при патологии. Их синтез тесно связан с синтезом VEGF [18]. В исследовании D.H. Kim и H.S. Kim оценивали сывороточные уровни эндостатина/ангиопоэтина-1 (Ang1) у недоношенных детей с тяжелой БЛД с ЛГ и без нее. И уровень эндостатина, и соотношение эндостатин/Ang1 были значительно увеличены

у младенцев с тяжелой формой БЛД и ЛГ на 7-й день жизни. Это показывает, что высокое соотношение эндостатин/Ang1 может приводить к аномальному ангиогенезу и служить биомаркером для ЛГ [19].

Ang2 также может взаимодействовать с VEGF, стимулируя ангиогенез в условиях гипоксии, но в отсутствие достаточно сильных проангиогенных сигналов способен вызывать гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов. Данный эффект Ang2 является возможным звеном патогенеза развития БЛД. У женщин с выявленной внутриамниотической инфекцией зафиксированы более высокие уровни Ang2 в амниотической жидкости, позволяющие предположить, что снижение воспалительного процесса в период беременности также могло бы снизить активность Ang2 у недоношенных детей [20].

Тромбоспондин-1 — гликопротеин внеклеточного матрикса, который оказывает антиангиогенное действие. Уровень тромбоспондина-1 в полученных на аутопсии образцах ткани легких недоношенных детей, находившихся на ИВЛ, был в 5,5 раза выше, чем у детей того же гестационного возраста, которым ИВЛ не проводилась [21].

Немаловажную роль в патогенезе БЛД играет тромбоцитарный фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF). Исследования на животных показали, что передача сигналов PDGF необходима для нормальной альвеоляризации. Экспрессия PDGFR снижена в мезенхимальных стромальных клетках легких новорожденных младенцев, у которых сформировалась БЛД. Снижение экспрессии PDGF при БЛД приводит к нарушению септации и альвеоляризации, необходимых для формирования структуры здоровых легких [22].

В американском исследовании 2006 года изучалась легочная ткань новорожденных, умерших после короткой или продолжительной ИВЛ. В результате данного исследования выявлено уменьшение сосудистых разветвлений артерий. Кроме того, показано, что содержание белка молекулы адгезии эндотелиальных клеток легких тромбоцитов-1 (PECAM-1 — маркер эндотелиальных клеток) снижалось у младенцев после кратковременной вентиляции, но увеличивалось после продолжительной вентиляции. Эти данные свидетельствуют о временном уменьшении пролиферации эндотелия с последующим быстрым пролиферативным ответом, несмотря на сокращение количества сосудов, то есть дисморфический рост сосудов легких при БЛД не обязательно становится результатом простого снижения числа эндотелиальных клеток. Полученные сведения указывают на необходимость дальнейшего изучения различных механизмов, регулирующих пролиферацию, миграцию, образование и созревание эндотелиальных клеток, особенно в ответ на гипоксическое повреждение [23].

Воздействие высоких концентраций кислорода и механической вентиляции на морфологически незрелые легкие недоношенных детей приводит к высвобождению медиаторов воспаления, которые нарушают альвеологенез посредством повышения проницаемости легочных сосудов и привлечения провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [24].

ИЛ-8 — один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. В актуальном исследовании 2022 года определены уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и VEGF в плазме, полученной от недоношенных пациентов в течение первой недели жизни. Авторы доказали, что развитие респираторного дистресс-синдрома новорожденных у недоношенных детей связано с низкими уровнями VEGF в течение первой недели жизни. А более высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови

ассоциировались с повышенной вероятностью формирования в возрасте 36 недель постконцептуального возраста и более тяжелым течением БЛД в дальнейшем [25].

FGF является одним из белков, участвующих в регуляции ангиогенеза. В настоящее время семейство FGF включает 19 различных белков. FGF10 — один из наиболее важных биомаркеров, экспрессируемых во время развития легких.

За последнее десятилетие проведено много исследований этого биомаркера, в которых в основном использовались модели повреждения легких у мышей. Результаты этих исследований подтверждают роль FGF10 в защите и регенерации легочной ткани во время и после повреждения легких, например при пневмофиброзе [26]. На данный момент известно, что FGF10 действительно играет решающую роль в морфогенезе ветвления и формировании легочной сосудистой сети во время антенатального развития. Кроме того, мыши, обладающие гипоморфным аллелем для FGF10, имеют сниженную экспрессию VEGFA и PECAM, что приводит к аномальному развитию сосудистой сети легких. Исследования легочной ткани недоношенных детей, умерших от тяжелой БЛД, выявили снижение экспрессии FGF10 [27, 28].

В 2022 году в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России завершилась большая научная работа по определению клинико-генетических особенностей развития новой формы БЛД у недоношенных детей, в которой проведено полноэкзомное секвенирование у 100 пациентов с БЛД. В результате отобраны 8 генетических вариантов, значимых для патогенеза БЛД, частота представленности которых у пациентов значимо отличалась от таковой в контрольной выборке. Установлена важная роль генов *CPA3* и *CTGF* [29].

Ген *CPA3* кодирует карбоксипептидазу А3, относящуюся к семейству цинковых металлопротеаз. Экспрессия данного гена является специфичной для тучных клеток (ТК), его связь с БЛД описана в исследовании Y. Ren и соавт. [30]. Известно два основных вида ТК, участвующих в иммунной защите дыхательной системы, — это слизистые ТК и ТК соединительной ткани. Карбоксипептидаза А3 является ферментом, вырабатываемым ТК соединительной ткани. Она выполняет не только протективную, но и гомеостатическую функцию, а также описана в качестве предиктора таких заболеваний, как ХОБЛ и бронхиальная астма [31].

Ген *CTGF* кодирует CTGF. Уникальная молекулярная структура CTGF позволяет ему связывать различные факторы роста — TGFβ, VEGF и др. [32]. Генетические варианты rs12489516 в гене *CPA3* (98,5% в основной группе; 93,5% в контрольной группе) и rs45488997 в гене *CTGF* (4% в основной группе; 0,1% в контрольной группе) имели статистически значимые различия частот аллелей в основной и контрольной группах ($p < 0,05$) [29].

Эти данные предопределили наш интерес к такому биомаркеру, как CTGF, — матрицеллюлярному белку, играющему важную роль в патогенезе различных форм легочного фиброза и сосудистых заболеваний у взрослых [33]. Исследования в этой области показали, что воздействие гипероксии повышает экспрессию CTGF в легких новорожденных крысят [4]. Данные исследования S. Wu и соавт. демонстрируют, что условная сверхэкспрессия CTGF в эпителиальных клетках дыхательных путей и альвеолоцитах II типа не только серьезно нарушает альвеоляризацию и развитие сосудов, но и вызывает гипертрофию правого желудочка и ЛГ у новорожденных мышей [34]. Эти данные свидетельствуют, что CTGF определенно играет важную роль в патогенезе БЛД.

Главный рецептор CTGF — гетеродимерный комплекс интегрин-связанная киназа поверхности клетки, тогда как интегрин-связанная киназа является ключевым медиатором передачи сигналов, который взаимодействует с цитоплазматической областью β -интегринов. Затем активированная интегрин-связанная киназа фосфорилирует протеинкиназу B и киназу синтеза глюкозы-3 β , таким образом приводя к активации множества разнообразных клеточных процессов [35]. В дополнение к связыванию с интегрин-связанным белком 5/6, модулируя передачу сигналов Wnt (wingless/Int) [36]. Передача сигналов Wnt/ β -катенина необходима для морфогенеза легких, а ее дисрегуляция ассоциирована с патогенезом многих заболеваний легких, в особенности фиброза и повреждения легких у новорожденных, индуцированного применением высоких концентраций кислорода [37].

Ученые исследовали экспрессию CTGF в образцах, полученных при аутопсии легких у пациентов с БЛД и контрольной группы без БЛД. Была оценена способность CTGF-нейтрализующего моноклонального антитела профилировать повреждение легких, индуцированное воздействием высоких концентраций кислорода, у новорожденных крысят. Работа американских ученых показывает, что экспрессия CTGF увеличивается в легких крысят с БЛД. Воздействие 90% кислорода в течение 14 дней приводило к активации передачи сигналов β -катенина, снижало альвеоляризацию и развитие сосудов, а также вызывало физиологические и гистологические признаки ЛГ. Однако введение CTGF-нейтрализующего моноклонального антитела предотвращало активацию передачи сигналов β -катенина, повышало альвеоляризацию и развитие сосудов, а также снижало степень ЛГ [38].

Экспрессия CTGF активируется несколькими факторами, участвующими в ремоделировании тканей, включая TGF- β , искусственную вентиляцию и воздействие кислорода. Связывание CTGF с TGF- β усиливает димеризацию TGF- β с его рецепторами, таким образом облегчая передачу сигналов TGF- β [39]. TGF- β играет одну из важных ролей в регуляции роста, дифференцировки и миграции клеток, а также синтеза белков внеклеточного матрикса, регуляции васкуляризации [40]. Наоборот, связывание CTGF с VEGF снижает доступность VEGF для его рецепторов, ингибируя индуцированный VEGF ангиогенез [41].

Ремоделирование легочных сосудов проявляется патологически развитой мускуляризацией и увеличением толщины медиальной стенки периферических легочных сосудов в легких новорожденных крысят с индуцированной сверхэкспрессией CTGF [42]. В исследовании S. Chen и соавт. показано, что сверхэкспрессия CTGF в эпителиальных клетках альвеолярного типа II не только нарушала развитие сосудов, провоцировала воспаление, но и вызывала ремоделирование легочных сосудов, что привело к значительному увеличению давления в легочной артерии и гипертрофии правого желудочка.

ЛГ может быть вызвана уменьшением легочной сосудистой сети, которая ограничивает площадь сосудистой поверхности, таким образом приводя к повышению легочной сосудистой резистентности. Чрезмерное ремоделирование легочных сосудов способствует высокому легочному сосудистому сопротивлению посредством сужения диаметра сосуда и уменьшения эластичности сосудистой стенки [4]. Однако молекулярные механизмы, так же как и процесс

ремоделирования сосудов, в патогенезе ЛГ новорожденных недостаточно изучены.

Важным выводом этого исследования является то, что сверхэкспрессия CTGF приводит к значимому воспалению в легких новорожденных. При повышенной экспрессии CTGF в легких увеличивается инфильтрация воспалительными клетками как в воздушных пространствах, так и в периваскулярных областях. Воспаление легких, независимо от того, развилось ли оно до рождения или в течение раннего неонатального периода, считается ключевым медиатором альвеолярного и сосудистого повреждения при БЛД [43]. Нарушение альвеоляризации и васкуляризации также связано со снижением экспрессии VEGF и активацией рецептора 2 VEGF (VEGFR2) [4].

CTGF причастен и к усилению, и к торможению ангиогенеза. Ранее показано, что мыши с инактивированным CTGF имеют нормальный ангиогенез, что позволяет предположить, что эндогенный CTGF не является необходимым для формирования сосудистого русла [44]. Однако новые исследования указывают на то, что CTGF проявляет свои антиангиогенные свойства при взаимодействии с VEGF, ключевым митогенным фактором и фактором выживания эпителиальных клеток альвеолярного типа II [44].

CTGF ингибирует экспрессию VEGF в опухолевых клетках посредством деградирующего, индуцируемого гипоксией фактора, который отвечает за транскрипцию гена VEGF. CTGF также может образовывать комплекс с VEGF во внеклеточном матриксе эндотелиальных клеток аорты, который ингибирует связывание VEGF с рецептором VEGFR2 и ангиогенез VEGF [44].

Ингибирование VEGF или разрушение VEGFR2 приводит к значимому разрушению воздушных полостей и сосудистой сети в экспериментальной модели БЛД и ЛГ. Чрезмерная экспрессия CTGF не только снижает экспрессию VEGF, но и нарушает активацию VEGFR2. Полученные результаты позволяют предположить, что эпителиальная сверхэкспрессия CTGF может ингибировать альвеоляризацию и развитие сосудов легких через VEGF-зависимый механизм [4]. Эти данные указывают на то, что сверхэкспрессия CTGF в эпителиальных клетках альвеолярного типа II приводит к патологии легких, схожей с той, что наблюдается у детей с тяжелой БЛД [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно понимание взаимодействия факторов роста, факторов транскрипции и воспалительных процессов, регулирующих нормальное развитие паренхимы и микрососудистого русла легких, так как сбой этого взаимодействия на любом этапе может определять формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД). Изучение роли приведенных выше биомаркеров (трансформирующего фактора роста, факторов роста соединительной ткани, фибробластов и эндотелия сосудов, ангиопоэтинов, интерлейкинов, тромбоспондина-1) может помочь в ранней диагностике и профилактике развития БЛД у недоношенных детей на этапе респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Результаты международных научных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей микрососудистой системы легких в норме и при патологии с целью разработки новых методов лечения, направленных на стимулирование правильного альвеоло- и ангиогенеза, а также на профилактику развития легочной гипертензии у недоношенных детей с БЛД.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sahni M., Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Mol. Cell Pediatr.* 2021; 8: 21. DOI: 10.1186/s40348-021-00129-5
- Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S. et al. European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2021; 89(3): 446–55. DOI: 10.1038/s41390-020-0993-4
- Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children (Basel)*. 2020; 7(8): 100. DOI: 10.3390/children7080100
- Chen S., Rong M., Platteau A., Hehre D. et al. CTGF disrupts alveolarization and induces pulmonary hypertension in neonatal mice: implication in the pathogenesis of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 300(3): L330–40. DOI: 10.1152/ajplung.00270.2010
- Stark A., Dammann C., Nielsen H.C., Volpe M.V. A pathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 125. DOI: 10.3389/fped.2018.00125
- Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O. et al. Chronic lung disease in the preterm infant. Lessons learned from animal models. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50(2): 233–45. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0014TR
- Salaets T., Gie A., Tack B., Deprest J. et al. Modelling bronchopulmonary dysplasia in animals: arguments for the preterm rabbit model. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23(38): 5887–901. DOI: 10.2174/1381612823666170926123550
- Mandell E.W., Abman S.H. Fetal vascular origins of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 185: 7–10.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.024
- Morrow L.A., Wagner B.D., Ingram D.A., Poindexter B.B. et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(3): 364–74. DOI: 10.1164/rccm.201612-2414OC
- Mestan K.K., Gotteiner N., Prota N., Grobman W. et al. Cord blood biomarkers of placental maternal vascular underperfusion predict bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2017; 185: 33–41. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.015
- Wallace B., Peisl A., Seedorf G., Nowlin T. et al. Anti-sFlt-1 therapy preserves lung alveolar and vascular growth in antenatal models of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197(6): 776–87. DOI: 10.1164/rccm.201707-1371OC
- Villamor-Martinez E., Álvarez-Fuente M., Ghazi A.M.T., Degraeuwe P. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2(11): e1914611. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611
- Watterberg K.L., Demers L.M., Scott S.M., Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996; 97(2): 210–5.
- Willems M.G.M., Kemp M.W., Fast L.A., Wagemaker N.M.M. et al. Pulmonary vascular changes in extremely preterm sheep after intra-amniotic exposure to *Ureaplasma parvum* and lipopolysaccharide. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0180114. DOI: 10.1371/journal.pone.0180114
- Been J.V., Debeer A., van Iwaarden J.F., Kloosterboer N. et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2010; 67(1): 83–9. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c13276
- Dumas de la Roque E., Smeralda G., Quignard J.F., Freund-Michel V. et al. Altered vasoreactivity in neonatal rats with pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia: Implication of both eNOS phosphorylation and calcium signaling. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0173044. DOI: 10.1371/journal.pone.0173044
- Melincović C.S., Bošca A.B., Šušman S., Märginean M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59(2): 455–67.
- Syed M., Das P., Pawar A., Aghai Z.H. et al. Hyperoxia causes miR-34a-mediated injury via angiopoietin-1 in neonatal lungs. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 1173. DOI: 10.1038/s41467-017-01349-y
- Kim D.-H., Kim H.-S. Serial changes of serum endostatin and angiopoietin-1 levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension. *Neonatology.* 2014; 106(1): 55–61. DOI: 10.1159/000358374
- Salimi U., Menden H.L., Mabry S.M., Xia S. et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr. Res.* 2022; 91(6): 1405–15. DOI: 10.1038/s41390-021-01544-0
- Shafiee A., Penn J.S., Krutzsch H.C., Inman J.K. et al. Inhibition of retinal angiogenesis by peptides derived from thrombospondin-1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41(8): 2378–88.
- Oak P., Hilgendorff A. The BPD trio? Interaction of dysregulated PDGF, VEGF, and TGF signaling in neonatal chronic lung disease. *Mol. Cell Pediatr.* 2017; 4(1): 11. DOI: 10.1186/s40348-017-0076-8
- De Paepe M.E., Mao Q., Powell J., Rubin S.E. et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(2): 204–11. DOI: 10.1164/rccm.200506-927OC
- Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury. *Transfus. Med. Hemother.* 2018; 45(5): 290–8. DOI: 10.1159/000492950
- Collaco J.M., McGrath-Morrow S.A., Griffiths M., Chavez-Valdez R. et al. Perinatal inflammatory biomarkers and respiratory disease in preterm infants. *J. Pediatr.* 2022; 246: 34–9.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.04.028
- El Agha E., Moiseenko A., Kheirollahi V., De Langhe S. et al. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell Stem. Cell.* 2017; 20(2): 261–73.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2016.10.004
- Chao C.M., Moiseenko A., Kosanovic D., Rivetti S. et al. Impact of Fgf10 deficiency on pulmonary vasculature formation in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28(9): 1429–44. DOI: 10.1093/hmg/ddy439
- Chao C.M., Yahya F., Moiseenko A., Tiozzo C. et al. Fgf10 deficiency is causative for lethality in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pathol.* 2017; 241(1): 91–103. DOI: 10.1002/path.4834
- Бондарь В.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П. и др. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии. *Кремлевская медицина.* 2022; 1: 5–9. [Bondar V.A., Davydova I.V., Basargina M.A., Fisenko A.P. et al. The role of genetic predictors in preclinical diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Kremlin Medicine Journal.* 2022; 1: 5–9. (in Russian)]. DOI: 10.26269/m7zs-qa3
- Ren Y., Lyu Y., Mereness J.A., Wang S. et al. Rare pulmonary connective tissue type mast cells regulate lung endothelial cell angiogenesis. *Am. J. Pathol.* 2020; 190(8): 1763–73. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.04.017
- Winter N.A., Gibson P.G., McDonald V.M., Fricker M. Sputum gene expression reveals dysregulation of mast cells and basophils in eosinophilic COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 2165–79. DOI: 10.2147/COPD.S305380
- Ramazani Y., Knops N., Elmonem M.A., Nguyen T.Q. et al. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics. *Matrix Biol.* 2018; 68–69: 44–66. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.007
- Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: a potential therapeutic target for bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 860: 172588. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172588
- Wu S., Platteau A., Chen S., McNamara G. et al. Conditional overexpression of connective tissue growth factor disrupts postnatal lung development. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42(5): 552–63. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0068OC
- McDonald P.C., Fielding A.B., Dedhar S. Integrin-linked kinase — essential roles in physiology and cancer biology. *J. Cell Sci.* 2008; 121(pt19): 3121–32. DOI: 10.1242/jcs.017996
- Varghese S., Braggio D.A., Gillespie J., Toland A.E. et al. TGF- β and CTGF are mitogenic output mediators of wnt/ β -catenin signaling in desmoid fibromatosis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2017; 25(8): 559–65. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000340
- Kim H.T., Panza P., Kikhi K., Nakamichi Y. et al. WNT/RYK signaling functions as an antiinflammatory modulator in the lung mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022; 119(24): e2201707119. DOI: 10.1073/pnas.2201707119
- Alapati D., Rong M., Chen S., Hehre D. et al. Connective tissue growth factor antibody therapy attenuates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(6): 1169–77. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0023OC
- Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children (Basel)*. 2020; 7(8): 100. DOI: 10.3390/children7080100

40. Yanagihara T., Tsubouchi K., Gholf M., Chong S.G. et al. Connective-tissue growth factor contributes to TGF- β 1-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022; 66(3): 260–70. DOI: 10.1165/rcmb.2020-05040C
41. Inoki I., Shiomi T., Hashimoto G., Enomoto H. et al. Connective tissue growth factor binds vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis. *FASEB J.* 2002; 16(2): 219–21. DOI: 10.1096/fj.01-0332fj
42. Pi L., Fu C., Lu Y., Zhou J. et al. Vascular endothelial cell-specific connective tissue growth factor (CTGF) is necessary for development of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Front. Physiol.* 2018; 9: 138. DOI: 10.3389/fphys.2018.00138
43. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(5): 354–62. DOI: 10.1016/j.siny.2006.03.004
44. Kuiper E.J., Roestenberg P., Ehlken C., Lambert V. et al. Angiogenesis is not impaired in connective tissue growth factor (CTGF) knock-out mice. *J. Histochem. Cytochem.* 2007; 55(11): 1139–47. DOI: 10.1369/jhc.7A7258.2007
45. Grover T.R., Parker T.A., Zenge J.P., Markham N.E. et al. Intrauterine hypertension decreases lung VEGF expression and VEGF inhibition causes pulmonary hypertension in the ovine fetus. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 284(3): L508–17. DOI: 10.1152/ajplung.00135.2002

Поступила / Received: 04.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.09.2022

Об авторах / About the authors

Селиверстова Алина Анатольевна / Seliverstova, A.A. — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей, младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 8786-7677. <https://orcid.org/0000-0002-0784-0155>. E-mail: seliverstova_aa@mail.ru

Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru

Басаргина Милана Александровна / Basargina, M.A. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, заведующая отделением патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 5504-7154. <http://orcid.org/0000-0003-82075-6668>. E-mail: basargina.ma@nczd.ru

Фисенко Андрей Петрович / Fisenko, A.P. — д. м. н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 4397-6291. <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>. E-mail: director@nczd.ru

Семикина Елена Леонидовна / Semikina, E.L. — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующая лабораторным отделом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 3647-4967. <http://orcid.org/0000-0001-8923-74652>. E-mail: semikina@nczd.ru



Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией

Д.Ю. Овсянников^{1,2}✉, Е.А. Дегтярёва¹, В.П. Мирошниченко², В.А. Стрельникова¹, М.А. Абрамян^{1,2}

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальную информацию об опасном осложнении бронхолегочной дисплазии (БЛД) — легочной гипертензии (ЛГ), основанную на отечественных и зарубежных согласительных документах и результатах собственных исследований.

Основные положения. БЛД нередко осложняется ЛГ, ассоциированной с ante-, peri- и постнатальными факторами риска (ФР). Наличие ФР, дыхательная недостаточность, бронхиальная обструкция у ребенка с БЛД являются основаниями для исключения ЛГ в ходе эхокардиографии, которая позволяет выявить повышение давления в легочной артерии, косвенные признаки ЛГ. Обязательный метод лечения ЛГ у детей с БЛД — кислородотерапия, при ее недостаточной эффективности последовательно применяют силденафил, бозентан, ингаляции оксида азота.

Заключение. Поскольку клинические проявления ЛГ у детей с БЛД неотличимы от симптомов основного заболевания легких, необходимо проводить скрининг ЛГ для своевременного назначения терапии этого осложнения.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия, хроническая легочная гипертензия младенцев, диагностика, терапия.

Вклад авторов: Овсянников Д.Ю. — разработка плана статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Дегтярёва Е.А. — разработка плана статьи, анализ и интерпретация данных; Мирошниченко В.П. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Стрельникова В.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Абрамян М.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Дегтярёва Е.А., Мирошниченко В.П., Стрельникова В.А., Абрамян М.А. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 12–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19



Risk Factors, Diagnosis, Screening and Therapy of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

D.Yu. Ovsyannikov^{1,2}✉, E.A. Degtyareva¹, V.P. Miroshnichenko², V.A. Strellnikova¹, M.A. Abramyan^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);

6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobrynenskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

ABSTRACT

Objective of the Review: on the basis of domestic and foreign conciliation documents and the results of our own research, to present up-to-date information about a dangerous complication of bronchopulmonary dysplasia - pulmonary hypertension.

Key Points: pulmonary hypertension is a common complication of bronchopulmonary dysplasia, which has antenatal, perinatal and postnatal risk factors. The presence of risk factors, respiratory failure, bronchial obstruction in a child with bronchopulmonary dysplasia is the basis for excluding pulmonary hypertension by echocardiography, which allows to detect an increase in pressure in the pulmonary artery, indirect signs of pulmonary hypertension. An obligatory method of treatment of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia is oxygen therapy. With insufficient effectiveness of oxygen therapy, treatment is sequentially carried out with sildenafil, bosentan, and nitric oxide.

Conclusion: Since the clinical manifestations of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia are indistinguishable from the symptoms of the underlying lung disease, timely screening of this complication and the appointment of therapy are necessary.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, chronic pulmonary hypertension in infants, diagnosis, therapy.

Contributions: Ovsyannikov, D.Yu. — plan of the article, data analysis and interpretation, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Degtyareva, E.A. — plan of the article, data analysis and interpretation; Miroshnichenko, V.P. — thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation, text of the article; Strellnikova, V.A. — thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation; Abramyan, M.A. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Degtyareva E.A., Miroshnichenko V.P., Strellnikova V.A., Abramyan M.A. Risk Factors, Diagnosis, Screening and Therapy of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 12–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19

✉ Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Одними из осложнений бронхолегочной дисплазии (БЛД), которые определяют продолжительность жизни пациентов, являются легочная гипертензия, ассоциированная с БЛД (ЛГ-БЛД), и легочное сердце, вызывающие диагностические и терапевтические трудности.

Диагностическими критериями БЛД являются:

- недоношенность: гестационный возраст менее 32 недель;
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);
- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с СРАР, дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) с $FiO_2 > 0,21$ в течение более чем трех последовательных дней для поддержания SpO_2 в диапазоне 90–95% (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу первичного заболевания дыхательных путей или заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 недель ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими неонатальными осложнениями [1, 2]. При морфологическом исследовании, помимо паренхиматозного поражения, фиброза и гипоплазии легких, могут быть обнаружены признаки ЛГ, например гипертрофия мышечного слоя сосудов. Изменения в сосудах легких при

ЛГ-БЛД описаны в классификации D. Heath и J.E. Edwards, включающей шесть стадий [3]. По нашим данным, изменения, типичные для III–IV стадии ЛГ по этой классификации, у погибших новорожденных с БЛД, диагностированной на основании морфологических критериев заболевания, обнаруживаются уже в возрасте 14–21 суток.

В настоящее время БЛД рассматривают как гетерогенное заболевание, что обуславливает выделение его фенотипов, характеризующихся паренхиматозным поражением легких, заболеванием дыхательных путей, ЛГ [1, 2, 4]. В свою очередь, ЛГ при БЛД относится к варианту хронической ЛГ младенцев (ХЛГМ), который необходимо отличать от острой (персистирующей) ЛГ новорожденных (табл. 1).

В соответствии с патогенетической классификацией гипертензивной сосудистой болезни легких у детей (Панама, 2011) ЛГ-БЛД расценивается как многофакторное заболевание: ее патогенез включает такие механизмы, как гипоплазия легочных сосудов, стеноз легочных вен, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), системно-легочные шунты (аортолегочные коллатерали, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), значительная гиперкапния и/или гипоксия [6]. По нашим наблюдениям, возможен вклад генетических факторов в развитие тяжелой ЛГ-БЛД, в ряде случаев фенотипически и гемодинамически сходной с изолированной (прежние названия: первичная, идиопатическая) легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Цель статьи — приведение актуальной информации о легочной гипертензии, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией, на основании отечественных и зарубежных согласительных документов, а также результатов собственных исследований.

Таблица 1 / Table 1

Патогенетическая классификация заболеваний, сопровождающихся хронической легочной гипертензией младенцев (по [5], с изменениями и дополнениями)
Pathogenic classification of diseases associated with chronic pulmonary hypertension in infants ([5], as amended and supplemented)

Механизм развития		Заболевания
Недоразвитие легочной сосудистой сети с нормальной паренхимой легких и повышенным ЛСС		Легочная интерстициальная лимфангиэктазия. Трисомия 21-й хромосомы
Дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы легких и повышенным ЛСС		Бронхолегочная дисплазия. Гипоплазия легких. Трисомия 21-й хромосомы; заболевание, связанное с мутациями гена филamina A; врожденный дефицит сурфактантных протеинов. Альвеоларно-капиллярная дисплазия. Легочный интерстициальный гликогеноз. Облитерирующий бронхиолит в исходе мекониальной аспирации
Легочный венозный застой (сердечная дисфункция)	Повышение легочного кровотока	Лево-правый шунт (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток). Хроническая анемия
	Повышение давления заклинивания легочных капилляров	Стеноз легочных вен. Хроническая митральная недостаточность. Левожелудочковая недостаточность. Синдром гипоплазии левых отделов сердца

Примечание. ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Note. PVR: pulmonary vascular resistance.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

ЛГ определяется как среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. у детей старше 3 месяцев (на уровне моря). Диагностическими критериями ЛАГ по результатам катетеризации правых отделов сердца (КПОС) служат срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии ниже 15 мм рт. ст., индекс легочного сосудистого сопротивления более 2 единиц Вуда / м².

Заболевания, сопровождающиеся ЛГ у детей, являются следствием поражения легочных сосудов и включают ЛГ, связанную с заболеваниями сердца, легких и системными заболеваниями, а также изолированную ЛАГ, которая диагностируется при отсутствии заболеваний левых отделов сердца или клапанов, паренхимы легких, тромбоэмболии либо других причин [7].

По тяжести ЛГ можно классифицировать, исходя из отношения систолического давления в легочной артерии (сДЛА) к системному систолическому артериальному давлению (ССАД): от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ — легкая ЛГ; более $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ — среднетяжелая; более $\frac{2}{3}$ — менее 1 — тяжелая (субсистемная); 1 — системная; более 1 — супрасистемная [8, 9].

Снижение SpO₂ ниже 90–92% неминуемо ведет к спазму легочных сосудов, повышению легочного сосудистого сопротивления и развитию ЛГ. ЛГ при хронических заболеваниях легких считается основным патогенетическим фактором развития хронического легочного сердца. Легочное сердце (лат. *cor pulmonale*) — это ЛАГ, являющаяся следствием заболеваний, которые нарушают функцию и/или структуру легких, и приводящая к развитию гипертрофии и дилатации правого желудочка (ПЖ), со временем — к правожелудочковой сердечной недостаточности. Наиболее частой причиной *cor pulmonale* у младенцев является БЛД [10]. Поскольку гипертрофия и дилатация ПЖ при БЛД по мере роста ребенка в ряде случаев обратимы (в особенности на фоне терапии), употребление термина «хроническое легочное сердце» у пациентов с БЛД некорректно.

ХЛГМ — патологический процесс, характеризующийся ростом срДЛА выше 20 мм рт. ст., что обуславливает длитель-

ную повышенную постнагрузку на ПЖ с его последовательной гипертрофией и дилатацией [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Частота ЛГ у детей с БЛД составляет 21–52% [10–14], смертность при данном осложнении может достигать 20–50% [11, 15]. Заболевание чаще встречается при тяжелой БЛД. Как показали серии ЭхоКГ, распространенность ЛГ-БЛД снижается с 28,5% в 4–6 недель жизни до 17% в 40 недель ПКВ [13]. Согласно исследованиям, у 2–20% младенцев без БЛД, родившихся с гестационным возрастом менее 30 недель, развивается ЛГ, которая диагностируется в ходе ЭхоКГ в неонатальном периоде [11].

ЛГ-БЛД характеризуется замедлением и остановкой роста сосудов легких, облитерирующим ремоделированием прекапилляров [16]. Факторы риска ХЛГМ, наличие которых должно стать основанием для углубленного обследования, активного поиска ЛГ, представлены в таблице 2.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления ЛГ-БЛД включают тахипноэ, одышку, цианоз, кислородную зависимость и бронхообструктивный синдром, что трудно отличить от признаков основного заболевания легких. Дисфункция ПЖ в результате длительного воздействия повышенной постнагрузки проявляется симптомами правожелудочковой недостаточности (гепатомегалия, отеки, чрезмерное увеличение массы тела, трудности энтерального питания).

Оценка пациентов с ЛГ-БЛД должна начинаться с тщательного сбора анамнеза для выявления факторов риска (см. табл. 2). Идентификация ЛГ основывается на изучении клинических, биохимических (N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида — NT-proBNP) маркеров, а также использовании инструментальных диагностических методов. Золотым стандартом диагностики ХЛГМ является катетеризация сердца, но инвазивный характер исследования не позволяет использовать его в целях скрининга и мониторинга ЛГ [5, 8, 10]. Показано,

Таблица 2 / Table 2

Факторы риска развития легочной гипертензии у младенцев с бронхолегочной дисплазией [8, 10, 12, 13, 17]

Risk factors of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia [8, 10, 12, 13, 17]

Аntenатальные	Перинатальные	Неонатальные
<ul style="list-style-type: none"> • раса (темнокожие, азиаты); • маловодие; • хориоамнионит; • сахарный диабет у матери; • эклампсия; • задержка внутриутробного роста плода 	<ul style="list-style-type: none"> • недоношенность, особенно гестационный возраст < 26 недель; • малая масса тела при рождении; • ребенок, маленький для гестационного возраста; • гипоплазия легких; • рождение от многоплодной беременности; • ранний неонатальный сепсис 	<ul style="list-style-type: none"> • ранняя (развившаяся до 7–14 суток жизни) легочная гипертензия; • продолжительная ИВЛ и кислородотерапия, в том числе домашняя; • FiO₂ $\geq 0,3$ на 30-й день жизни, в 36 недель постконцептуального возраста; • гипоксемия; • гиперкапния; • персистирующие внутри- и внесердечные шунты (открытый артериальный проток, септальные дефекты); • стеноз легочных вен; • пневмония; • низкие прибавки массы тела

что дети первого полугодия жизни имеют наибольший риск осложнений [18]. В исследовании M.L. O'Byrne и соавт. в 1,4% случаев выполнение катетеризации сердца привело к летальному исходу [19]; по другим данным, частота летального исхода или необходимости в экстракорпоральной мембранной оксигенации после проведения этой процедуры составила 3,5%, при этом у недоношенных детей риск был в 4,95 раза выше [20].

Катетеризация сердца, которая позволяет проводить прямое измерение давления в ПЖ и оценку легочной гемодинамики как исходно, так и в ответ на быстрые вазодилататоры, должна выполняться по строгим показаниям, обычно в тех случаях, когда эхокардиографических данных, подтверждающих ЛГ, нет, но клиническая картина указывает на ее возможность [1, 8, 10]. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД для оценки возможного влияния на развитие ЛГ шунтов (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), стеноза легочных вен, диастолической дисфункции ЛЖ, аортолегочных коллатералей; с целью определения необходимости в дополнительной комбинированной медикаментозной терапии, особенно в системном применении простаноидов; в условиях клинического ухудшения и эхокардиографических признаков усугубления ЛГ или ухудшения функции желудочков [8].

Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких. Если после 5–10-минутной ингаляции кислорода с $FiO_2 > 0,8$ отмечается положительная (вазодилатационная) реакция, то никаких дальнейших медикаментозных тестов на вазореактивность не требуется [10]. Пробу с кислородом, как показал наш опыт, можно проводить и во время ЭхоКГ.

ЭхоКГ служит наиболее распространенным инструментом скрининга, используемым для первоначальной оценки недоношенных детей с риском развития ЛГ, а также долгосрочного наблюдения пациентов с ЛГ-БЛД. С его помощью можно выявить прямые и косвенные признаки ЛГ. К прямым признакам относятся повышения СДЛА и срДЛА.

При отсутствии обструкции выводного отдела ПЖ, стеноза клапана легочной артерии СДЛА рассчитывается по формуле:

$$СДЛА = 4 \times TRJV^2 + ДПП,$$

где TRJV — пиковая скорость трикуспидальной регургитации (максимальный систолический транс трикуспидальный градиент давления);

ДПП — давление в правом предсердии.

Согласно данной формуле, к полученным значениям желудочково-предсердного градиента давления нужно прибавить показатель ДПП, который в норме равен 5 мм рт. ст., но при дилатированной нижней полой вене, коллабирующей на вдохе менее чем на 50%, составляет 10 мм рт. ст. [21, 22].

У многих грудных детей регургитация на трехстворчатом клапане недостаточна для точных и воспроизводимых измерений TRJV методом доплерографии и полученное значение не всегда позволяет надежно оценить давление в ПЖ. Так, в работе P.M. Mourani и соавт. при эхокардиографическом исследовании значение СДЛА удалось определить только в 61% случаев, при этом была отмечена слабовыраженная корреляция между результатами ЭхоКГ и катетеризации сердца [23]. В более позднем исследовании J.M. O'Leary и соавт. с участием 1262 больных, которым в течение 2 дней после КПОС проводилась ЭхоКГ, инвазивно подтвержденная

ЛГ имела у 47% пациентов без зарегистрированной TRJV против 68% — с зарегистрированной TRJV ($p < 0,001$) [24].

Наши собственные результаты КПОС у 7 больных с БЛД, которым до этого была проведена ЭхоКГ, подтверждают выводы о различиях в показателе СДЛА, измеренном разными методами. В отсутствие легочного стеноза или обструкции выводного тракта ПЖ СДЛА обычно равно систолическому давлению в ПЖ. При выраженной дилатации правых отделов сердца и недостаточности трикуспидального клапана давление между правым предсердием и ПЖ может выравниваться, при этом градиент давления между правыми отделами сердца снижается. В то же время СДЛА возрастает, однако это не определяется на ЭхоКГ. Таким образом, наши данные коррелируют с результатами исследований, показавших, что отсутствие трикуспидальной регургитации при легочном сердце не исключает даже выраженной ЛГ [22].

На основании эхокардиографических критериев определения СДЛА ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology) и Европейского респираторного общества (англ. European Respiratory Society) по диагностике и лечению ЛГ (2009), подразделяется на маловероятную, возможную и вероятную (табл. 3) [25].

СрДЛА обычно выше 25 мм рт. ст. при СДЛА ≥ 40 мм рт. ст. Расчет срДЛА возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и осуществляется по формуле A. Kitabatake [22]:

$$Lg(срДЛА) = -2,8 \times (АТ/ЕТ) + 2,4,$$

где АТ (англ. acceleration time) — время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ;

ЕТ (англ. ejection time) — время выброса.

Вместе с тем достоверные данные о диагностической ценности описанного метода с измерением отношения АТ/ЕТ для выявления ЛГ-БЛД отсутствуют, показатель АТ может

Таблица 3 / Table 3

Критерии для оценки вероятности наличия легочной гипертензии [25]

Criteria to assess the probability of pulmonary hypertension [25]

Наличие ЛГ	TRJV, м/с	СДЛА ¹ , мм рт. ст.	Потребность в дополнительных ЭхоКГ-параметрах ЛГ
Маловероятно	$\leq 2,8$	≤ 35	Нет
Возможно	$\leq 2,8$	≤ 35	Да
	2,9–3,4	36–50	Нет/да
Вероятно	$> 3,4$	> 50	Нет/да

¹ Приблизительные величины СДЛА (при условии, что давление в правом предсердии составляет около 5 мм рт. ст.).

Примечание. ЛГ — легочная гипертензия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; TRJV — пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

¹ Approximate mPAP values (provided right atrium pressure is approx. 5 mm Hg).

Note. PH: pulmonary hypertension; mPAP: mean pulmonary artery pressure; TRJV: tricuspid regurgitant jet velocity.

различаться даже при проведении исследования одним специалистом, поэтому применение этого метода не рекомендуется [26]. Определение срдЛА данным способом у обследованных нами пациентов с БЛД было неинформативным в связи с большой погрешностью при плаче, бесполойстве ребенка во время проведения исследования.

К дополнительным (косвенным) эхокардиографическим признакам ЛГ относятся:

- повышение скорости регургитации через клапан легочной артерии;
- короткое время ускорения выброса из ПЖ в легочную артерию;
- дилатация правых отделов сердца;
- искривление и дискинезия межжелудочковой перегородки, что характеризует систолическую перегрузку ПЖ;
- недостаточность легочного и трехстворчатого клапанов;
- дилатация ствола легочной артерии;
- наличие потока с низкой скоростью, двунаправленный или право-левый сброс крови через овальное окно, внутрисердечные шунты, открытый артериальный проток;
- гипертрофия стенки ПЖ, межжелудочковой перегородки;
- повышение индекса эксцентричности ЛЖ — соотношения перпендикулярного и параллельного перегородке диаметров ЛЖ;
- повышение соотношения длительности систолы и диастолы над трехстворчатым клапаном.

Ряд перечисленных признаков носит субъективный характер, появляется на поздних стадиях заболевания, при тяжелой ЛГ, легочном сердце [13, 21, 22].

Наряду с функциональной оценкой ПЖ важна оценка систолической и диастолической функции ЛЖ. До 25% детей с ЛГ-БЛД могут иметь признаки диастолической дисфункции ЛЖ по данным катетеризации [27]. В условиях высокой потребности в назначении диуретиков в связи с отеком легких или при недостаточном ответе на ЛАГ-специфическую терапию необходима специальная оценка маркеров диастолической дисфункции ЛЖ, которая может явиться причиной посткапиллярной ЛГ [8].

По заключению экспертов по ЛГ-БЛД Сети по ЛГ у детей США и Канады (англ. Pediatric Pulmonary Hypertension Network — PPHNet) (2017), всестороннее эхокардиографическое исследование для скрининга ЛГ у недоношенных грудных детей должно включать как минимум: 1) полную оценку анатомических структур с целью выявления аномалий, шунтов и легочных вен; 2) оценку размеров ПЖ, ЛЖ, гипертрофии, систолической и диастолической функции; 3) изучение положения межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу; 4) определение скоростей регургитационных потоков на трехстворчатом клапане и клапане легочной артерии; 5) одновременную регистрацию ССАД [8]. Наличие сброса крови справа налево указывает на супрасистемную ЛГ, в то время как двунаправленный шунт свидетельствует о системной ЛГ [17].

Ангиография в ряде случаев необходима для оценки анатомии и легочной гемодинамики, нарушения которой могут выражаться в повышении СДЛА как без увеличения, так и с ростом легочного сосудистого сопротивления [17]. ЭхоКГ не всегда позволяет установить наличие стеноза легочных вен [28].

Дифференциальная диагностика ЛГ-БЛД проводится с острой ЛГ новорожденных и ХЛГМ, не связанной с БЛД (см. табл. 1). При проведении КТ органов грудной клетки у длительно кислородо- или ИВЛ-зависимых младенцев за БЛД могут быть приняты дефицит филамина А и альвеоларно-капиллярная дисплазия, сопровождающиеся высокой

ХЛГМ. Для их исключения целесообразно проведение генетического исследования, биопсии легких [29–32]. При подозрении на альвеоларно-капиллярную дисплазию, характеризующуюся ранним наступлением летального исхода, важно рано установить диагноз, чтобы избежать бессмысленного проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации [33].

СКРИНИНГ

Существует ряд экспертных мнений о том, когда необходимо проводить скрининг ЛГ-БЛД [34].

Согласно заключению экспертов PPHNet, эхокардиографическое исследование с целью скрининга ЛГ должно выполняться: 1) при развитии тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности вскоре после рождения, обусловленной преимущественно персистирующей ЛГ новорожденных, несмотря на оптимальную терапию основного заболевания легких; 2) при сохраняющейся необходимости в ИВЛ на 7-й день жизни (фактор риска БЛД); 3) при сохраняющейся необходимости в респираторной поддержке в любом возрасте; 4) в 36 недель ПКВ [8].

Рекомендация проводить ЭхоКГ в 36 недель ПКВ (возраст установления диагноза или определения тяжести БЛД) присутствует во всех согласительных документах [1, 4, 7, 8, 34]. Однако к этому возрасту частота ЛГ-БЛД достаточно высока и составляет 9–29% [13, 17]. Поэтому у глубоко недоношенных детей с факторами риска может быть целесообразен скрининг ЛГ до 36 недель ПКВ [5]. Предлагается проводить первоначальный скрининг ЛГ в 32 недели ПКВ или 2 месяца жизни (в зависимости от того, что наступит раньше) у младенцев, родившихся с гестационным возрастом менее 28 недель, а также младенцев, все еще нуждающихся в ИВЛ/СРАР в возрасте 1–2 месяцев или с потребностью в $\text{FiO}_2 > 0,3$ [35].

Кроме того, младенцы без признаков заболевания легких в 36 недель ПКВ, но родившиеся с гестационным возрастом менее 28 недель или имеющие диагноз задержки внутриутробного роста плода, должны пройти скрининг в 36 недель ПКВ. При подтверждении ЛГ-БЛД ее последующая оценка будет определяться степенью и тяжестью фенотипа заболевания. Младенцы, у которых ЛГ-БЛД в 36 недель ПКВ не диагностируют, должны будут пройти повторную ЭхоКГ через 1–2 месяца при наличии персистирующих респираторных симптомов, постоянной потребности в кислороде, нарушении роста и/или питания, отсутствии улучшения состояния [17]. Безусловным основанием для проведения скрининга ЛГ-БЛД являются легочные гипертензионные кризы [9, 10, 36].

ТЕРАПИЯ

Лечение ЛГ-БЛД требует адекватной респираторной поддержки и назначения легочных вазодилататоров, смягчающих последствия повышенной постнагрузки на ПЖ. У младенцев с тяжелой ЛГ-БЛД, которым требуется ИВЛ, целесообразно использовать стратегию «открытых» легких, которая направлена на предотвращение несоответствия вентиляции и перфузии и обычно включает применение высоких дыхательных объемов (8–12 мл/кг) с длительными временными паттернами (частота дыхания < 20 в минуту, время вдоха $> 0,5$ с.), чтобы преодолеть физиологическое мертвое пространство и улучшить вентиляцию областей с высоким сопротивлением в легких [4, 37].

Необходимо помнить, что к гипоксемии приводят гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аспирация и/или трахеобронхомаляция. Последняя может встречаться у 60% недоношенных детей с ЛГ-БЛД [38]. Особое внимание должно

уделяться профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и гриппа, исключению воздействия табачного дыма. У младенцев, выписанных на дополнительной дотации кислорода, следует дождаться разрешения ЛГ по данным ЭхоКГ, а затем полностью отказаться от кислородотерапии [1, 8].

Терапия ЛГ основана на клеточных механизмах регуляции тонуса сосудов. В них участвуют: 1) оксид азота (NO) — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанилмонофосфат (цГМФ); 2) эндотелин; 3) простаглицлин. Отправной точкой для всех путей является введение кислорода — известного мощного легочного вазодилататора [10]. Кислородотерапию необходимо использовать для профилактики эпизодов или стойкой гипоксемии с целью поддержания SpO₂ на уровне выше 92% при подозрении на ЛГ и выше 94–95% при подтвержденной ЛГ-БЛД [1, 8, 36, 39]. Тяжелая ЛГ может потребовать применения ИВЛ и наложения трахеостомы для профилактики тяжелой десатурации [4].

Фармакологическую терапию необходимо начинать у пациентов с признаками выраженного повышения легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой недостаточности (при выявлении гипертрофии и дисфункции ПЖ), которые не связаны с патологией левых отделов сердца или со стенозом легочных вен, венозной ЛГ [8]. Венозная ЛГ — противопоказание для ЛАГ-специфической терапии [10].

Согласно рекомендациям Европейской сети по педиатрическим легочным сосудистым заболеваниям (англ. European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network) 2016 г., лекарственная терапия ЛГ должна носить ступенчатый характер [36]. В качестве препарата первого выбора рекомендуется использовать силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа. Вопрос о его назначении может рассматриваться в случае, если 4-недельная кислородотерапия для целевого SpO₂ более 95% при подтвержденной ЛГ не приводит к снижению СДЛА при контрольном измерении или, в соответствии с рекомендациями экспертов по ЛГ-БЛД РРHNNet (2017), если СДЛА превышает 2/3 от ССАД [8, 36]. Силденафил применяется в стартовой дозе 1–1,2 мг/кг/сут в 3–4 введения *per os*. При отсутствии побочных эффектов (системная артериальная гипотензия, приапизм) доза силденафила под контролем ЭхоКГ может быть постепенно увеличена до достижения желаемых значений СДЛА; максимальная доза препарата, в соответствии с отечественными рекомендациями, составляет 8 мг/кг/сут [39].

При назначении силденафила рекомендуется постоянный контроль ССАД и уровня оксигенации, эффективность лечения позволяет оценить ЭхоКГ с определением СДЛА. Поскольку эффект от применения силденафила наступает уже через 15 минут после его приема, ЭхоКГ и коррекция дозы могут проводиться ежедневно. Терапия силденафилом приводит к улучшению SpO₂ и эхокардиографических параметров у 80–88% пациентов с ЛГ-БЛД [12, 40].

При определенной по данным Эхо-КГ неэффективности терапии силденафилом в максимальной дозе через 4 недели от начала приема препарата, развитии побочных эффектов,

повышении сывороточного уровня NT-proBNP рекомендуется применение ингибитора эндотелиновых рецепторов А и В бозентана. Препарат следует назначать в начальной дозе 2 мг/кг/сут в два приема на 4 недели с целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень. В последующем при отсутствии значимого (более чем трехкратного) повышения уровня печеночных трансаминаз бозентан может применяться в постоянной поддерживающей дозе 4 мг/кг/сут в два приема в качестве монотерапии или в комбинации с силденафилом [1, 39]. Принципиальным является использование оригинальных препаратов. При трактовке повышения уровня NT-proBNP в сыворотке крови необходимо соблюдать осторожность, поскольку концентрация данного пептида может повышаться также при растяжении объемом крови левых отделов сердца, вызванном большим открытым артериальным протоком, и почечной недостаточности [17].

Через 4–6 недель применения бозентана при ухудшении состояния или отсутствии положительной динамики, подтвержденном результатами КПОС и вазореактивного теста, следующим шагом терапии является назначение ингаляций NO (iNO) в дозе 10–20 ppm [36]. iNO необходимо использовать при кризах ЛГ и отменять после стабилизации состояния. При отмене iNO может быть полезным проведение терапии силденафилом. После прекращения iNO выполняется мониторинг SpO₂ [8].

Сведения о применении у младенцев с ЛГ-БЛД агониста простаглицлина трепростинила ограничены [41]. При клинической картине ХЛГМ до 36 недель ПКВ, когда артериальный проток все еще может оставаться открытым, может быть оправданным поддержание его проходимость при развивающейся недостаточности ПЖ [17].

При ведении пациентов с ЛГ-БЛД чрезвычайно важен междисциплинарный подход. Показано, что лечение ЛГ-БЛД многопрофильной командой неонатологов, пульмонологов, кардиологов, диетологов и специалистов по респираторной поддержке улучшает результаты, включая показатели выживаемости до выписки, койко-дня и увеличения массы тела у младенцев с БЛД [42].

Необходимо помнить, что младенцы с тяжелой ЛГ-БЛД имеют высокий риск регоспитализации в первые два года жизни, более высокую частоту таких респираторных заболеваний, как бронхиальная астма, бронхиолит или пневмония [43], отставание в физическом и когнитивном развитии [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный подход к ведению пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией (ЛГ-БЛД), основанный на принципах доказательной медицины и собственном опыте, может позволить улучшить диагностику и терапию рассматриваемого осложнения бронхолегочной дисплазии. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение естественного течения и влияния вмешательств для профилактики и лечения ЛГ-БЛД, а также накопление и анализ опыта реализации изложенного подхода в отечественном здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Овсянников Д.Ю., Герпе Н.А., Малахов А.Б., Дегтярева Д.Н., ред. Бронхолегочная дисплазия. М.; 2020. 175 с. [Ovsyannikov D.Yu., Gerpe N.A., Malakhov A.B., Degtyareva D.N., ed. Bronchopulmonary dysplasia. M.; 2020. 175 p. (in Russian)]. URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/bronkholyogochhnaya-displaziya-2020.pdf>

2. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M., Bancalari E. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J. Pediatr.* 2018; 197: 300–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043
3. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac

- septal defects. *Circulation*. 1958; 18 (4, part 1): 533–47. DOI: 10.1161/01.cir.18.4.533
4. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G., Keszler M. et al.; Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*. 2017; 181: 12–28.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082. Epub. 2016 Nov. 28.
 5. Levy P.T., Jain A., Nawaytou H., Teitel D. et al.; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Risk assessment and monitoring of chronic pulmonary hypertension in premature infants. *J. Pediatr*. 2020; 217: 199–209.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.034. Epub. 2019 Nov. 14.
 6. Del Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ*. 2011; 1(2): 286–98. DOI: 10.4103/2045-8932.83456
 7. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., Ivy D.D. et al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the American Thoracic Society. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21): 2037–99. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329
 8. Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I., Austin E.D. et al.; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*. 2017; 188: 24–34.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.029
 9. Буров А.А., Пруткин М.Е., Гребенников В.А., Романенко К.В. и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2014; 1(3): 145–60. [Burov A.A., Prutkin M.E., Grebennikov V.A., Romanenko K.V. et al. Project clinical practice guideline for persistent pulmonary hypertension of the newborn: diagnostics and therapy. *Neonatology: news, opinions, training*. 2014; 1(3): 145–60. (in Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proekt-klinicheskogo-protokola-po-diagnostike-i-terapii-persistiruyushey-legochnoy-gipertenzii-novorozhdennyh/viewer>
 10. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S. et al.; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res*. 2021; 89(3): 446–55. DOI: 10.1038/s41390-020-0993-4. Epub. 2020 Jun. 10.
 11. Arjaans S., Zwart E.A.H., Ploegstra M.-J., Bos A.F. et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Perinat. Epidemiol*. 2018; 32(3): 258–67. DOI: 10.1111/ppe.12444
 12. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2013; 92(5): 32–9. [Degtyareva E.A., Ovsyannikov D.Yu., Zaytseva N.O., Shokin A.A. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in children with bronchopulmonary dysplasia: risk factors, diagnosis, treatment and prevention options. *Pediatriya — Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2013; 92(5): 32–9. (in Russian)].
 13. Vayaltrikkovil S., Vorhies E., Stritzke A., Bashir R.A. et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol*. 2019; 54(2): 171–8. DOI: 10.1002/ppul.24211. Epub. 2018 Dec.
 14. Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И., Бойцова Е.В. и др. Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(2): 94–9. [Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obratsova G.I., Boytsova E.V. et al. Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67(2): 94–9. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-94-99
 15. Arjaans S., Haarman M.G., Roofthoof M.T.R., Fries M.W.F. et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106(1): 45–50. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318531. Epub. 2020 Jun. 22.
 16. Goss K. Long-term pulmonary vascular consequences of perinatal insults. *J. Physiol*. 2019; 597(4): 1175–84. DOI: 10.1113/JP275859. Epub 2018 Aug. 24.
 17. Levy P.T., Levin J., Leeman K.T., Mullen M.P. et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2022; 27(4): 101351. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101351
 18. Lince-Varela R., Restrepo D., Lince M., Muñoz D. et al. Complicaciones relacionadas con el cateterismo cardiaco pediátrico y cardiopatías congénitas. *Arch. Cardiol. Mex*. 2021; 91(4): 422–30. DOI: 10.24875/ACM.200003191
 19. O'Byrne M.L., Kennedy K.F., Kanter J.P., Berger J.T. et al. Risk factors for major early adverse events related to cardiac catheterization in children and young adults with pulmonary hypertension: An analysis of data from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) Registry. *J. Am. Heart Assoc*. 2018; 7(5): e008142. DOI: 10.1161/JAHA.117.008142
 20. O'Byrne M.L., Glatz A.C., Hanna B.D., Shinohara R.T. et al. Predictors of catastrophic adverse outcomes in children with pulmonary hypertension undergoing cardiac catheterization: a multi-institutional analysis from the pediatric health information systems database. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 66(11): 1261–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.032
 21. Алтун Г., Дансеа А., Ренауд К., Перреаулт Т. и др. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; 1(15): 24–38. [Altun G., Dancea A., Renaud K., Perreault T. et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. A review of the literature. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017; 1(15): 24–38. (in Russian)].
 22. Неклюдова Г.В. Эхокардиография при легочной гипертензии. В кн.: Авдеев С.Н., ред. Легочная гипертензия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 115–41. [Neklyudova G.V. Echocardiography in pulmonary hypertension. In: Avdeev S.N., ed. *Pulmonary hypertension*. М.; 2019: 115–41. (in Russian)].
 23. Mourani P.M., Sontag M.K., Younoszai A., Ivy D.D. et al. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 317–25. DOI: 10.1542/peds.2007-1583
 24. O'Leary J.M., Assad T.R., Xu M., Farber-Eger E. et al. Lack of a tricuspid regurgitation Doppler signal and pulmonary hypertension by invasive measurement. *J. Am. Heart Assoc*. 2018; 7(13): e009362. DOI: 10.1161/JAHA.118.009362
 25. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2009; 30(20): 2493–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297
 26. Abman S.H. Approach to the Child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Adv. Pulm. Hypertens*. 2011; 10(2): 98–103. DOI: 10.21693/1933-088X-10.2.98
 27. Coleman R.D., Chartan C.A., Mourani P.M. Intensive care management of right ventricular failure and pulmonary hypertension crises. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56(3): 636–48. DOI: 10.1002/ppul.24776
 28. Mahgoub L., Kaddoura T., Kameny A.R., Ortego P.L. et al. Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort. *Pediatr. Pulmonol*. 2017; 52(8): 1063–70. DOI: 10.1002/ppul.23679
 29. Länger F., Werlein C., Soudah B., Schwerk N. et al. Interstitial lung disease in infancy and early childhood. *Pathologie*. 2021; 42(1): 25–34. DOI: 10.1007/s00292-020-00884-8

30. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G., Gambin T. et al. *Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(9): 1093–101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR
31. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E., Cox D.W. et al. *A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease*. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(2): 121–9. DOI: 10.1007/s00431-018-3301-0. Epub. 2018 Dec. 13.
32. Овсянников Д.Ю., Котлукова Н.П., Тележникова Н.Д., Трунина И.И. и др. *Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филamina А: трудный путь к диагнозу (два клинических наблюдения)*. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(1): 202–8. [Ovsyannikov D.Yu., Kotlukova N.P., Telezhnikova N.D., Trunina I.I. et al. *Diseases associated with mutations in the filamin A gene: the difficult path to diagnosis (two clinical cases)*. *Pediatriya — Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2022; 101(1): 202–8. (in Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-202-208
33. Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R., Finer N.N. et al. *Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia*. *J. Pediatr.* 1997; 130(3): 417–22. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70203-8
34. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEP, ESPR and ISHLT. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; 38(9): 879–901. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022
35. Malloy K.W., Austin E.D. *Pulmonary hypertension in the child with bronchopulmonary dysplasia*. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(11): 3546–56. DOI: 10.1002/ppul.25602
36. Hilgendorff A., Apitz C., Bonnet D., Hansmann G. *Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant*. *The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK*. *Heart.* 2016; 102 (suppl. 2): ii49–56. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308591
37. Gibbs K., Jensen E.A., Alexiou S., Munson D. et al. *Ventilation strategies in severe bronchopulmonary dysplasia*. *NeoReviews*. 2020; 21(4): e226–37. DOI: 10.1542/neo.21-4-e226
38. Wu K.Y., Jensen E.A., White A.M., Wang Y. et al. *Characterization of disease phenotype in very preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(11): 1398–406. DOI: 10.1164/rccm.201907-13420C
39. Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. и др. *Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(2): 101–24. [Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V., Schmaltz A.A. et al. *Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018; 17(2): 101–24. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728880020182101124
40. Mourani P.M., Sontag M.K., Ivy D.D., Abman S.H. *Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease*. *J. Pediatr.* 2009; 154(3): 379–84, 384.e1–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.09.021. Epub. 2008 Oct. 31.
41. Ferdman D.J., Rosenzweig E.B., Zuckerman W.A., Krishnan U. *Subcutaneous treprostinil for pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy*. *Pediatrics*. 2014; 134(1): e274–8. DOI: 10.1542/peds.2013-2330
42. Hansen T.P., Noel-MacDonnell J., Kuckelman S., Norberg M. et al. *A multidisciplinary chronic lung disease team in a neonatal intensive care unit is associated with increased survival to discharge of infants with tracheostomy*. *J. Perinatol.* 2021; 41(8): 1963–71. DOI: 10.1038/s41372-021-00974-2
43. Mourani P.M., Mandell E.W., Meier M., Younoszai A. *Early pulmonary vascular disease in preterm infants is associated with late respiratory outcomes in childhood*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199(8): 1020–27. DOI: 10.1164/rccm.201803-04280C
44. Choi E.K., Shin S.H., Kim E.-K., Kim H.-S. *Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18–24 months of corrected age*. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 26. DOI: 10.1186/s12887-019-1400-3

Поступила / Received: 16.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.09.2022

Об авторах / About the authors

Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5249-5760. <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: movsyannikov@yahoo.com

Дегтярёва Елена Александровна / Degtyareva, E.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3606-5570. <https://orcid.org/0000-0002-3219-2145>. E-mail: dgp48@yandex.ru

Мирошниченко Владимир Петрович / Miroshnichenko, V.P. — врач — детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интенсивной кардиологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 4715-3522. <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777>. E-mail: vladi.miroshnichenko@gmail.com

Стрельникова Валерия Алексеевна / Strellnikova, V.A. — аспирант кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>. E-mail: doc.strelnikova@mail.ru

Абрамян Михаил Арамович / Abramyan, M.A. — д. м. н., профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; руководитель кардиохирургической службы ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4299-1032. <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>. E-mail: mabramyan@morozdgbk.ru



Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз

В.П. Зыков¹, Ф.А. Мурачуева², Н.В. Чебаненко^{1,3}✉, Р.М. Алиева⁴, Е.И. Володяева⁵

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГКУ РД «Республиканский центр охраны нервно-психического здоровья детей и подростков»; Россия, г. Махачкала

³ ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

⁴ ООО «Нейромед»; Россия, г. Махачкала

⁵ ГБУ Центр реабилитации инвалидов «Царицыно» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных научных исследований клинической синдромологии, генетических факторов эпилепсии и церебрального паралича (ЦП), терапевтической тактики и исходов.

Основные положения. Возникновению ЦП способствуют множественные генетические факторы. При ЦП с риском развития эпилепсии связаны низкая масса тела при рождении, неонатальные судороги, эпилептические приступы в течение первого года жизни, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии, тяжесть ЦП и наличие изменений при нейровизуализации. У детей с ЦП могут наблюдаться синдромы Отахара, Веста, Леннокса — Гасто, фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептическими паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД). Подбор антиэпилептических препаратов у пациентов с эпилепсией и ЦП определяется эпилептическим синдромом, когнитивными, моторными проявлениями и побочными эффектами препарата. Большинство срывов ремиссии происходит в течение первого года после отмены терапии. Срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии.

Заключение. Большое значение для оптимизации ведения пациентов с ЦП и эпилепсией могут иметь видео-ЭЭГ-мониторинг и спектральный анализ биоэлектрической активности головного мозга. Кроме того, актуальным остается поиск ЭЭГ-критериев отмены антиэпилептических препаратов у пациентов с сочетанием ЦП и эпилепсии, а также предикторов срыва ремиссии.

Ключевые слова: церебральный паралич, эпилепсия, клиническая синдромология, генетические факторы, прогноз.

Вклад авторов: Зыков В.П. — разработка концепции обзора, утверждение рукописи для публикации; Мурачуева Ф.А. — написание текста статьи; Чебаненко Н.В. — редактирование, проверка критически важного содержания; Алиева Р.М. — обработка, анализ и интерпретация данных; Володяева Е.И. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зыков В.П., Мурачуева Ф.А., Чебаненко Н.В., Алиева Р.М., Володяева Е.И. Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 20–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27



Epilepsy and Cerebral Palsy: Clinical Syndromology, Outcomes and Prognosis

V.P. Zikov¹, F.A. Murachueva², N.V. Chebanenko^{1,3}✉, R.M. Alieva⁴, E.I. Volodyaeva⁵

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 BARRIKADNAYA STR., BUILD. 1, MOSCOW, RUSSIAN FEDERATION 125993

² Republican Center for the Protection of Neuropsychiatric Health of Children and Adolescents; 34b ave. Imam Shamil, Makhachkala, Russian Federation 367026

³ LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

⁴ LLC Neuromed; 52b Salavatova Str., Makhachkala, Russian Federation 367000

⁵ State Budgetary Institution Rehabilitation Center for the Disabled “Tsaritsyno” of the Department of Labor and Social Protection of the Population of Moscow. 6 3rd Radial Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 115569

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyze modern scientific research on clinical syndromology, genetic factors of epilepsy and cerebral palsy (CP), therapeutic tactics and outcomes.

Key points. Multiple genetic factors contribute to the emergence of CP. With CP, low birth weight, neonatal seizures, epileptic seizures during the first year of life, a burdened family history of epilepsy, the severity of CP and the presence of changes in neuroimaging are associated with the risk of developing epilepsy. Children with CP may have Otahar, West, Lennox — Gastaut, syndromes-focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges in EEG — FECSB-BEDC. The selection of antiepileptic drugs in patients with epilepsy and CP is determined by the epileptic syndrome, cognitive, motor manifestations and side effects of the drug. Most of the failures

✉ Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — E-mail: nataqwe@yandex.ru

of remission occur within the first year after discontinuation of therapy. Failure of remission is associated with a greater likelihood of subsequent development of pharmacoresistant epilepsy.

Conclusion. Video EEG monitoring and spectral analysis of bioelectric activity of the brain can be of great importance for optimizing the management of patients with CP and epilepsy. In addition, the search for EEG criteria for the withdrawal of antiepileptic drugs in patients with a combination of CP and epilepsy, as well as predictors of failure of remission, remains relevant.

Keywords: cerebral palsy, epilepsy, clinical syndromology, genetic factors, prognosis.

Contributions: Zykov, V.P. — review concept, approval of the manuscript for publication; Murachueva, F.A. — text of the article; Chebanenko, N.V. — editing, review of critically important material; Alieva, R.M. — data analysis and interpretation; Volodyaeva, E.I. — review of thematic publications.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Zykov V.P., Murachueva F.A., Chebanenko N.V., Alieva R.M., Volodyaeva E.I. Epilepsy and Cerebral Palsy: Clinical Syndromology, Outcomes and Prognosis. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 20–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27

Эпилепсия является важнейшей проблемой пациентов с церебральным параличом (ЦП) [1]. По данным разных авторов, эпилепсия встречается у 15–90% больных ЦП [2–4]. Цель настоящего обзора: провести анализ современных научных исследований клинической синдромологии, генетических факторов эпилепсии и ЦП, терапевтической тактики и исходов.

Несколько линий доказательств подтверждают теорию о том, что возникновению ЦП способствуют множественные генетические факторы. К фенотипу ЦП приводят мутации в нескольких генах, кроме того, несколько мутаций одного гена были идентифицированы в родословных с идиопатическим ЦП [5]. Распространенность врожденных аномалий у лиц с ЦП (11–32%) значительно выше, чем в общей популяции (2–3%). В исследованиях, основанных на регистрах, сообщается о значительно более высоком уровне конкордантности ЦП у монозиготных близнецов, чем у пар дизиготных близнецов ($p = 0,0026$), а также отмечен более высокий, примерно в 2,5 раза, риск ЦП в кровнородственных семьях [6].

Несмотря на то что роль генетических факторов в идиопатических эпилепсиях предполагалась в течение длительного времени, их участие было четко продемонстрировано и при структурных, и при вероятно структурных эпилепсиях [7]. В настоящее время известно, что почти 40% этиологии эпилепсии связаны с генетическими факторами [8]. Однако только около 1% эпилепсий имеют менделевский тип наследования. Интересно, что оценочный риск эпилепсии для потомков и братьев и сестер больных эпилепсией составляет всего 2–5% [7].

Предикторы развития эпилепсии у детей с ЦП изучались в ряде исследований. По данным Y.H. Abdel Maksoud и соавт. (2021), при ЦП с риском возникновения эпилепсии связаны низкая масса тела при рождении, неонатальные судороги, эпилептические приступы в течении первого года жизни, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии, тяжесть ЦП и наличие изменений на КТ [9].

По данным другого исследования, значимыми предикторами развития эпилепсии у детей с ЦП являются неонатальные судороги, наличие хотя бы одного структурного изменения при нейровизуализации, рождение в срок на фоне низкого балла по шкале Апгар на 5-й минуте жизни [4].

В работе E. Karatoprak и соавт. (2019) показано, что важные и независимые предикторы возникновения эпилепсии у детей с ЦП — неонатальные судороги, семейный анамнез эпилепсии и задержка умственного развития. При этом наличие неонатальных судорог увеличивает риск эпилепсии в 8 раз, отягощенный семейный анамнез — в 5,5 раза, задержка умственного развития — в 4 раза [10].

Высокая частота эпилепсии у пациентов с неонатальными судорогами выявлена также при анализе результа-

тов 22 исследований: у больных с неонатальными судорогами ЦП развивается в 12–84,6%, эпилепсия — в 11,3–38,9% случаев [11].

В исследовании F. Hanci и соавт. (2020) показано, что риск эпилепсии при ЦП увеличивается при тяжелой двигательной недостаточности, нарушениях развития речи и слуха, а также при наступлении первого приступа в неонатальный период [12].

Риск эпилептических приступов выше у детей с ЦП при наличии коморбидных психических заболеваний, в частности расстройств аутистического спектра. Риск развития эпилепсии также выше у больных с микроцефалией, квадриплегической формой ЦП, при наличии фокальной и генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ [12].

По данным обследования 181 ребенка с ЦП, установлено, что факторами риска эпилепсии при ЦП являются неонатальные судороги, АГ у матери и родоразрешение путем кесарева сечения [13]. E. Karatoprak и соавт. (2019) определяют следующие факторы риска развития эпилепсии при ЦП: семейный анамнез эпилепсии, неонатальные судороги (особенно в первые 72 часа после рождения), квадриплегический тип ЦП, тяжелые нарушения моторной функции, задержка умственного развития средней и тяжелой степени [10].

При анализе клинической синдромологии ЦП и эпилепсии установлены формы ЦП, при которых наиболее часто развивается эпилепсия: при спастической тетраплегии (71%), смешанной форме (54%), дискинетической форме (33%), спастической гемиплегии (32%), спастической диплегии (21%) [10]. Сходные данные получены M. Sadowska и соавт. (2020): наиболее часто эпилепсия выявлялась при спастической тетраплегии (65,6%), реже — при других формах ЦП. В исследовании M. Sadowska и соавт. показано, что чаще всего эпилепсия диагностируется при атонико-диплегической, дистонической, тетраплегической и гемиплегической формах ЦП. Эпилептические приступы наиболее часто встречаются при спастической гемиплегии, несколько реже — при квадриплегии и диплегии [10, 13]. При этом генерализованные приступы чаще наблюдаются при спастической квадриплегии и диплегии, а парциальные приступы — при гемиплегии.

По данным M. Sadowska и соавт., эпилепсия наиболее часто встречается при тетраплегии (75%), атаксической (83%) и смешанной (80%) формах ЦП, реже — при гемиплегии (38%) и диплегии (32%) [13]. В исследовании, проведенном Y. Tsubouchi и соавт., выявлено, что чаще всего у детей с ЦП и эпилепсией выявляется спастическая квадриплегия, реже — смешанная, гемиплегическая и диплегическая формы [14].

Наличие эпилепсии у больных ЦП в значительной степени зависит от этиологии заболевания [14]. Так, у детей с диффузными кортикальными мальформациями эпилепсия встречается в 50–94% случаев [15], у детей с ЦП вследствие

перенесенного ишемического инсульта — в 50% случаев, у детей с поражением белого вещества — в 26–43% случаев [10]. Анализ этиологии ЦП у детей при наличии эпилепсии показал, что чаще эпилепсия развивается при недоношенности в анамнезе (22%) и внутричерепных кровоизлияниях (21%), немаловажными факторами являлись церебральная ишемия инфарктов мозга (15%), гипоксическая ишемическая энцефалопатия (15%), реже выявлялись церебральные мальформации (10%), инфекционные поражения (9%) и черепно-мозговые травмы (8%) [5, 13].

На первом году жизни эпилепсия манифестирует у 47–78,6% детей с ЦП и только у 4–10% детей без ЦП [4]. По данным P. Ravone и соавт., эпилепсия дебютирует на первом году жизни у 69,7% пациентов с ЦП [2]. По результатам другой работы, манифестация эпилепсии на первом году жизни отмечается в 47% случаев [3, 4].

В крупном исследовании K.L. Chiang и соавт. (2019) обнаружено, что средний возраст дебюта эпилепсии при ЦП составляет 18 месяцев, при этом в 60,95% случаев первый приступ развивается на первом году жизни [3]. При спастической тетраплегии дебют эпилепсии на первом году жизни наблюдается у 68% больных, при этом средний возраст начала эпилепсии при спастической тетраплегии статистически значимо меньше, чем при спастической диплегии и гемиплегии.

Медиана возраста дебюта эпилепсии у детей с ЦП составляет 2 года, при этом установлена корреляция возраста развития первого приступа со степенью выраженности двигательных нарушений. Необходимо отметить, что, по данным работы [14], возраст манифестации эпилепсии не был связан с предполагаемой этиологией, формой заболевания, нейровизуализационными изменениями и рядом других проанализированных признаков.

Эпилептические приступы у детей с ЦП достаточно разнообразны. Нередко у них могут возникать эпилептические синдромы, такие как синдром Отахара, синдром Веста (СВ), синдром Леннокса — Гасто (СЛГ) или фокальной эпилепсии детского возраста со структурными изменениями — синдром ФЭДСИМ-ДЭПД.

Синдром Отахара является самой ранней из возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий. Основными причинами развития данного синдрома становятся структурные поражения головного мозга. В большинстве случаев наблюдаются морфологические признаки гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатии. В отдельных случаях причиной развития может стать фокальная кортикальная дисплазия.

Синдром клинически характеризуется ранним началом судорог, проявляющихся в 30% случаев в течение первых 10 дней жизни, серийными тоническими спазмами, нередко сочетающимися с фокальными приступами.

Наиболее характерным ЭЭГ-признаком синдрома Отахара является паттерн «вспышка — подавление», возникающий постоянно или периодически в состоянии сна и бодрствования. Этот паттерн характеризуется высоковольтными разрядами, сменяющимися практически плоскими фазами угнетения активности. Разряды состоят из нерегулярных высокоамплитудных медленных волн до 150–350 мкВ, перемежающихся со спайками и колеблющихся от 1 до 3 секунд по продолжительности. Длительность фазы угнетения — около 3–4 секунд. Интервалы, подсчитанные от начала одного разряда до начала другого, составляют 5–10 секунд. Прогноз неблагоприятный, с выраженной задержкой умственного развития, резистентностью к медикаментозному лечению и кетогенной диете. Часто наблюдается переход в СВ [16].

СВ характеризуется триадой симптомов: эпилептические спазмы, изменения на ЭЭГ в виде гипсаритмии и задержка психомоторного развития [17]. СВ дебютирует на первом году жизни, как правило, отмечается у пациентов со спастической тетраплегией [18]. Причины возникновения эпилептических спазмов могут иметь пренатальное, перинатальное и постнатальное происхождение. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия считается одной из наиболее частых причин СВ [18].

Семиотика приступов зависит от того, какая группа мышц преимущественно вовлечена в процесс — флексорная или экстензорная, а также бывают смешанные флексорно-экстензорные варианты [19]. Спазмы имеют тенденцию возникать чаще сразу после пробуждения или при засыпании. Для них характерна серийность, интервал между последовательными спазмами составляет менее 1 минуты. Частота спазмов варьирует от единичных до нескольких сотен в день. Особое значение имеет симметричность спазмов, поскольку асимметричность может свидетельствовать о фокально-кортикальном поражении [19, 20].

СЛГ — эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, диффузной медленной (2,5 Гц и менее) активностью «острая — медленная волна» в межприступном периоде на ЭЭГ, пробегами быстрой активности с частотой 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами, и резистентностью к терапии.

СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Причинами СЛГ могут быть нарушения кортикального развития (нередко — фокальные кортикальные дисплазии), перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, нейрокожные синдромы, пороки развития, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы.

Структурный вариант встречается приблизительно в 70–80% случаев [21]. При структурной форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. В 20–40% случаев СЛГ трансформируется из СВ. Развитию СЛГ с частотой до 60% предшествуют инфантильные спазмы, чаще при структурном варианте СЛГ [21].

При СЛГ встречаются различные виды приступов: атипичные абсансы, аксиальные тонические и атонические. Наличие тонических приступов во сне — постоянный признак. Могут наблюдаться и другие типы приступов: миоклонические, генерализованные тонико-клонические, фокальные. На ЭЭГ — диффузные медленные пик-волновые комплексы и разряды быстрых ритмов с частотой 10–12 Гц во сне.

Дополнительные факторы неблагоприятного прогноза при СЛГ включают предшествующий СВ, ранний возраст дебюта, структурную форму СЛГ, нарушения при нейровизуализации, высокую частоту приступов или эпилептический статус и фокальные/мультифокальные нарушения, по данным ЭЭГ [21, 22].

Благоприятное течение эпилепсии имеют дети с ЦП и фокальной эпилепсией детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) [23]. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) — особый электроэнцефалографический паттерн, характеризующийся мигрирующими спайками в центрально-височных областях [24]. Основные критерии ФЭДСИМ-ДЭПД: дебют эпилептических приступов в детском

возрасте, наличие фокальных и/или вторично-генерализованных приступов, ДЭПД на ЭЭГ; структурные изменения в головном мозге перинатального генеза при нейровизуализации, полное купирование эпилептических приступов при достижении взрослого возраста [23].

Некоторые авторы показали, что, по результатам рутинной ЭЭГ, ЦП при отсутствии эпилепсии ассоциирован с ДЭПД более чем в 20% случаев. При анализе ЭЭГ-мониторингов с включением сна определили, что у детей с ЦП без эпилептических приступов морфологические критерии ДЭПД выявлены в 48% случаев. Из всех детей с ДЭПД без эпилептических приступов 3% страдают ЦП. Но у детей с ЦП без эпилептических приступов частота встречаемости ДЭПД в 10 раз превышает популяционные данные. Однако выявление ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов не является маркером эпилепсии [24].

В нескольких исследованиях проводился анализ клинической семиологии эпилептических приступов у детей с ЦП. При анализе категорий эпилептических приступов у детей с эпилепсией и ЦП ($n = 32$) показано, что чаще всего выявляются парциальные эпилептические приступы (37,5%); генерализованные приступы обнаружены у 9 (28,1%), инфантильные спазмы — у 3 (9,4%) детей, СЛГ — в одном случае. Необходимо отметить высокую частоту при ЦП полиморфных приступов ($n = 7$, 21,9%), которая статистически значимо больше частоты полиморфных приступов у детей с эпилепсией без ЦП. Генерализованные приступы у детей с ЦП встречаются реже, чем у больных эпилепсией [13].

При обследовании 120 детей с ЦП и эпилепсией у 45 из них выявили один тип приступов (28 случаев — парциальные приступы, 17 случаев — генерализованные), у 62 — несколько типов приступов; 16 пациентов соответствовали диагностическим критериям СВ, 7 больных — СЛГ, у 5 детей была эпилепсия с миоклоническими-астатическими приступами [25].

У детей с ЦП отмечена достаточно высокая частота генерализованных приступов по сравнению с таковой у детей с эпилепсией без ЦП. Показано, что в структуре эпилептических приступов у детей с ЦП преобладают генерализованные приступы, реже встречаются парциальные приступы, инфантильные спазмы, миоклонические приступы [14]. Преобладание при ЦП генерализованных приступов (53%) показано также в исследовании I. Tokatly Latzer и соавт. (2020), парциальные приступы определены в 29% случаев, комбинированные (генерализованные и парциальные) — в 18% случаев [26]. Выявлено, что у детей с ЦП преобладают лобные и височные формы эпилепсии, реже встречаются затылочная эпилепсия, комбинированная и неуточненная формы заболевания [27].

Для детей с ЦП и эпилепсией характерна более высокая частота развития эпилептического статуса, чем у детей с эпилепсией без ЦП [14, 26].

ЭЭГ является ключевым методом инструментального подтверждения эпилептического генеза приступов [15]. В дополнение к традиционному визуальному анализу могут применяться различные методы математических обработок ЭЭГ-сигнала. Спектральный анализ, основанный на быстром преобразовании Фурье, зарекомендовал себя как надежный метод количественной оценки функционального состояния головного мозга. Спектральные показатели успешно применяются для улучшения диагностики эпилепсии, составления прогноза течения этого заболевания и определения эффективности терапии [28].

Расчет спектральной мощности позволяет количественно объективизировать выраженность патологической цере-

бральной активности и исследовать особенности ее пространственного распределения [29].

Несмотря на то что наличие эпилептиформной активности, по данным ЭЭГ, не является обязательным критерием постановки диагноза эпилепсии, согласно определению International League Against Epilepsy (ILAE), именно ЭЭГ позволяет определить тип приступов и эпилептического синдрома, количественно оценить частоту приступов, иктальной и интериктальной активности, а при использовании видео-ЭЭГ-мониторинга — проводить дифференциальную диагностику эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных состояний [15].

Последнее крайне важно для пациентов с ЦП, поскольку у них могут встречаться неэпилептические пароксизмальные моторные симптомы. Кроме того, видео-ЭЭГ используется для локализации эпилептогенной зоны при предхирургическом обследовании пациентов с фокальными структурными приступами, которые часто наблюдаются у лиц с ЦП [14, 25, 30].

Согласно современным рекомендациям, для диагностики эпилепсии используется длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, поскольку вероятность регистрации пароксизмальных событий возрастает с увеличением длительности мониторинга. Так, по данным исследований, в первые сутки мониторинга зафиксированы только 15% из всех зарегистрированных приступов [31], по другим данным, их доля может быть больше (около 50%), в то время как к пятым суткам клинические события регистрируются уже у 98% пациентов [32]. Чувствительность и специфичность долговременного мониторинга (длительностью более суток) для диагностики эпилепсии составляют 95 и 99,6% соответственно [33, 34], в то время как для 4-часового мониторинга чувствительность в отношении детекции эпилептических приступов — всего 69,3%, а для 1-часового — 49,3% [34]. В связи с этим оптимальная длительность мониторинга для детекции приступов составляет 3–5 суток [35, 36].

При проведении ЭЭГ у детей с эпилепсией и ЦП изменения выявляются в 92,7% случаев, чаще всего в виде генерализованной медленноволновой эпилептиформной активности (острые волны, спайки, комплексы «спайк — медленная волна»), в более редких случаях — в виде гипсаритмии [9].

По данным другой работы, изменения на ЭЭГ есть у 70,5% детей с ЦП и эпилепсией [26]. При обследовании 118 детей с ЦП и эпилепсией изменения на ЭЭГ обнаружили в 78% случаев, чаще всего в виде фокальной (36%) или генерализованной (29%) эпилептиформной активности; реже — в виде мультифокальной активности (9%). У 4% детей выявлена гипсаритмия [37, 38]. Необходимо отметить, что в 34% случаев была определена медленноволновая активность на интериктальной ЭЭГ [26].

Эпилепсия развивается у 9,7% детей старше 2 лет с ДЦП и эпилептиформной активностью на ЭЭГ [24].

ТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Терапия эпилепсии у детей с ЦП остается значительной медицинской проблемой. Выбор противоэпилептического препарата у детей с эпилепсией и ЦП является сложной задачей, при решении которой необходимо учитывать не только эффективность препарата в отношении эпилепсии, но и влияние на коморбидные заболевания, а также социальную адаптацию.

Подбор антиэпилептических препаратов (АЭП) у пациентов с эпилепсией и ЦП определяется как типом эпилептических приступов, так и особенностями когнитивных и моторных

проявлений ЦП и побочными эффектами препарата. Согласно методическим рекомендациям, в качестве терапии первой линии рассматриваются препараты вальпроевой кислоты у мальчиков и ламотриджин у девочек, а в качестве второй линии — леветирацетам, зонисамид, перампанел, топирамат и клоназепам [4, 27]. При этом леветирацетам относится к одним из наиболее хорошо переносимых АЭП и характеризуется достаточно низкой частотой отмены [39]. Кроме того, по данным описаний отдельных клинических случаев, его прием может быть безопасен даже в дозах, превышающих максимальную рекомендованную [40]. В России леветирацетам разрешен в качестве монотерапии с 16 лет.

Поскольку эпилепсия у пациентов с ЦП часто дебютирует в раннем возрасте и им требуется назначение АЭП, важным аспектом является минимизация риска влияния терапии на развитие нервной системы. Относительно безопасным в этом отношении препарат — леветирацетам, в то время как прием фенобарбитала статистически значимо ухудшал моторные и когнитивные показатели [41].

Необходимо отметить, что у детей с ЦП эффективность фармакотерапии ниже, чем при изолированной эпилепсии [4, 26]. В целом ряде исследований показано, что эпилепсия при ЦП в целом характеризуется высокой частотой фармакорезистентности, в том числе при применении препаратов первого выбора (карбамазепина и вальпроевой кислоты) [42].

Частота контроля над эпилептическими приступами, по данным проведенных исследований, варьирует в широких пределах, что может быть связано с методологическими особенностями, характеристиками обследованной когорты пациентов, временем проведения исследования. Расхождения также могут касаться определения фармакорезистентности. Согласно определению ILAE, фармакорезистентность констатируется «при сохранении эпилептических приступов, несмотря на полноценные попытки применения двух и более переносимых и корректно подобранных схем приема противосудорожных препаратов» [35]. В некоторых случаях эффективность лечения оценивается на основании отсутствия рецидивов приступов в течение 1 года, 2 лет, 3 лет или без уточнения срока наблюдения [26].

При анализе данных 72 больных достижение ремиссии показано у 47% пациентов с эпилепсией и ЦП, средний возраст достижения ремиссии — 11 лет, а средняя продолжительность времени от первого приступа до достижения ремиссии — 7 лет 6 месяцев (от 2 до 23 лет). Несколько бóльшая частота достижения ремиссии выявлена при анализе данных только пациентов старше 10 лет (64%). При этом не обнаружены различия в возрасте наступления ремиссии в зависимости этиологии ЦП, формы заболевания, выраженности двигательных нарушений, изменений при нейровизуализации и ЭЭГ [14].

В целом полученные данные свидетельствуют о повышении частоты ремиссии по мере увеличения возраста пациентов, что соответствует общим тенденциям эпидемиологии эпилепсии у детей. Снижение частоты приступов с возрастом, наиболее вероятно, связано с уменьшением рецепторов глутамата и увеличением рецепторов γ -аминомасляной кислоты [43].

Большое значение может иметь обнаружение у детей с ЦП факторов, связанных с наступлением ремиссии эпилептических приступов. Установлено, что для прогноза течения эпилепсии при ЦП и определения вероятности достижения ремиссии необходимо принимать во внимание различные факторы, среди которых следует отметить форму заболе-

вания, выраженность двигательных нарушений, наличие умственной отсталости, особенности изменений при нейровизуализации и другие. Частота наступления ремиссии зависит от формы ЦП: она выше при атетоидной, смешанной форме, а также при спастической диплегии, в то время как относительно низкая частота достижения ремиссии отмечается при спастической диплегии и квадриплегии.

Другим важным фактором, влияющим на частоту достижения ремиссии эпилептических приступов, является выраженность двигательных нарушений. Кроме того, частота достижения ремиссии ассоциируется с выраженностью интеллектуальных нарушений, при этом наиболее часто ремиссия достигается у пациентов с умственной отсталостью легкой и средней степени выраженности, в то время как при тяжелой и глубокой умственной отсталости — реже.

Необходимо отметить, что частота достижения ремиссии не связана с возрастом первого приступа, типом приступов, наличием в анамнезе эпилептического статуса [14].

Определенное прогностическое значение в отношении вероятности достижения ремиссии могут иметь также результаты нейровизуализации. МРТ является основным инструментальным методом визуализации головного мозга при эпилепсии у детей, поскольку она обладает высоким разрешением, универсальностью применения и не сопряжена с лучевой нагрузкой.

Проведение МРТ головного мозга не только позволяет уточнить этиологию и локализацию патологического процесса, но и дает определенную прогностическую информацию, в том числе в отношении риска развития медикаментозной рефрактерности и когнитивных нарушений [36]. Достижение ремиссии описано во всех случаях при типичных изменениях на МРТ (5 случаев из 5); при диффузной/мультифокальной патологии ремиссия была достигнута в 21 случае из 41; при очаговой патологии — в 5 случаях из 18, при пороках развития — ни в одном случае (5 наблюдений) [14, 30].

При анализе временной эволюции контроля над приступами с использованием метода Каплана — Майера показано, что доля пациентов с активной эпилепсией (не достигших ремиссии) была высокой среди больных с квадриплегией и спастической гемиплегией ($p < 0,001$), среди лиц с нормальным интеллектом и глубокой умственной отсталостью ($p = 0,016$), а также среди больных с пороками развития и очаговыми изменениями, по данным нейровизуализации ($p = 0,012$).

При проведении парных тестов показано, что статистически значимые различия в частоте активной эпилепсии наблюдаются при сравнении спастической квадриплегии и смешанной формы ЦП ($p < 0,001$), спастической квадриплегии и атетоидного типа ЦП ($p = 0,019$), пациентов с легкой и выраженной ($p = 0,034$) и умеренной и глубокой ($p = 0,003$) умственной отсталостью, а также при сравнении больных с типичными находками и очаговыми изменениями ($p = 0,07$) и типичными находками и пороками развития, по данным нейровизуализации ($p = 0,033$).

При построении многомерной модели определены 4 фактора, связанные с недостижением ремиссии эпилепсии у пациентов с ЦП. К ним относятся спастическая квадриплегия, выраженные двигательные нарушения (пациент прикован к кровати), наличие умственной отсталости, очаговые изменения на ЭЭГ [14, 30].

До настоящего времени малоизученным является вопрос интегральных критериев оценки эффективности терапии у детей с эпилепсией и ЦП. Наблюдение за данной категорией пациентов может иметь большое значение с учетом

возможного развития побочных эффектов противоэпилептических препаратов. В связи с этим рекомендовано периодическое наблюдение за такими детьми для оценки эффективности контроля приступов, возможных побочных эффектов, влияния терапии на когнитивные функции и поведение, а также качества жизни [44].

Актуальная проблема лечения пациентов с эпилепсией — оценка предикторов срыва ремиссии, который является одним из факторов неблагоприятного прогноза [36, 45]. Особенно важным этот вопрос становится при наличии у пациентов коморбидных состояний, включая когнитивные нарушения при ЦП, которые могут отягощаться при повторном появлении эпилептических приступов.

Согласно данным проведенного недавно исследования, большинство срывов ремиссии у пациентов с эпилепсией и ЦП происходит в течение первого года после отмены терапии [25]. Однако на сегодняшний день проблема поиска предикторов срыва ремиссии отдельно в группе пациентов с эпилепсией и ЦП изучена мало. Что касается общих предикторов срыва ремиссии у больных с эпилепсией, можно выделить ятрогенные факторы, связанные с приемом АЭП (отмена на несколько дней, быстрая смена одного АЭП на другой и быстрая отмена АЭП у пациентов, получавших препарат в течение нескольких лет, а также смена производителя препарата), нарушения приверженности к терапии (пропуск приема препарата, депривация сна, употребление алкоголя, сильный стресс), а также интеркуррентные, в особенности инфекционные, заболевания.

Следует отметить, что срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии, в связи с чем проблема поиска его предикторов становится особенно актуальной [45].

ИСХОДЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

Одним из важнейших при ведении пациентов с ЦП и эпилепсией является вопрос о прекращении терапии АЭП. В одном из исследований показано, что терапия АЭП была успешно прекращена у 10 пациентов с ЦП из 34 больных, достигших ремиссии. Средний возраст прекращения противоэпилептической терапии в этой когорте пациентов составил 16 лет и 6 месяцев, средний промежуток времени от инициации до прекращения лечения — 11 лет и 6 месяцев [14]. При длительном наблюдении за детьми с ЦП (средняя продолжительность — 9,2 года) обнаружено, что в 75,3% случаев возможна отмена терапии АЭП в связи с отсутствием эпилептических приступов в течение последних 3 лет.

В то же время у 18 из 134 пациентов выявлены рецидивы эпилептических приступов после 3-летнего периода без приступа и отмены противоэпилептического лечения. Таким образом, частота рецидивов эпилепсии составила 13,4% [39].

При обсуждении критериев отмены АЭП необходимо принимать во внимание целый ряд факторов, включая возраст пациентов, особенности изменений на ЭЭГ и нейровизуализации. Так, при анализе результатов обследования 24 больных с ЦП и эпилепсией, у которых продолжалась терапия противоэпилептическими препаратами, у 16 пациентов выявлены эпилептиформные изменения на ЭЭГ. В некоторых случаях требуется 10 лет и более для достижения ремиссии, что может свидетельствовать о более медленном созревании тормозных механизмов при ЦП, чем при других патологиях. В связи с этим у детей с ЦП и эпилепсией может быть оправданным более длительный период наблюдения с повторным

проведением ЭЭГ, чем у больных идиопатическими детскими эпилепсиями [14, 39, 45].

С учетом высокой частоты фармакорезистентных форм эпилепсии у пациентов с ЦП важное место в их ведении занимают нефармакологические методы, включая кетогенную диету и хирургические вмешательства. Эффективность кетогенной диеты в отношении частоты эпилептических приступов в группе больных с ЦП изучена мало. С другой стороны, ее применение может быть оправдано у пациентов с ЦП и эпилепсией, поскольку в проведенном недавно исследовании показано ее положительное влияние на показатели когнитивного и поведенческого развития у пациентов с ЦП и эпилепсией, коррелирующее с редукцией эпилептиформной активности на ЭЭГ [46].

Хорошо изучен эффект кетогенной диеты при синдроме де Виво. Синдром дефицита транспортера GLUT-1 (синдром Де Виво) — редкое генетическое заболевание, связанное с недостатком транспортера глюкозы GLUT-1, проявляется эпилептическими приступами с дебютом до 3 лет, двигательными, когнитивными и речевыми нарушениями. При этом синдроме отмечают резистентность приступов к базовой антиэпилептической терапии.

С учетом патогенеза в качестве основного метода лечения предлагается кетогенная диета [47], на фоне которой наблюдается как купирование эпилептических приступов, так и улучшение двигательного, когнитивного и речевого развития [47].

Хирургические вмешательства при эпилепсии условно можно разделить на каузальные, когда удаляется эпилептогенная зона, и поддерживающие, включающие гемисферэктомию, каллозотомию, субпиальные глиальные насечки, резекцию полюса височной доли или удаление амигдалы и гиппокампа [4, 44]. Хирургические вмешательства являются методом выбора у пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией, если возможно удаление эпилептогенного субстрата, однако детальное обсуждение аспектов предхирургической подготовки и оперативных вмешательств выходит за рамки данной работы.

В отдельных группах пациентов могут рассматриваться инвазивные методы нейростимуляции, включая электростимуляцию блуждающего нерва, также известную как VNS-терапия (vagus nerve stimulation), и глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation), однако пока не проводились рандомизированные исследования их эффективности [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенных к настоящему времени исследованиях описаны множественные генетические факторы развития эпилепсии при церебральном параличе (ЦП). При ЦП с риском появления эпилепсии связаны неонатальные судороги, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии и наличие структурных изменений при нейровизуализации. Изучена синдромология эпилептических приступов при ЦП. Подбор антиэпилептических препаратов у пациентов с эпилепсией и ЦП определяется эпилептическим синдромом, когнитивными, моторными проявлениями и побочными эффектами препарата.

Большое значение для оптимизации диагностики эпилепсии у пациентов с ЦП могут иметь проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и спектральный анализ биоэлектрической активности головного мозга.

Значительной проблемой остается ведение больных с фармакорезистентными формами ЦП и эпилепсии, что связано с необходимостью применения немедикаментозных

методов лечения. До настоящего времени окончательно не изученным является вопрос о контроле эффективности терапии эпилепсии и периодичности проведения контрольных ЭЭГ у детей с ЦП. Кроме того, актуальным остается поиск ЭЭГ-критериев отмены антиэпилептических препара-

тов у больных с сочетанием ЦП и эпилепсии, а также предикторов срыва ремиссии. Большинство срывов ремиссии происходит в течение первого года после отмены терапии. Срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Эпилепсия у детей с детским церебральным параличом. *Детская и подростковая реабилитация*. 2019; 4(40): 15. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Child and Adolescent Rehabilitation*. 2019; 4(40): 15. (in Russian)]
2. Pavone P., Gulizia C., Le Pira A., Greco F. et al. Cerebral palsy and epilepsy in children: clinical perspectives on a common comorbidity. *Children (Basel)*. 2020; 8(1): 16. DOI: 10.3390/children8010016
3. Chiang K.-L., Kuo F.-C., Cheng C.-Y., Chang K.-P. Prevalence and demographic characteristics of comorbid epilepsy in children and adolescents with cerebral palsy: a nationwide population-based study. *Childs Nerv. Syst.* 2019; 35(1): 149–56. DOI: 10.1007/s00381-018-3920-9
4. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020; 16: 1505–18. DOI: 10.2147/NDT.S235165
5. Moreno-De-Luca A., Millan F., Pesacreta D.R., Elloumi H.Z. et al. Molecular diagnostic yield of exome sequencing in patients with cerebral palsy. *JAMA*. 2021; 325(5): 467–75. DOI: 10.1001/jama.2020.26148
6. Van Naarden Braun K., Doernberg N., Schieve L., Christensen D. et al. Birth prevalence of cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2016; 137(1): 1–9. DOI: 10.1542/peds.2015-2872
7. Peljto A.L., Barker-Cummings C., Vasoli V.M., Leibson C.L. et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain*. 2014; 137(pt3): 795–805. DOI: 10.1093/brain/awt368
8. Koko M., Motelow J.E., Stanley K.E., Bobbili D.R. et al. Association of ultra-rare coding variants with genetic generalized epilepsy: a case-control whole exome sequencing study. *Epilepsia*. 2022; 63(3): 723–35. DOI: 10.1111/epi.17166
9. Abdel Maksoud Y.H., Suliman H.A., Elsayed Abdulsamea S., Mohamed Kamal N. et al. Risk factors of intractable epilepsy in children with cerebral palsy. *Iran. J. Child Neurol.* 2021; 15(4): 75–87. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.31556
10. Karatoprak E., Sözen G., Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy. *Childs Nerv. Syst.* 2019; 35(7): 1181–7. DOI: 10.1007/s00381-019-04152-w
11. Pisani F., Prezioso G., Spagnoli C. Neonatal seizures in preterm infants: a systematic review of mortality risk and neurological outcomes from studies in the 2000's. *Seizure*. 2020; 75: 7–17. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.12.005
12. Hanci F., Türay S., Dilek M., Kabakus N. et al. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: a retrospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107357. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107357
13. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Evaluation of risk factors for epilepsy in pediatric patients with cerebral palsy. *Brain Sci.* 2020; 10(8): 481. DOI: 10.3390/brainsci10080481
14. Tsubouchi Y., Tanabe A., Saito Y., Noma H. et al. Long-term prognosis of epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2019; 61(9): 1067–73. DOI: 10.1111/dmcn.14188
15. Baumgartner C., Pirker S. Video-EEG. *Hand. Clin. Neurol.* 2019; 160: 171–83. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00011-4
16. Pavone P., Corsello G., Ruggieri M. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Italian J. Pediatr.* 2018; 44(1): 1–11. DOI: 10.1186/s13052-018-0491-z
17. Pavone P.A., Polizzi S.D. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol. Sci.* 2020; 41(12): 3547–62. DOI: 10.1007/s10072-020-04600-5
18. Gehlawat V.K., Arya H., Bhardwaj M., Vaswani N.D. et al. Clinical profile of children with West syndrome: a retrospective chart review. *J. Family Med. Prim. Care.* 2021; 10(1): 350–3. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1405_20
19. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; 9(4): 20–9. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Epileptic spasms. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014; 9(4): 20–9. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29
20. Fusco L., Serino D., Santarone M.E. Three different scenarios for epileptic spasms. *Epilepsy Behav.* 2020; 113: 107531. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107531
21. Ostendorf A.P., Ng Y.-T. Treatment-resistant Lennox — Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 1131–40. DOI: 10.2147/NDT.S115996
22. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox — Gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS drugs*. 2021; 35(1): 61–83. DOI: 10.1007/s40263-020-00784-8
23. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). *Российский журнал детской неврологии*. 2010; 5(1): 3–18. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges in EEG, FECSBC-BEDC (preliminary results). *Russian Journal of Child Neurology*. 2010; 5(1): 3–18. (in Russian)]
24. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г., Рублёва Ю.В. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(3): 52–62. [Mironov M.B., Chebanenko N.V., Bychenko V.G., Rubleva Yu.V. et al. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018; 10(3): 52–62. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077 8333.2018.10.3.052-062
25. Tantawi N.T., Abd Elmegid D.S., Atef E. Seizure outcome and epilepsy patterns in patients with cerebral palsy. *Seizure*. 2019; 65: 166–71. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.01.003
26. Tokatly Latzer I., Bluovich A., Sagi L. et al. Prediction of drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*. 2020; 35(3): 187–94. DOI: 10.1177/0883073819883157
27. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисаида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(10–2): 90–7. [Badalyan O.L., Trepilets V.M., Trepilets S.V. Clinical experience of using zonisamide in structural focal epilepsy in children with cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2018; 118(10–2): 90–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201811810290
28. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. М.: Медпресс-информ; 2017. 360 с. [Zenkov L.R. *Clinical electroencephalography with elements of epileptology*. М.: Medpress-inform; 2017. 360 p. (in Russian)]
29. Сивакова Н.А., Корсакова Е.А., Липатова Л.В. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(1): 6–13. [Sivakova N.A., Korsakova E.A., Lipatova L.V. Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018; 10(1): 6–13. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.006-013
30. Baumgartner C., Koren J.P., Britto-Arias M., Zoce L. et al. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Research*. 2019; 8: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.17714.1
31. Vázquez-Sánchez F., García-López B., Gómez-Menéndez A., Martín-Santidrián A. et al. Long-term V-EEG in epilepsy: chronological

- distribution of recorded events focused on the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures. *J. Clin. Med.* 2021; 10(10): 2080. DOI: 10.3390/jcm10102080
32. Sagi V., Shoup J., Chilukuri R., Steven Evans M. Latency to first event is shorter in psychogenic non-epileptic seizures than in epileptic seizures in an epilepsy monitoring unit. *Innov. Clin. Neurosci.* 2020; 17(7–9): 26–9.
 33. Cho Y.W., Motamedi G.K., Kim K.T. The clinical utility of non-invasive video-electroencephalographic monitoring has been diversifying. *Neurol. Sci.* 2019; 40(12): 2625–31. DOI: 10.1007/s10072-019-04022-y
 35. Nguyen-Michel V.H., Dinkelacker V., Solano O., Levy P.-P. et al. 4h versus 1h- nap-video-EEG monitoring in an Epileptology Unit. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127(9): 3135–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.008
 35. Abouelleil M., Deshpande N., Ali R. Emerging trends in neuromodulation for treatment of drug-resistant epilepsy. *Front. Pain Res. (Lausanne)*. 2022; 3: 839463. DOI: 10.3389/fpain.2022.839463
 36. Pillai S. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood. *Clinical and etiologic risk factors. Epilepsia.* 2016; 57(1): 7–11. DOI: 10.1111/epi.13253
 37. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(7): 99–106. [Belousova E.D., Zavadenko N.N., Kholin A.A., Sharkov A.A. New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy (2017). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117(7): 99–106. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20171177199-106
 38. Мухин К.Ю. Основные дефиниции в эпилептологии и классификация эпилептических приступов 2017 года. *Вестник эпилептологии.* 2019; 1: 3–10. [Mukhin K.Yu. Basic definitions in epileptology and classification of epileptic seizures in 2017. *Bulletin of Epileptology.* 2019; 1: 3–10. (in Russian)]
 39. Moavero R., Pisani L.R., Pisani F., Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018; 17(10): 1015–28. DOI: 10.1080/14740338.2018.1518427
 40. Kartal A. Can high-dose levetiracetam be safe? A case report of prolonged accidental high-dose levetiracetam administration and review of the literature. *Clin. Neuropharmacol.* 2017; 40(5): 217–18. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000229
 41. Qiao M.Y., Cui H.T., Zhao L.Z. Efficacy and safety of levetiracetam vs. phenobarbital for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurology.* 2021; 12: 747745. DOI: 10.3389/fneur.2021.747745
 42. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Миронов М.Б. Эпилепсия при церебральных параличах у детей: электроклинические особенности и прогноз. *Вестник РГМУ.* 2011; 5: 37–41. [Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Mironov M.B. Epilepsy with cerebral palsy in children: electro-clinical features and prognosis. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2011; 5: 37–41. (in Russian)]
 43. Kipnis P.A., Kadam S.D. Concepts for the role of chloride cotransporters in refractory seizures. *Aging Dis.* 2021; 12(4): 1056–69. DOI: 10.14336/AD.2021.0129
 44. Depositario-Cabacar D.F., Zelleke T.G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. *Develop. Disabil. Res. Rev.* 2010; 16(3): 239–47. DOI: 10.1002/ddrr.116
 45. Котов А.С. Ремиссии и рецидивы у пациентов с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(3): 23–8. [Kotov A.S. Remissions and relapses in epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020; 120(3): 23–8. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20201200312310
 46. Feng L., Wang J., Li X., Hu Y. et al. Prospective control study of efficacy and influencing factors of a ketogenic diet on refractory epilepsy in children. *Transl. Pediatr.* 2022; 11(1): 138–48. DOI: 10.21037/tp-21-595
 47. Миронов М.Б., Андреева Н.И., Фомченкова Д.С., Чебаненко Н.В. и др. Эпилепсия при синдроме де Виво: литературный обзор и описание клинического случая. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2019; 11(3): 270–7. [Mironov M.B., Andreeva N.I., Fomchenkova D.S., Chebanenko N.V. et al. Epilepsy in de Vivo syndrome: a literature review and a clinical case. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019; 11(3): 270–7. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.270-277
 48. Hernán F.J., Yengo-Kahn A., Englot D. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *neurosurgery clinics of North America.* 2019; 30(2): 219–30. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.005

Поступила / Received: 05.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 04.07.2022

Об авторах / About the authors

Зыков Валерий Петрович / Zykov, V.P. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2588-4349. <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>. E-mail: zykov_vp@mail.ru

Мурачуева Фарида Абуязидовна / Murachueva, F.A. — заведующая психоневрологическим отделением № 1 ГКУ РД «РЦОНПЗДиП». 367025, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Имама Шамиля, д. 34б. <https://orcid.org/0000-0003-3150-8846>. E-mail: doctor.farida88@mail.ru

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

Алиева Рашидат Магомедзагидовна / Alieva, R.M. — врач-невролог, нейрофизиолог ООО «Нейромед». 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Салаватова, д. 52б. <https://orcid.org/0000-0002-1254-414X>. E-mail: rashidata@mail.ru

Володыева Елизавета Игоревна / Volodyaeva, E.I. — заведующая отделением медико-социальной реабилитации, врач-невролог, эпилептолог ГБУ ЦРИ «Царицыно» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы. 115569, Россия, г. Москва, ул. 3-я Радиальная, д. 6, стр. 1. E-mail: Lizavolodyaeva@mail.ru



Некоторые особенности психоэмоциональной сферы у детей и подростков (5–18 лет) с мигренью

П.В. Жмылёва^{1, 2}, Н.А. Ковальчук¹, Г.Р. Табеева¹ ✉

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница»; Россия, г. Тамбов

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление особенностей психоэмоциональных характеристик детей и подростков с мигренью.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 160 пациентов дошкольного (5–6 лет), младшего школьного (7–10 лет), среднего школьного (11–14 лет) и старшего школьного возраста (15–18 лет). Пациенты с верифицированным диагнозом «мигрень» (G43.0, 43.1, 43.3, 43.8 по МКБ-10) составляли основную группу (I, n = 80), без мигрени — группу сравнения (II, n = 80).

Проведены анкетирование со сбором жалоб, анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза и данных об особенностях течения раннего периода жизни ребенка, стандартный неврологический и соматический осмотр, комплексное клиническое и клиничко-лабораторное обследование.

Результаты. Среди обследованных с жалобами на головные боли 80,0% оценивали цефалгию как сильную, сопровождающуюся выраженным ограничением (в 1/3 случаев) или значительным снижением (в 2/3 случаев) повседневной активности. У подростков I группы чаще, чем во II группе, отмечалось наличие легкой депрессии ситуационного или невротического генеза (18,7% против 13,5%), а также чаще выявлялись высокие уровни ситуативной и личностной тревожности (28,8% против 11,4% и 33,8% против 11,4% соответственно).

Заключение. Особенности психоэмоционального состояния детей и подростков с мигренью обуславливают необходимость их психологической поддержки, особенно при наличии депрессии и тревоги.

Ключевые слова: мигрень, головная боль, психоэмоциональное состояние.

Вклад авторов: Жмылёва П.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Ковальчук Н.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Табеева Г.Р. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Жмылёва П.В., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р. Некоторые особенности психоэмоциональной сферы у детей и подростков (5–18 лет) с мигренью. Доктр.Ру. 2022; 21(7): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-28-33

Some Characteristics of the Psychoemotional Aspect in Children and Adolescents (5–18 years old) with Migraine

P.V. Zhmyleva^{1, 2}, N.A. Kovalchuk¹, G.R. Tabeeva¹ ✉

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

² Tambov Regional Children Clinical Hospital; 80 Ryleeva Str., Tambov, Russian Federation 392000

ABSTRACT

Study Objective: To identify the features of psychoemotional characteristics of children and adolescents with migraine.

Study Design: Comparative study.

Materials and methods. We have examined 160 patients: preschool children (5–6 years old), primary school-aged children (7–10 years old), secondary school-aged children (11–14 years old), and high school-aged children (15–18 years old). Patients with verified migraine (G43.0, 43.1, 43.3, 43.8 as per ICD-10) were included into study group (I, n = 80), patients without migraine comprised group (controls) II, n = 80).

Questionnaires were used to find out complaints, collect medical and family history, history of early development of the child; children underwent standard neurological and somatic tests and a comprehensive clinical and laboratory examination

Study Results. 80.0% of subjects who complained of headache said their headache was severe and either markedly (1/3 of cases), or significantly (2/3 of cases) affecting their daily life. Patients in group I more frequently had mild situational or neurotic depression vs. group II (18.7% vs. 13.5%) and situational or personal anxiety (28.8% vs. 11.4% and 33.8% vs. 11.4%, respectively).

Conclusion. The specific features of the psychoemotional state of children and adults with migraine require psychological support, especially in depression and anxiety.

Keywords: migraine, headache, psychoemotional state.

Contributions: Zhmyleva, P.V. — study concept and design, collection and processing of the material, text of the article; Kovalchuk, N.A. — collection and processing of the material, statistical processing; Tabeeva, G.R. — study concept and design, scientific editing, approval of the manuscript for publication.

✉ Табеева Гюзьяль Рафкатовна / Tabeeva, G.R. — E-mail: grtabeeva@gmail.com



Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Zhmyleva P.V., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R. Some Characteristics of the Psychoemotional Aspect in Children and Adolescents (5–18 years old) with Migraine. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 28–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-28-33

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является тяжелым хроническим заболеванием и характеризуется приступами головной боли, которую отличают пульсирующий характер, выраженная интенсивность, усиливающаяся от стресса, усталости, физической нагрузки, и часто сопровождаются тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью [1–5].

Известно, что различные триггеры могут влиять на инициацию мигрени, а также обуславливать тяжесть течения разных фаз приступа [6]. Многие продукты и напитки провоцируют приступы мигрени, наиболее распространенными из них являются шоколад, сыр, цитрусовые и алкоголь [7]. По представленным данным, среди 500 лиц, страдающих мигренью, которые прошли анкетирование по поводу чувствительности к еде, 75% в качестве провоцирующего фактора приступов указали на шоколад, 48% — на сыр, 30% — на цитрусовые и 25% — на алкогольные напитки. У детей основными пищевыми триггерами были сыр, шоколад и цитрусовые [8–10].

Дети, как и взрослые, часто связывают головную боль со стрессом, при этом подростки, особенно девочки, являются более восприимчивыми к нему [11, 12]. Стресс и другие триггеры могут быть тесно связаны с приступами мигрени у восприимчивых пациентов, а тревога влияет на тяжесть, порог возникновения и частоту головных болей [13–15].

Мигрень часто встречается в детском возрасте, среди 10-летних детей ее распространенность достигает 5% [1]. До 11–12 лет мигрень чаще наблюдается у мальчиков, однако в пубертатном возрасте нарастает ее представленность у девочек, причем к 15 годам ее в 3 раза чаще выявляют в женской популяции [1].

С клинической точки зрения отличительными особенностями мигренозного приступа у детей являются малая длительность (от 30 минут до нескольких часов) и двусторонняя локализация головной боли. В критериях диагностики мигрени у детей продолжительность приступов определена в границах от 1 до 72 часов [1]. Характерный односторонний паттерн цефалгии в большей степени свойственен подросткам. У детей младшего возраста (5–10 лет) чаще отмечаются двусторонние боли в области лба (60,9%), в височной (38,67%) и перiorбитальной зоне (53,17%). Часто у детей боль имеет сжимающий, сдавливающий характер с элементами пульсации [2].

Выявление особенностей мигрени в клинической практике у детей осложнено тем, что детям трудно описать характер, локализацию боли и наличие сопровождающих симптомов. Поэтому у пациентов детского возраста часто используют методы визуализации субъективных ощущений с помощью рисунков, шаблонов с градуированными оценками интенсивности боли и сопровождающих симптомов [4, 5]. Результаты исследований показывают также, что детские рисунки головной боли имеют высокую прогностическую ценность и помогают отграничить педиатрические головные боли немигренозного характера от головных болей, связанных с мигренью [16–18]. Полезность анализа детских рисунков в качестве дополнительного диагностического метода подтверждена несколькими сериями исследований в разных группах населения различных стран [19, 20].

Показано, что плохое психологическое здоровье опосредует связь между наличием хронических соматических

заболеваний в детском возрасте и развитием депрессии позднее, — это указывает на необходимость выявления психологических особенностей на ранней стадии заболевания у ребенка [20, 21].

Наряду с изучением эпидемиологических, генетических характеристик мигрени у детей особую актуальность приобретает анализ аспектов, которые связаны с ее клинико-психологическими особенностями, вызывающими наиболее выраженные нарушения адаптации [22, 23]. Как показывает повседневная практика, приоритетным подходом в профилактике и лечении мигренозных цефалгий остается применение лекарственных средств, а поведенческая терапия ввиду недостаточной изученности остается вспомогательным лечебным методом.

Целью исследования явилось выявление особенностей психоэмоциональных характеристик пациентов детского и подросткового возраста с мигренью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Тамбовской областной детской клинической больницы с ноября 2019 по апрель 2020 г. За этот период из числа проходивших обследование и лечение в педиатрическом и психоневрологическом отделениях методом случайной выборки было отобрано 160 пациентов четырех возрастных групп: дошкольного (5–6 лет), младшего школьного (7–10 лет), среднего школьного (11–14 лет) и старшего школьного возраста (15–18 лет).

С учетом вариабельности профиля заболевания участников исследования разделили на две группы. В основную (I) группу были включены 80 детей и подростков, которые получали лечение в психоневрологическом отделении с жалобами на головную боль, отвечающую критериям мигрени (G43.0, G43.1, G43.3, G43.8 по МКБ-10 в качестве основного или сопутствующего диагноза). Среди других патологий у участников этой группы отмечались невралгия лицевого нерва, головные боли напряжения, вегетативная дисфункция пубертатного периода и др. Группу сравнения (II) составили 80 пациентов детского и подросткового возраста, которые проходили лечение в педиатрическом отделении в связи с различными соматическими и неврологическими заболеваниями (сахарным диабетом I и II типа, гастритом, тахикардией, анемией, желудочковой экстрасистолией и т. д.) и не имели диагноза «мигрень».

Перед анкетированием родители или сами испытуемые, если они были старше 15 лет, подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. На вопросы анкеты отвечали родители, при анкетировании участников старше 15 лет — совместно подростки (в части описания головной боли) и родители. В рамках анкетирования в том числе осуществлялся сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза, данных об особенностях течения раннего периода жизни ребенка.

Все испытуемые прошли комплексное клиническое и клинико-лабораторное обследование, стандартный неврологический и соматический осмотр. Во всех случаях были проведены ЭКГ, ЭЭГ, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализ крови (выбор показателей определялся индивидуально, в минимальный перечень входили уровни АСТ, АЛТ и глюкозы), общие анализы мочи и кала.

По показаниям дополнительно проводились МРТ головного мозга, осмотр окулистом, консультация психолога.

В дальнейшем в рамках анкетирования участники исследования, получавшие лечение по поводу головной боли, под контролем клинического психолога прошли психодиагностическое обследование, при котором использовались:

- анализ рисунков, отражающих самочувствие испытуемого до, во время и после мигренозного приступа [19–22];
- шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность (англ. Migraine Disability Assessment Scale — MIDAS) в адаптированном варианте для детского тестирования [22–24];
- визуально-аналоговая шкала (ВАШ) для оценки интенсивности боли — традиционная и со смайликами (у каждого участника применялись оба варианта шкалы) [25, 26];
- шкала Т.И. Балашовой для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и других эмоциональных нарушений, а также оценки степени их выраженности (тестировались подростки старше 11 лет) [27];
- шкала ситуативной и личностной тревожности по тесту Спилбергера [28–30].

Для получения рисунков клинический психолог на начальном этапе предоставлял пациенту чистый, неразлинованный лист белой бумаги размера А4 и набор из 12 цветных карандашей. Затем ему предлагали нарисовать (спроецировать на рисунок) свои ощущения до, во время и после приступа мигрени, локализацию боли, что он делает при головной боли. Такие рисунки позволяют детальнее оценить психоэмоциональный статус детей с мигренью, свести к минимуму предвзятость и применение наводящих вопросов.

Шкала тревоги Спилбергера — Ханина (англ. State-Trait Anxiety Inventory — STAI) является способом самооценки уровней ситуативной, или реактивной, тревожности как состояния в данный момент и личностной тревожности как устойчивой характеристики человека. Результаты STAI оцениваются по суммарному количеству баллов: до 30 баллов — низкий уровень тревожности; 31–44 балла — умеренный уровень; 45 и более — высокий уровень тревожности [28–30].

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете STATISTICA 12.0 (США). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро — Уилка (при числе исследуемых до 50 включительно) и Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели имели распределение, отличное от нормального, и описывались с помощью медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃]), в качестве статистического метода для оценки значимости их различий в исследуемых группах использовали критерий Манна — Уитни.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках исследования на базе психоневрологического и педиатрического отделений Тамбовской областной детской клинической больницы было обследовано 160 детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет, общая характеристика которых представлена в *таблице 1*.

Как видно из этой *таблицы*, в обеих группах девочки преобладали над мальчиками и преобладали подростки в возрасте от 11 до 18 лет. Статистически значимых раз-

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика участников исследования (n = 160)

General characteristics of examined children (n = 160)

Показатели		Группа I (n = 80)		Группа II (n = 80)	
		абс.	%	абс.	%
Пол	мальчики	18	22,5	24	30,0
	девочки	62	77,5	56	70,0
Возраст, лет	5–10	16	20,0	32	40,0
	11–18	64	80,0	48	60,0

Примечание. I — основная группа, II — группа сравнения.

Note. I = study group; II = comparison group.

личий по возрасту и полу пациентов исследуемые группы не имели ($p = 0,41$).

По результатам анкетирования у участников I группы были обнаружены пищевые триггеры, которые могли влиять на патофизиологию мигрени, а также на течение одной или нескольких фаз мигренозного приступа: 8,75% ($n = 7$) указали на шоколад как на провоцирующий фактор; 7,5% ($n = 6$) — на голод; 5,0% ($n = 4$) — на кофе; 3,75% ($n = 3$) — на орехи; 2,5% ($n = 2$) — на сыр и 1,25% ($n = 1$) — на цитрусовые.

Полученные рисунки интерпретировались клиническим психологом индивидуально под каждого пациента, с учетом эмоционального состояния и особенностей рисования (таких как нажим карандаша, штриховка, цветовая гамма) (*рис. 1*). В данном тесте не имел значения уровень художественных навыков испытуемых — анализировалась именно субъективная оценка ими своих переживаний.

Обработка рисунков позволяет заключить, что во время мигренозного приступа дети и подростки испытывают напряжение, связанное с болью. Участники исследования рисовали цветы, солнце, которое закрывает туча при приступе головной боли, себя, и во всех рисунках четко прослеживались негативные ощущения во время приступа мигрени. При этом в цветовой гамме отмечались скучные цвета — в основном серые, черные, синие, — что отражает подавленность, отверженность, эмоциональную отгороженность. Чрезмерная штриховка рисунков указывала на повышенную тревожность во время приступа мигрени. Рисунки, отражавшие ощущения после приступа, говорили о расслаблении, радости, приподнятом настроении, а одна девочка подписала, что после приступа она «очень расслаблена и хочет спать».

Рис. 1. Рисунки пациентов I группы с отражением ощущений до, во время и после приступа мигрени.

Из архива авторов

Fig. 1. Drawings by patients in group I reflecting the feelings before, during and after an event of migraine.

From the authors' archive



Далее для изучения влияния мигрени на повседневную активность пациентов использовали опросник MIDAS [22–24]. Степень влияния мигрени определяли путем подсчета баллов и оценки дезадаптации на основе их ранжирования. По полученным данным, большинство детей и подростков с мигренью (80%, $n = 64$) ощущают во время приступов сильную боль, что у $1/3$ из них ($n = 22$) приводит к выраженному ограничению повседневной активности и у $2/3$ ($n = 42$) значительно снижает повседневную активность (рис. 2).

Хорошо известно, что детям сложно вербализировать свои жалобы, а также оценить интенсивность боли с помощью обычной ВАШ от 0 до 10 баллов [25, 26]. Поэтому в рамках проведенного исследования для оценки интенсивности, локализации и характеристик головной боли участникам было предложено оценить испытываемую ими боль по двум вариантам ВАШ: традиционной шкале и шкале со смайликами — лицами с выражением различных эмоций. Смайлики варьировались от улыбающихся («нет боли») до грустных, со слезами на глазах («выраженная боль»). Чаще всего испытуемые выбирали смайлик, ассоциирующийся с болью средней интенсивности. Средняя оценка боли составила 5,9 балла (5 [4; 6]; min — 2 балла, max — 9 баллов).

Основным этапом исследования была оценка результатов психологического тестирования подростков старше 11 лет по шкале Т.И. Балашовой, позволявшая определить уровни депрессии в сравниваемых группах [27]. В анализ результатов тестирования вошли данные 64 пациентов основной

группы и 37 пациентов группы сравнения. В ходе работы у 12 (18,7%) подростков I группы и 5 (13,5%) подростков II группы суммарные оценки составили от 50 до 59 баллов, что позволяло говорить о наличии у этих пациентов легкой депрессии ситуационного или невротического генеза. Статистически значимых различий по средним значениям шкалы Т.И. Балашовой в сравниваемых группах не выявлено (χ^2 Пирсона, $p = 0,783$). Случаев клинически значимой депрессии в обеих группах не обнаружено.

Анализ по шкале STAI позволяет говорить о том, что в основной группе преобладала умеренная, а в группе сравнения — низкая ситуативная тревожность (табл. 2).

Реактивная (ситуативная) тревога, возникающая в условиях актуальной стрессовой ситуации, характеризуется субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением. Это состояние отличается неустойчивостью во времени и различной интенсивностью в зависимости от силы воздействия стрессовой ситуации. Таким образом, значение итогового показателя по данной подшкале позволяет не только оценить уровень актуальной тревоги испытуемого, но и определить, находится ли он под воздействием стрессовой ситуации и если да, то какова интенсивность этого воздействия на него. В основной группе количество пациентов с выявленной высокой ситуативной тревожностью (28,8%, $n = 23$) в 2,5 раза превышало данный показатель в группе сравнения (11,4%, $n = 9$) ($p < 0,003$). Кроме того, 33,8% ($n = 27$) участников I группы имели высокую личностную тревожность, тогда как среди обследованных II группы доля лиц с высоким уровнем личностной тревожности составила 11,4% ($n = 9$) (см. табл. 2).

В результате сопоставления показателей ситуативной и личностной тревожности в сравниваемых группах были выявлены статистически значимые различия (χ^2 Пирсона, $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно) (см. табл. 2).

В ходе статистического анализа в I группе установлены статистически значимые различия между уровнем реактивной тревожности и оценкой интенсивности боли по ВАШ ($p < 0,05$), которые говорят о том, что при оценке уровня головной боли ребенок опирается на свое внутреннее психоэмоциональное состояние. В I группе достоверно коррелировали между собой влияние мигрени на повседневную активность, оцененное по шкале MIDAS, и уровень депрессии, определенный по методике Т.И. Балашовой ($p < 0,05$), что свидетельствует о значимости психоэмоциональных нарушений для симптомообразования мигрени у детей. При этом достоверной корреляции между результатами, полученными по шкалам MIDAS и ВАШ, выявлено не было [22–26].

Рис. 2. Результаты обследования пациентов I группы по опроснику MIDAS, %
Fig. 2. MIDAS results for children in group I, %

- малая интенсивность боли, отсутствие изменений или минимальное снижение повседневной активности
- умеренная боль, незначительное ограничение повседневной активности
- сильная боль, выраженное ограничение повседневной активности
- сильная боль, значительное снижение повседневной активности

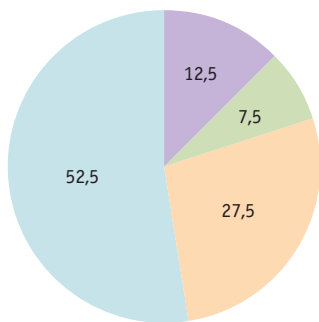


Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика уровней ситуативной и личностной тревожности
Comparison of the rate of situational and personal anxiety

Тревожность	Уровни тревожности	Группа I (n = 80)		Группа II (n = 79)		P
		абс.	%	абс.	%	
Ситуативная	низкий (1)	21	26,2	39	49,4	0,003 $p_{1-3} = 0,002$
	умеренный (2)	36	45,0	31	39,2	
	высокий (3)	23	28,8	9	11,4	
Личностная	низкий (1)	8	10,0	28	35,4	< 0,001 $p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,017$
	умеренный (2)	45	56,2	42	53,2	
	высокий (3)	27	33,8	9	11,4	

Результаты психологического обследования показали, что тяжесть течения болезни оказывает существенное влияние на эмоциональное состояние ребенка, его представление о себе и самооценку, общительность и мотивационно-личностную сферу. Клинический анализ и динамическое наблюдение за пациентами I группы в отделении, а также оценка рисунков позволили выявить особенности их психоэмоциональной сферы, которые носят стойкий характер и коррелируют с характеристиками и тяжестью головной боли. В целом детей и подростков с мигренью характеризуют сужение мотивационно-потребностной сферы, чрезмерная фиксация внимания на вопросах лечения и выздоровления, что постепенно приводит к недостатку активности, отказам от деятельности и формированию безынициативности и бездеятельности. Это принципиально отличает их от лиц того же пола и возраста, не страдающих мигренью.

Психоэмоциональные нарушения у пациентов с мигренью оказывают значимое влияние на повседневную активность, что обуславливает необходимость их выявления и включения соответствующих терапевтических подходов в общую стратегию лечения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовали 160 детей и подростков в возрасте 5–18 лет. Основную группу составили 80 испытуемых с мигренью, группу сравнения — 80 испытуемых без жалоб на головную боль. В обеих группах преобладали девочки и было больше подростков в возрасте 11–18 лет, что соответствует данным эпидемиологических исследований [25, 28, 29].

В психоэмоциональном состоянии пациентов, которые находились на стационарном лечении по поводу головной боли, отмечены изменения в сравнении с группой без мигрени.

Рисунки участников основной группы свидетельствовали о негативных сдвигах в их эмоциональном состоянии во время приступа мигрени. Наши результаты показывают, что анализ детских рисунков — это простой, недорогой и неинвазивный метод, который может применяться в клинических условиях с целью дополнительной оценки психоэмоционального состояния детей.

По данным опросника MIDAS, большинство детей и подростков с мигренью (80,0%, $n = 60$) ощущают во время приступов сильную боль, что существенно сказывается на их повседневной активности [22–24].

Учитывая, что у 12 и 5 подростков I и II группы соответственно суммарные оценки составили от 50 до 59 баллов, можно говорить о наличии у этих пациентов легкой депрессии ситуационного или невротического генеза, статисти-

чески значимых различий сравниваемых групп по средним значениям шкалы Т.И. Балашовой не выявлено (χ^2 Пирсона, $p = 0,783$). Подростков с клинически значимой депрессией в обеих группах не обнаружено [27].

Средняя оценка боли с применением традиционной ВАШ составила 5,9 балла, что соответствует боли средней интенсивности. Статистически значимые различия между результатами, полученными по MIDAS и ВАШ, отсутствовали [22–26].

Оценка уровня тревоги по шкале STAI свидетельствовала о низкой реактивной тревожности у 49,4% ($n = 39$) пациентов II группы в сравнении с 26,2% ($n = 21$) в I группе [28–30]. Высокая реактивная тревожность в I группе присутствовала у 28,8% ($n = 23$) обследованных, во II группе — у 11,4% ($n = 9$). Наряду с этим в основной группе почти в 3 раза чаще отмечалась высокая личностная тревожность: в 33,8% случаев ($n = 27$) против 11,4% ($n = 9$) в группе сравнения.

Результаты психологического обследования показали существенное влияние приступов мигрени на психоэмоциональное состояние испытуемых, что подтверждает необходимость комплексного подхода к лечению мигрени у детей и подростков с обязательным включением психологического обследования и анализа его результатов.

Данные настоящего исследования подтверждают роль поведенческих методов в лечении мигрени. Притом что профилактическое фармакологическое лечение является приоритетной стратегией при мигрени, у детей его эффективность остается низкой, применение же различных немедикаментозных методов, прежде всего поведенческой терапии, значительно повышает возможности лечения этих пациентов [31–41]. Поэтому поведенческие методы лечения, включающие в себя обучающие программы, техники контроля боли, глубокое диафрагмальное дыхание, прогрессивную мышечную релаксацию, программы управляемых образов, биологическую обратную связь, являются важной составляющей лечения детей и подростков [42–46]. Для разработки эффективных индивидуализированных стратегий нефармакологического лечения мигрени у пациентов детского и подросткового возраста требуется тщательный анализ особенностей их психоэмоциональной сферы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования свидетельствуют, что приступы мигрени оказывают существенное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов детского и подросткового возраста. Это обуславливает необходимость психологической поддержки детей и подростков с мигренью, особенно при наличии депрессии и тревоги.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abu-Arafeh I., Razak S., Sivaraman B., Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010; 52(12): 1088–97. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x
2. Rocha-Filho P.A.S., Gherpelli J.L.D. Premonitory and Accompanying Symptoms in Childhood Migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* 2022; 26(2): 151–63. DOI: 10.1007/s11916-022-01015-z
3. Hershey A.D. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol.* 2010; 9(2): 190–204. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70303-5
4. Lipton R.B., Manack A., Ricci J.A., Chee E. et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache.* 2018; 51(5): 693–706. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01885.x. Epub. 2011 Apr. 26.
5. Yaghini O., Badihian N., Badihian S. The efficacy of topiramate in benign paroxysmal torticollis of infancy: report of four cases. *Pediatrics.* 2016; 137(4): e20150868. DOI: 10.1542/peds.2015-0868

6. Millichap J.G., Yee M.M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr. Neurol.* 2003; 28(1): 9–15. DOI: 10.1016/s0887-8994(02)00466-6
7. Raucci U., Boni A., Evangelisti M., Vecchia N.D. et al. Lifestyle modifications to help prevent headache at a developmental age. *Front. Neurol.* 2021; 11: 618375. DOI: 10.3389/fneur.2020.618375
8. Khorsha F., Mirzababaei A., Togha M., Mirzaei K. Association of drinking water and migraine headache severity. *J. Clin. Neurosci.* 2020; 77: 81–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.034
9. Gelfand A.A., Irwin S.L. Lifestyle advice for pediatric migraine: blaming the patient, or evidence based? *Semin. Neurol.* 2020; 40(3): 277–85. DOI: 10.1055/s-0040-1708868
10. Knestrick K.E., Gibler R.C., Reidy B.L., Powers S.W. Psychological interventions for pediatric headache disorders: a 2021 update on research progress and needs. *Curr. Pain Headache Rep.* 2022; 26(1): 85–91. DOI: 10.1007/s11916-022-01007-z
11. Grazzi L., Grignani E., Raggi A., Rizzoli P. et al. Effect of a mindfulness-based intervention for chronic migraine and high frequency episodic migraine

- in adolescents: a pilot single-arm open-label study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(22): 11739. DOI: 10.3390/ijerph182211739
12. Gibler R.C., Knestrick K.E., Reidy B.L., Lax D.N. et al. Management of chronic migraine in children and adolescents: where are we in 2022? *Pediatric Health Med. Ther.* 2022; 13: 309–23. DOI: 10.2147/PHMT.S334744
 13. Oskoui M., Pringsheim T., Managan Y.H., Potrebic S. et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2019; 93(11): 487–99. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008095
 14. Loh N.R., Whitehouse W.P., Howells R. What is new in migraine management in children and young people? *Arch. Dis. Child.* 2022; *archdischild-2021-322373.* DOI: 10.1136/archdischild-2021-322373
 15. Talai A., Heilbrunn B. Ondansetron for acute migraine in the pediatric emergency department. *Pediatr. Neurol.* 2020; 103: 52–6. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.011. Epub. 2019 Jul. 5.
 16. VanderPluym J., Gautreaux J., Burch R., Whitaker E. et al. Evidence regarding medication overuse headache in children and adolescents: Protocol for a systematic review. *Headache.* 2020; 60(1): 171–7. DOI: 10.1111/head.13726
 17. Ziplow J. The psychiatric comorbidities of migraine in children and adolescents. *Curr. Pain Headache Rep.* 2021; 25(11): 69. DOI: 10.1007/s11916-021-00983-y
 18. Stafstrom C.E., Rostasy K., Minster A. The usefulness of children's drawings in the diagnosis of headache. *Pediatrics.* 2002; 109(3): 460–72. DOI: 10.1542/peds.109.3.460
 19. Stafstrom C.E., Goldenholz S.R., Dulli D.A. Serial headache drawings by children with migraine: correlation with clinical headache status. *J. Child Neurol.* 2005; 20(10): 809–13. DOI: 10.1177/08830738050200100501
 20. Mazzotta S., Pavlidis E., Cordori C., Spagnoli C. et al. Children's headache: drawings in the diagnostic work up. *Neuropediatrics.* 2015; 46(4): 261–8. DOI: 10.1055/s-0035-1550147
 21. Davidsson O.B., Rostgaard K., Hjalgrim L.L., Chalmer M.A. et al. Childhood cancer confers increased risk of migraine — A Danish Nationwide Register Study. *Cancer Epidemiol.* 2022; 81: 102278. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102278
 22. Mosquera M.S., Martino G.H. Children and adolescent's drawing for the diagnosis of migraine. *Arch. Argent. Pediatr.* 2008; 106(1): 11–8.
 23. Bergmans R.S., Smith J. Associations of mental health and chronic physical illness during childhood with major depression in later life. *Aging Ment. Health.* 2022; 26(9): 1813–20. DOI: 10.1080/13607863.2021.1958143. Epub. 2021 Aug. 6.
 24. Newman L.C., Newman E.B. Rebound abdominal pain: noncephalic pain in abdominal migraine is exacerbated by medication overuse. *Headache.* 2008; 48(6): 959–61. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01126.x
 25. Lagman-Bartolome A.M., Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2015; 15(6): 34. DOI: 10.1007/s11910-015-0551-3
 26. Greene K., Irwin S.L., Gelfand A.A. Pediatric Migraine: An Update. *Neurol. Clin.* 2019; 37(4): 815–33. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.07.009
 27. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо; 2007: 34–5. [Karelin A.A. Great encyclopaedia of psychological tests. M.: Eksmo; 2007: 34–5. (in Russian)]
 28. Førland-Schill A., Berring-Uldum A., Debes N.M. Migraine pathophysiology in children and adolescents: A review of the literature. *J. Child Neurol.* 2022; 37(7): 642–51. DOI: 10.1177/08830738221100888
 29. Liu A. Headaches. *Pediatr. Ann.* 2021; 50(12): e479-e485. DOI: 10.3928/19382359-20211112-01
 30. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr. Pain Headache Rep.* 2013; 17(6): 341. DOI: 10.1007/s11916-013-0341-z
 31. Kelly M., Strelzik J., Langdon R., DiSabella M. Pediatric headache: overview. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018; 30(6): 748–54. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000688
 32. Swartwood S., Pham K., Candee M.S. Pediatric migraine phenomena and variants: don't let them go over your head. *Curr. Pain Headache Rep.* 2020; 24(9): 47. DOI: 10.1007/s11916-020-00879-3
 33. Taga A., Russo M., Genovese A., Paglia M.V. et al. Pediatric migraine with aura in an Italian case series. *Neurol. Sci.* 2017; 38 (suppl. 1): 185–7. DOI: 10.1007/s10072-017-2943-4
 34. You D.S., Albu S., Lisenbardt H., Meagher M.W. Cumulative childhood adversity as a risk factor for common chronic pain conditions in young adults. *Pain Med.* 2019; 20(3): 486–94. DOI: 10.1093/pm/pty106
 35. Dao J.M., Qubty W. Headache diagnosis in children and adolescents. *Curr. Pain Headache Rep.* 2018; 22(3): 17. DOI: 10.1007/s11916-018-0675-7
 36. Woldeamanuel Y.W., Cowan R.P. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J. Neurol. Sci.* 2017; 372: 307–15. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.071. Epub. 2016 Dec. 3.
 37. Yusoff R., Janor R.M. Generation of an interval metric scale to measure attitude. *SAGE Open.* 2014; 4(1): 1–16. DOI: 10.1177/2158244013516768
 38. Kuhlmann T., Dantlgraber M., Reips U.-D. Investigating measurement equivalence of visual analogue scales and Likert-type scales in Internet-based personality questionnaires. *Behav. Res. Methods.* 2017; 49(6): 2173–81. DOI: 10.3758/s13428-016-0850-x
 39. Minen M.T., De Dhaem O.B., Van Diest A.K., Powers S. et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 87(7): 741–9. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312233
 40. Ziplow J. The psychiatric comorbidities of migraine in children and adolescents. *Curr. Pain Headache Rep.* 2021; 25(11): 69. DOI: 10.1007/s11916-021-00983-y
 41. Gelfand A.A. Psychiatric comorbidity and paediatric migraine: examining the evidence. *Curr. Opin. Neurol.* 2017; 28(3): 261–4. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000192
 42. O'Brien H.L., Slater S.K. Comorbid psychological conditions in pediatric headache. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2016; 23(1): 68–70. DOI: 10.1016/j.spen.2016.01.002
 43. Oskoui M., Pringsheim T., Billingshurst L., Potrebic S. et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2019; 93(11): 500–9. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008105
 44. Kroon Van Diest A.M., Powers S.W. Cognitive behavioral therapy for pediatric headache and migraine: why to prescribe and what new research is critical for advancing integrated biobehavioral care. *Headache.* 2019; 59(2): 289–97. DOI: 10.1111/head.13438. Epub. 2018 Nov. 16.
 45. Takeshita M., Ishida Y., Kano K., Go S. et al. Primary stabbing headache in children and adolescents. *Indian J. Pediatr.* 2021; 88(11): 1160. DOI: 10.1007/s12098-021-03889-0
 46. Nguyen E., Inger H., Jordan C., Rogers D. Ocular causes for headache. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2021; 40: 100925. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100925

Поступила / Received: 14.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 03.10.2022

Об авторах / About the authors

Жмылёва Полина Владимировна / Zhmyleva, P.V. — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-невролог детского психоневрологического отделения ГБУЗ «ТОДКБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4671-5513. <https://orcid.org/0000-0001-8519-3822>. E-mail: polunapro@yandex.ru

Ковальчук Надежда Александровна / Kovalchuk, N.A. — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5883-0684. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>. E-mail: dr.N.Kovalchuk@yandex.ru

Табеева Гюзьял Рафкатовна / Tabeeva, G.R. — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6601-5867. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>. E-mail: grtabeeva@gmail.com



Психосоматический статус детей и подростков во время пандемии COVID-19

Т.В. Потупчик¹✉, Л.С. Эверт^{2,3}, Ю.Р. Костюченко², Е.Н. Власова³, Т.А. Фотекова³

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

³ ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»; Россия, г. Абакан

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить сведения о распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и молодежи, о негативном влиянии эпидемии на детей и подростков, долгосрочных последствиях COVID-19 и особенностях психосоматического статуса лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.

Основные положения. Пандемия COVID-19 вызвала беспрецедентный мультимодальный (медицинский, профессиональный, экономический и социальный) кризис, затронувший большинство стран мира, стала фактором психосоциального неблагополучия. Проведенные исследования дают представление о распространенности, структуре и клинических проявлениях психических расстройств, нарушениях соматического и эмоционального статуса у детей и молодежи во время эпидемии, а у переболевших этой инфекцией — об особенностях течения постковидного периода.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье, а также факторы риска, связанные с его негативными последствиями. Новые результаты помогут предотвратить и смягчить отрицательное воздействие COVID-19 на психическое здоровье детей и подростков.

Ключевые слова: дети, студенты, коронавирусная инфекция, психосоматический статус, психическое здоровье.

Вклад авторов: Потупчик Т.В. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Эверт Л.С. — написание текста рукописи, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Костюченко Ю.Р. — сбор и обработка материала; Власова Е.Н. — сбор и обработка материала, редактирование статьи; Фотекова Т.А. — сбор и обработка материала, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Власова Е.Н., Фотекова Т.А. Психосоматический статус детей и подростков во время пандемии COVID-19. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 34–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-34-40



Psychosomatic Status of Children and Adolescents During a Pandemic COVID-19

T.V. Potupchik¹✉, L.S. Evert^{2,3}, Yu.R. Kostyuchenko², E.N. Vlasova³, T.A. Fotekova³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

³ Khakass State University named after N.F. Katanov; 92 Lenina Str., build. 1, Abakan, Russian Federation 655017

ABSTRACT

Objective of the Review: To provide information on the prevalence of COVID-19 coronavirus infection in children and young people, on the negative impact of the epidemic on children and adolescents, the long-term consequences of COVID-19, and the psychosomatic status of people who have had a coronavirus infection.

Key points. The COVID-19 pandemic has caused an unprecedented multi-modal (medical, professional, economic and social) crisis affecting most countries of the world, has become a factor of psychosocial disadvantage. The conducted studies give an idea of the prevalence, structure and clinical manifestations of mental disorders, disorders of the somatic and emotional status in children and young people during the epidemic, and in those who have recovered from this infection — about the features of the course of the post-COVID period.

Conclusion. It is necessary to conduct longitudinal studies of the psychosomatic status of COVID-19 convalescents in the child and youth population in order to develop methods for correcting and preventing mental health disorders in this contingent.

Keywords: children, students, coronavirus infection, psychosomatic status, mental health.

Contributions: Potupchik, T.V. — review of publications on the topic of the article, verification of critical content; Evert, L.S. — writing the text of the manuscript, editing the article, approval of the manuscript for publication; Kostyuchenko, Yu.R. — collection and processing of material; Vlasova, E.N. — collection and processing of material, editing the article; Fotekova, T.A. — collection and processing of material, verification of critical content.

✉ Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Potupchik T.V., Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R., Vlasova E.N., Fotekova T.A. Psychosomatic status of children and adolescents during a pandemic COVID-19. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 34–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-34-40

Эпидемия коронавирусной инфекции, вызываемой новым штаммом вируса человека SARS-CoV-2 (COVID-19), представляет собой глобальную чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения с многогранными тяжелыми последствиями для жизни и здоровья людей. Инфекция характеризуется разнообразной клинической симптоматикой с поражением не только респираторного тракта, но и других органов и систем, отсутствием этиотропной терапии и довольно высокой смертностью. Пандемия COVID-19 прежде всего затрагивает физическое здоровье людей, однако существуют и другие негативные последствия данной инфекции, особенно для психического здоровья.

Пандемия COVID-19 вызвала беспрецедентный мультимедальный (медицинский, профессиональный, экономический и социальный) кризис, который коснулся многих стран мира, неся угрозу соматическому и психическому здоровью населения. Повсеместное распространение COVID-19 способствует заражению этой болезнью и детей [1]. Дети и подростки могут быть более восприимчивы к различным негативным воздействиям на психическое здоровье, связанным с их уязвимой стадией развития, страхом перед инфекцией, социальной изоляцией и дистанционным обучением.

Пандемия COVID-19 вызывает очень значительный психологический стресс, во многих случаях достигающий порога клинической значимости. Смягчение опасного воздействия COVID-19 на психическое здоровье является международным приоритетом общественного здравоохранения.

С учетом сложности и вариабельности проявлений COVID-19 необходимы дальнейшие исследования долгосрочных и хронических симптомов данной инфекции у детей. Отсутствие понимания основных биологических механизмов, обуславливающих их длительное сохранение, мешает выявлять пациентов из группы риска хронизации и предотвращать такие состояния, затрудняет поиск подходов к реабилитации детей, перенесших COVID-19 [2].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Сведения о распространенности COVID-19 у детей отличаются значительной вариабельностью. В Российской Федерации среди всех случаев COVID-19 6–7% зарегистрированы у детей [3]. По данным А.В. Горелова с соавт. (2020), за первые 6 месяцев 2020 года в РФ зафиксированы 47 712 случаев COVID-19 у детей, что составило 8,4% от общего числа заболевших. Болели дети всех возрастов, при этом мальчики несколько чаще, чем девочки, среди госпитализированных пациентов преобладали дети раннего возраста (до 3 лет) [1].

Данные о реальной заболеваемости детей COVID-19 немногочисленны. Ниже приведены эпидемиологические сведения из разных стран. Швейцария: заболеваемость детей до 10 лет — 0,4%, 10–19 лет — 2,6% всех пациентов с COVID-19; Швеция: до 10 лет — 0,5%, 10–19 лет — 1,3% всех случаев; Испания: дети (до 18 лет) — 0,8%; Индия: дети до 10 лет — 2,5%, 10–19 лет — 5%; Исландия: скрининг населения не выявил детей младше 10 лет, заболеваемость среди подростков составила 0,8% [4–6]. Заражение детей по большей части происходит в семьях [7, 8].

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 (LONG-COVID)

В начале пандемии предполагалось, что COVID-19 — это острое краткосрочное заболевание. Однако острая инфекция разной степени тяжести — не единственный исход COVID-19. Многие авторы сообщают о длительных стойких симптомах у выживших после COVID-19, включая лиц с легким течением заболевания. Эти постоянные симптомы создают новые проблемы как для пациентов, так и для медицинских работников [9, 10].

В общих чертах, пациентов с синдромом Post-COVID-19 можно разделить на «острых» — тех, у кого могут быть серьезные последствия, такие как тромboэмболические осложнения, и «хронических» — с неспецифической клинической картиной, часто с преобладанием утомляемости и одышки [11].

Считается, что вероятность развития долгосрочных последствий COVID-19 не связана с тяжестью острой инфекции. Симптомы могут быть единичными, множественными, постоянными, преходящими и меняться по своей природе с течением времени.

По данным А. Dennis и соавт. (2020), наиболее частыми симптомами в постковидном периоде были усталость (98%), мышечные боли (88%), одышка (87%) и головные боли (83%). Продолжающиеся кардиореспираторные (92%) и желудочно-кишечные (73%) симптомы зафиксированы у 42% пациентов с 10 и более симптомами. Имелись признаки легкой органной недостаточности в сердце (32%), легких (33%), почках (12%), печени (10%), поджелудочной железе (17%) и селезенке (6%). Наблюдались моноорганные (66%) и мультиорганные (25%) нарушения.

Исследователи отмечают, что почти у 70% молодых людей без сопутствующих заболеваний были нарушения в одном или нескольких органах через 4 месяца после появления первых симптомов инфекции SARS-CoV-2 [12].

Другие часто регистрируемые симптомы включали кашель, артралгию, боль в груди, когнитивные нарушения, депрессию, миалгию, головную боль, лихорадку и учащенное сердцебиение, вегетативную дисрегуляцию в виде синдрома постуральной ортостатической тахикардии, аномальной терморегуляции, кишечных нарушений и кожных проявлений [13].

В зависимости от продолжительности симптомов различают острую инфекцию COVID-19, когда признаки и симптомы COVID-19 наблюдаются в течение 4 недель от начала заболевания, и продолжающийся симптоматический COVID-19, при котором они присутствуют от 4 до 12 недель. Постковидный синдром определяется, когда признаки и симптомы, развившиеся во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, присутствуют в течение более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [14].

Интересно, что COVID-19, по-видимому, влияет на ЦНС с потенциально долгосрочными последствиями, обусловленными самим вирусом или воспалением, которое он вызывает, что может проявляться ухудшением внимания, концентрации и памяти, а также дисфункцией периферических нервов конечностей, пальцев рук и ног. Продолжающиеся нарушения могут включать проблемы с кратковременной памятью и сложности с обучением и исполнительными функциями, способные привести к трудностям в работе или при выполнении

повседневных задач [14]. Постковидный синдром имеет сходство с постинфекционными синдромами, последовавшими за вспышками других инфекционных заболеваний, которые ведут к иммунной активации и проявляются дисрегуляцией вегетативной нервной системы и нарушением иммунных параметров.

У детей возможны такие же длительно сохраняющиеся симптомы COVID, как у взрослых. Наиболее частые из них: повышенная утомляемость, мышечная слабость, одышка, учащенное сердцебиение или боль в груди, головные боли, головокружение, боль в горле. Встречаются стойкое нарушение запаха и вкуса, частый кашель, ухудшение памяти, трудности с концентрацией внимания, плохой аппетит, реже — чувство онемения различной локализации, перемежающийся жар, нарушения сна, боли в суставах, диарея, рвота.

По результатам исследования P. Green (2020), наиболее частыми жалобами у переболевших детей были усталость, боль в мышцах и суставах, головная боль, бессонница, проблемы с дыханием и учащенное сердцебиение, что также описано у взрослых. У 42,6% детей эти симптомы мешали повседневной деятельности, в том числе обучению в школе [15]. Данные о том, что COVID-19 может оказывать долгосрочное воздействие и на детей, в том числе с бессимптомным/малосимптомным COVID-19, подчеркивают необходимость принятия педиатрами, экспертами в области психического здоровья и политиками мер по снижению воздействия пандемии на их здоровье, пациенты должны находиться под наблюдением в течение нескольких месяцев после госпитализации [16].

Таким образом, хотя клиническое течение COVID-19 у педиатрических больных гораздо легче, чем у взрослых, очевидно, что COVID-19 может оказывать долгосрочное воздействие и на детей, в том числе с бессимптомным/малосимптомным течением инфекции. Это диктует при планировании и проведении будущих исследований необходимость изучения распространенности отдаленных осложнений COVID-19 у детей для разработки методов диспансеризации и персональной реабилитации.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия COVID-19 вызвала кризис, затрагивающий не только физическое, но и психическое здоровье людей. J. Marchi и соавт. (2021) на основе анализа 59 исследований изучили влияние COVID-19 и мер общественного инфекционного контроля на психическое здоровье детей и подростков (психическое благополучие, психические расстройства и психические состояния). В большинстве исследований сообщается о негативном влиянии пандемии COVID-19 на психическое здоровье детей и подростков, однако доказательства были неоднозначными.

В качестве защитных факторов отмечены выраженная психологическая устойчивость, позитивная регуляция эмоций, достаточная физическая активность, поддержка со стороны родителей, а также социальная поддержка.

Напротив, эмоциональная реактивность и эмпирическое избегание, воздействие чрезмерной информации, школьные опасения по поводу COVID-19, случаи заболевания COVID-19 в сообществе, проблемы с психическим здоровьем родителей, широкое использование Интернета, социальных сетей и видеоигр расценены как потенциально вредные факторы.

Для смягчения последствий COVID-19 рекомендуются меры по поощрению физической активности и сокращению

времени, проводимого детьми и подростками перед экраном, а также программы поддержки родителей [17].

Все больше данных подтверждают наличие четкой связи между пандемией COVID-19 и психическим здоровьем. Однако мало что известно о лонгитюдном течении психопатологии у молодых людей на разных стадиях пандемии. Крупномасштабное лонгитюдное популяционное исследование проведено среди студентов колледжей в Китае. Оценены показатели трех проблем с психическим здоровьем (острого стресса, тревоги и депрессивных симптомов) и характер их изменения в двух фазах пандемии (ранняя и неконтролируемая). При катamnестическом обследовании установлено, что распространенность вероятного острого стресса снизилась (с 34,6 до 16,4%), но увеличилась частота депрессивных (с 21,6 до 26,3%) и тревожных (с 11,4 до 14,7%) симптомов. Обнаружено, что старшеклассники с опасениями, связанными с COVID-19, имеют более высокий риск проблем с психическим здоровьем. Недостаточная физическая активность, низкая социальная поддержка и неблагополучная семья негативно влияют на психологические симптомы. У некоторых студентов колледжей, особенно с факторами риска, отмеченными выше, проявлялись стойкие или отсроченные симптомы [18].

По данным H. Xiao и соавт. (2020), распространенность тревожного расстройства у обследованных ими студентов составила 17,1%, депрессии — 25,3%. Несмотря на знания студентов-медиков о контроле и профилактике заболеваний, на их жизнь сильно повлияло социальное дистанцирование, особенно в эпицентре Ухани. Даже хорошо информированные студенты нуждались в психологической поддержке в эти чрезвычайно напряженные времена [19].

Известно, что подростковый возраст является важным формирующим этапом социального развития. Пандемия COVID-19 и связанные с ней правила и ограничения привели ко многим изменениям в жизни подростков, в том числе к ограничению возможностей социального взаимодействия. В исследовании S. van de Groep и соавт. (2020) изучалось влияние первых недель изоляции от пандемии COVID-19 на настроение, эмпатию и просоциальное поведение нидерландских подростков. Его результаты показали наличие пагубного влияния первых недель изоляции на эмпатическую заботу подростков и возможности для просоциальных действий, которые являются важными предикторами здорового социально-эмоционального развития.

В то же время подростки продемонстрировали заметную устойчивость и готовность приносить пользу другим в условиях изоляции, о чем свидетельствовали улучшение взглядов и настроения, а также высокая чувствительность к потребностям в оказании помощи другим [20].

A. Orben и соавт. (2020) изучили влияние социальной депривации на развитие и психическое здоровье подростков. Доказана важность признания и влияния сверстников в подростковом возрасте, напротив, социальная депривация в этом возрасте может иметь далеко идущие негативные последствия. Исследования на животных показали, что социальная депривация и изоляция оказывают уникальное влияние на мозг и поведение в подростковом возрасте, отличающееся от такового на других этапах жизни. Однако сокращение личных контактов подростков может быть менее пагубным из-за широкого доступа к цифровым формам социального взаимодействия с помощью таких технологий, как социальные сети [21].

По данным публикации американских исследователей, воздействие самой болезни (вируса SARS-CoV-2) и те меры,

которые предпринимались для снижения числа новых случаев (разобщение людей, карантин, другие ограничения обычной жизнедеятельности, существенное падение экономических показателей во всех странах), привели к резкому росту числа острых (прежде всего делирия) и отсроченных (депрессии, повышенной тревожности, синдрома посттравматического стресса) психических состояний [22].

Особенно актуальными для детей являются нарушения когнитивных функций, вызванные прямым воздействием нового коронавируса на ЦНС и опосредованными психологическими механизмами (нарушением привычного миропорядка, боязнью смерти, страхом перед «фантастическими существами в скафандрах» у госпитализированных детей и т. д.). В связи с этим еще раз важно подчеркнуть, что при любой активной или пассивной иммуномодуляции (вакцинации, введении пассивных антител, глюкокортикостероидов, биологических агентов и пр.), снижающей степень иммунного воспаления, вызванного вирусом, будет существенно улучшаться и ментальное здоровье пациентов.

Описано изменение настроения студентов 16,5–24 лет в Нидерландах во время карантина по сравнению с докарантинным периодом¹. Авторами отмечены значимое снижение «гомеостаза настроения», усиление депрессии, особенно у тех студентов, в семьях которых ранее отмечались проблемы с психическим здоровьем. Это вновь привлекает внимание к необходимости серьезной реабилитации, в т. ч. психологической, детей, молодежи, лиц старших возрастных групп, переживших карантин, особенно переболевших COVID-19.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В КОНТЕКСТЕ ПАНДЕМИИ

В период эпидемий эмоциональные нарушения возникают как реакция на психоэмоциональный стресс по типу адаптивных расстройств и могут отвечать критериям расстройства адаптации или посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). К причинам данных нарушений относятся избыток негативной информации, сообщения о высокой contagiозности заболевания, неопределенный инкубационный период, наличие бессимптомных форм инфекции, беспрецедентные крупномасштабные карантинные меры с изоляцией в домах. Симптомы выраженной тревоги в Китае отмечались у 30% населения, депрессии — у 17%, ПТСР — у 35%. Эта симптоматика чаще наблюдалась у женщин и учащейся молодежи.

Скрининговое исследование среди более чем 18 000 человек в Италии в марте — апреле 2020 года после 3–4 недель карантина показало наличие симптомов ПТСР у 37%, выраженного стресса — у 22,8% больных, расстройства адаптации — у 21,8%, клинически значимой тревоги — у 20,8%, депрессии — у 17,3%, бессонницы — у 7,3% респондентов [23]. Клиническими проявлениями ПТСР являлись страх, ожидание угрозы, ночные кошмары, раздражительность, гневливость, импульсивные решения бегства из находящегося на карантине населенных пунктов, чувство одиночества, ухудшение памяти и внимания, разочарование и бесперспективность, чувство социальной отгороженности и отчуждения [24].

В связи с эпидемией COVID-19 в США было установлено, что около 50% населения испытали повышенный уровень тревоги, 40% опасались заболевания в тяжелой форме и смертельного исхода. Симптомы чаще встречались у женщин и коррелировали с возрастом². Кроме того, ограничение социальной активности, вынужденная изоляция, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем, негативная информация и переживания являются факторами повышенного суицидального риска [25].

С использованием онлайн-анкеты оценены психическое здоровье и сопутствующие проблемы во время карантина COVID-19 у 69 054 студентов во Франции. Распространенность суицидальных мыслей, тяжелого дистресса, высокого уровня воспринимаемого стресса, тяжелой депрессии и высокого уровня тревожности составила 11,4, 22,4, 24,7, 16,1 и 27,5% соответственно, при этом 3675 (5,3%) человек сообщили о том, что обращались к медицинскому работнику. Результаты этого исследования свидетельствуют о высокой распространенности проблем с психическим здоровьем среди учащихся, бывших на карантине, что подчеркивает необходимость усиления профилактики, эпидемиологического надзора и доступа к медицинской помощи [26].

Закрытие школ из-за вспышки COVID-19 затронуло 87% учащихся в мире физически, социально и психологически, что требует тщательного исследования их психического здоровья в этот период. Методом перекрестного онлайн-опроса у 4342 учащихся начальных и средних школ из Шанхая (Китай) оценивалось предполагаемое влияние домашнего карантина и обсуждения COVID-19 между родителями и детьми. Тремя наиболее распространенными симптомами были тревога (24,9%), депрессия (19,7%) и стресс (15,2%).

Авторы пришли к выводу, что во время вспышки COVID-19 проблемы с психическим здоровьем и устойчивость у детей и подростков сосуществовали. С учетом важной роли обсуждений между родителями и детьми следует поощрять их открытое общение на тему пандемии, чтобы помочь детям и подросткам справиться с проблемами психического здоровья в условиях кризиса общественного здравоохранения [27].

T.W. Viola и соавт. (2022) провели обзор литературы с целью обобщения существующих данных о влиянии пандемии на детей, подростков и родителей с акцентом на психологические, эмоциональные последствия, а также последствия для качества сна. Полученные результаты указывают на широкий спектр последствий пандемии COVID-19 для детей и подростков, в структуру которых входит усиление симптомов депрессивного настроения, тревоги, суицидальных мыслей, а также потенциальная задержка речевого и моторного развития в результате лишения социального взаимодействия и закрытия школ. Эти эффекты более серьезны у лиц с предшествующими нейропсихиатрическими состояниями.

У родителей отмечается нарастание тревожных, депрессивных и посттравматических симптомов, которые более выражены у тех, кто понес социально-экономический ущерб в результате пандемии.

Во время пандемии значительно участились случаи насилия в отношении детей со стороны родителей и опекунов.

¹ Willson F.P. Many people lack protective antibodies after COVID-19 infection. *Medscape*. 2020. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/932715> (дата обращения — 16.09.2022).

² Schwati B.J. New poll: COVID-19 impacting mental well-being: American feeling anxious, especially for loved ones; older adults are less anxious. *APA News releases*. 2020. URL: <https://psychiatry.org/news-room/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-amer> (дата обращения — 16.09.2022).

Несколько исследований с лонгитюдным дизайном предполагают, что эти изменения могли быть преходящими и более распространенными в начале пандемии [28].

Е.А.К. Jones и соавт. (2021) проанализировали влияние COVID-19 на психическое здоровье подростков, по данным 16 исследований, проведенных в 2019–2021 годах с участием 40 076 человек. Из проведенного анализа следует, что во всем мире подростки разного происхождения чаще испытывают тревогу, депрессию и стресс из-за пандемии. Во время пандемии COVID-19 они чаще употребляют алкоголь и каннабис. Тем не менее социальная поддержка, позитивные навыки преодоления трудностей, домашний карантин и беседы между родителями и детьми, по-видимому, положительно влияют на психическое здоровье подростков в этот кризисный период [29].

Публикаций, доказывающих, что карантин и социальная изоляция негативно сказываются на психологическом самочувствии детей и подростков, пока относительно немного. Большинство исследований психического здоровья во время пандемии COVID-19 осуществлялись в Азии и Европе, где болезнь распространилась впервые. Аналогичное исследование проведено в Польше, по результатам которого даны рекомендации по поддержке психического здоровья молодых людей и предложены дальнейшие направления лечения [30].

Л. Ма и соавт. (2021) проанализировали результаты 23 исследований с участием 57 927 детей и подростков. Установлено, что общая распространенность депрессии, тревоги, нарушений сна и симптомов посттравматического стресса составила 29, 26, 35 и 48% соответственно. У подростков и женщин распространенность депрессии и тревоги выше, чем у детей и мужчин [31].

Дети и подростки испытывают значительную тревогу и депрессию во время пандемии коронавирусной болезни. У подростков риск выше, особенно у девочек. Этим проблемам могут способствовать социальная изоляция, одиночество, отсутствие физических упражнений и семейный стресс. У детей, которые чувствуют себя небезопасно в отношении коронавирусной болезни, больше вероятность соматических симптомов, депрессии и тревоги. Родительский стресс и проблемы с психическим здоровьем увеличивают риск жестокого обращения с детьми [32].

В обзоре Н. Samji и соавт. (2022), включающем 116 исследований, проведенных в 2020–2021 гг. и посвященных глобальному воздействию COVID-19 на психическое здоровье детей и подростков, отмечена высокая распространенность страха, связанного с COVID-19, среди детей и подростков, а также более выраженная депрессивная и тревожная симптоматика по сравнению с допандемическими оценками.

Подростки старшего возраста, девочки, а также дети и подростки с нейроразнообразием и/или хроническими физическими заболеваниями с большей вероятностью испытывали негативные последствия для психического здоровья. Во многих исследованиях сообщалось об ухудшении психического здоровья детей и подростков из-за мер по борьбе с пандемией COVID-19.

Физические упражнения, доступ к развлечениям, позитивные семейные отношения и социальная поддержка способствуют улучшению показателей психического здоровья [33].

Исследования демонстрируют у детей и подростков усиление клинически значимой депрессии, суицидальных мыслей и поведения, а также симптомов тревоги, ассоциированных с коронавирусной инфекцией. Дети с ранее существ-

вовавшими эмоциональными и поведенческими проблемами особенно уязвимы. COVID-19 оказал серьезное влияние на психическое здоровье детей во всем мире, но выводы следует считать предварительными до тех пор, пока не будут проведены более тщательные исследования [34].

С. Chaabane и соавт. (2021) обобщили и проанализировали данные 10 исследований о влиянии закрытия школ во время пандемии COVID-19 на здоровье детей и подростков во всем мире. Закрытие школ из-за COVID-19 связано со значительным снижением числа госпитализаций и посещений педиатрических отделений неотложной помощи. Дистанционное обучение вызывало усиление тревожности и одиночества у молодых людей, а также способствовало детскому стрессу, печали, разочарованию, недисциплинированности и гиперактивности. Чем дольше длится закрытие школ и снижение ежедневной физической активности, тем выше прогнозируемое увеличение ИМТ и распространенности детского ожирения [35].

Рядом авторов проведен анализ исследований факторов риска ухудшения психического здоровья детей и подростков во время пандемии. Установлено, что некоторые из этих предикторов включают социальную изоляцию, время, проводимое у экрана, и чрезмерное использование социальных сетей, родительский стресс и плохие отношения между родителями и детьми, низкий социально-экономический статус, ранее существовавшие психические заболевания и/или инвалидность [36].

J.M.D. Oliveira и соавт. (2022) провели широкомасштабный поиск литературы по коронавирусной болезни у детей и подростков с последующим анализом результатов 19 исследований, показавших, что доля эмоциональных симптомов и изменений поведения варьировала от 5,7 до 68,5%, тревоги — от 17,6 до 43,7%, депрессии — от 6,3 до 71,5%, стресса — от 7 до 25%, распространенность ПТСР составила 85,5%, суицидальных мыслей — от 29,7 до 31,3%. Общие результаты показали, что число детей и подростков, у которых наблюдались последствия для психического здоровья во время пандемии COVID-19, сильно различалось в разных странах. Тем не менее отмечена явная тенденция к проблемам с психическим здоровьем [37].

Качество и масштабы воздействия пандемии COVID-19 на несовершеннолетних определяются многими факторами уязвимости, такими как возраст развития, уровень образования, ранее существовавшее состояние психического здоровья, экономическое неблагополучие или помещение в карантин из-за инфекции или страха перед инфекцией. В связи с этим есть острая необходимость в планировании лонгитюдных исследований, а также в реализации основанного на фактических данных подробного плана действий для удовлетворения психосоциальных и психических потребностей уязвимых детей и подростков во время пандемии, а также в постпандемический период.

Нужно улучшить доступ детей и подростков к службам поддержки психического здоровья, направленным на обеспечение мер по развитию адекватных механизмов выживания во время текущего кризиса. Для реализации этой инновационной политики в области охраны психического здоровья детей и подростков необходимо прямое и цифровое сотрудничество психиатров, психологов, педиатров и общественных волонтеров [38]. Постпандемический период требует от всех специалистов особой, систематизированной, планомерной и комплексной работы по организации медико-психологической поддержки населения [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 и изоляция вызвали чувство страха и беспокойства во всем мире. Это явление привело к краткосрочным, а также долгосрочным последствиям для психосоциального и психического здоровья детей и подростков. Качество и масштабы воздействия на несовершеннолетних определяются многими факторами уязвимости, такими как возраст развития, низкий образовательный статус, проблемы с психическим здоровьем, экономическое неблагополучие либо помещение в карантин из-за инфекции или страха перед инфекцией.

Ограничения, введенные для сдерживания распространения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), существенно повлияли на жизнь детей и подростков во всем мире. Закрытие школ, ограничение пребывания вне дома и социальное дистанцирование оказывают негативное влияние на их психическое здоровье. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять воздействие пандемии COVID-19

на психическое здоровье, а также факторы риска, связанные с ее негативными последствиями. Новые результаты помогут предотвратить и смягчить отрицательное воздействие COVID-19 на психическое здоровье детей и подростков.

Психическое здоровье населения в постковидном периоде требует значительного внимания. Лица, переболевшие коронавирусной инфекцией, нуждаются в психологической поддержке. Кризис в области здравоохранения, вызванный пандемией COVID-19, изменил распорядок дня семьи и школы, оставив детей и подростков без важных жизненных ориентиров. Это, в свою очередь, может влиять на их психическое здоровье, изменяя их поведенческие и психологические состояния. Поэтому лица, определяющие политику, специалисты по планированию здравоохранения, службы охраны психического здоровья молодежи, учителя, родители и исследователи должны быть готовы оказать им необходимую поддержку.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2020; 18(3): 15–20. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. *Infectious Diseases*. 2020; 18(3): 15–20. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20
2. Евсеева Г.П., Тепленёва Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В. и др. COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021; 80: 100–14. [Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V. et al. COVID-19 in the pediatric population. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021; 80: 100–14. (in Russian)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114
3. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17(3): 187–212. [Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A. et al. *Clinical features and management of the disease caused by new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. Pediatric Pharmacology*. 2020; 17(3): 187–212. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
4. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F.J. et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020; e201346. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
5. Gudbjartsson D.F., Helgason A., Jonsson H., Magnusson O.T. et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382(24): 2302–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2006100
6. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann. Intern. Med*. 2020; 173(5): 362–7. DOI: 10.7326/M20-3012
7. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 146(1): 203–6.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009
8. Rahimzadeh G., Noghabi M.E., Elyaderani F.K., Navaeifar M.R. et al. COVID-19 infection in Iranian children: a case series of 9 patients. *J. Pediatr. Rev*. 2020; 8(2): 139–44. DOI: 10.32598/jpr.8.2.139
9. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 2021; 27: 28–33. DOI: 10.1038/s41591-020-01202-8
10. Blair P.W., Brown D.M., Jang M., Antar A.A.R. et al. The clinical course of COVID-19 in the outpatient setting: a prospective cohort study. *Open Forum Infect. Dis*. 2021; 8(2): ofab007DOI: 10.1093/ofid/ofab007
11. Kabi A., Mohanty A., Mohanty A.P., Kumar S. Post COVID-19 syndrome: a literature review. *J. Adv. Med. Med. Res*. 2020; 32(24): 289–95. DOI: 10.9734/JAMMR/2020/v32i2430781
12. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J. et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with long COVID. *MedRxiv preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.14.20212555
13. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020; 6(4): 00542-2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
14. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: 136. DOI: 10.1136/bmj.n136
15. Green P. Risks to children and young people during covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020; 369: m1669. DOI: 10.1136/bmj.m1669
16. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D. et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *MedRxiv preprint*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.23.21250375
17. Marchi J., Johansson N., Sarkadi A., Warner G. The impact of the COVID-19 pandemic and societal infection control measures on children and adolescents' mental health: a scoping review. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 711791. DOI: 10.3389/fpsy.2021.711791
18. Li Y., Zhao J., Ma Z., McReynolds L.S. et al. Mental health among college students during the COVID-19 pandemic in China: a 2-wave longitudinal survey. *J. Affect. Disord*. 2021; 281: 597–604. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.109
19. Xiao H., Shu W., Li M., Li Z. et al. Social distancing among medical students during the 2019 coronavirus disease pandemic in china: disease awareness, anxiety disorder, depression, and behavioral activities. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(14): 5047. DOI: 10.3390/ijerph17145047
20. van de Groep S., Zanolie K., Green K.H., Sweijen S.W. et al. A daily diary study on adolescents' mood, empathy, and prosocial behavior during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2020; 15(10): e0240349. DOI: 10.1371/journal.pone.0240349
21. Orben A., Tomova L., Blakemore S.J. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2020; 4(8): 634–40. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30186-3
22. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M. et al. Profiting early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis*. 2020; 71(15): 778–85. DOI: 10.1093/cid/ciaa310
23. Rossi R., Succi V., Talevi D., Mensi S. et al. COVID-19 pandemic and lockdown measure impact on mental health among the general population in Italy. *MedRxiv preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.09.20057802
24. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227): 912–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
25. Tubbs A.S., Perlis M.L., Basner M., Chakravorty S. et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. *J. Clin. Psychiatry*. 2020; 81(2): 19m12964. DOI: 10.4088/JCP.19m12964

26. Wathelet M., Duhem S., Vaiva G., Baubet T. et al. Factors associated with mental health disorders among university students in France confined during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(10): e2025591. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25591
27. Tang S., Xiang M., Cheung T., Xiang Y.T. Mental health and its correlates among children and adolescents during COVID-19 school closure: the importance of parent-child discussion. *J. Affect. Disord.* 2021; 279: 353–60. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.016
28. Viola T.W., Nunes M.L. Social and environmental effects of the COVID-19 pandemic on children. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2022; 98(suppl.1): S4–12. DOI: 10.1016/j.jpmed.2021.08.003
29. Jones E.A.K., Mitra A.K., Bhuiyan A.R. Impact of COVID-19 on mental health in adolescents: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(5): 2470. DOI: 10.3390/ijerph18052470
30. Śniadach J., Szymkowiak S., Osip P., Waszkiewicz N. Increased depression and anxiety disorders during the COVID-19 pandemic in children and adolescents: a literature review. *Life (Basel)*. 2021; 11(11): 1188. DOI: 10.3390/life11111188
31. Ma L., Mazidi M., Li K., Li Y. et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2021; 293: 78–89. DOI: 10.1016/j.jad.2021.06.021
32. Meade J. Mental health effects of the COVID-19 pandemic on children and adolescents: a review of the current research. *Pediatr. Clin. North Am.* 2021; 68(5): 945–59. DOI:10.1016/j.pcl.2021.05.003
33. Samji H., Wu J., Ladak A., Vossen C. et al. Review: mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth — a systematic review. *Child Adolesc. Ment. Health.* 2022; 27(2): 173–89. DOI: 10.1111/camh.12501
34. Pfefferbaum B. Children's psychological reactions to the COVID-19 pandemic. *Curr. Psychiatry Rep.* 2021; 23(11): 75. DOI:10.1007/s11920-021-01289-x
35. Chaabane S., Doraiswamy S., Chaabna K., Mamtani R. et al. The impact of COVID-19 school closure on child and adolescent health: a rapid systematic review. *Children (Basel)*. 2021; 8(5): 415. DOI: 10.3390/children8050415
36. Caffo E., Asta L., Scandroglio F. Predictors of mental health worsening among children and adolescents during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2021; 34(6): 624–30. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000747
37. Oliveira J.M.D., Butini L., Pauletto P., Lehmkühl K.M. et al. Mental health effects prevalence in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Worldviews Evid. Based Nurs.* 2022; 19(2): 130–7. DOI: 10.1111/wvn.12566
38. Singh S., Roy D., Sinha K., Parveen S. et al. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: a narrative review with recommendations. *Psychiatry Res.* 2020; 293: 113429. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113429
39. Волкова О.В., Шестерня П.А. Стратегии и направления организации медико-психологической помощи в пост-пандемийный период. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020; 3: 5–10. [Volkova O.V., Shesternya P.A. Strategies and trends for organization of medical and psychological assistance in post-pandemic period. *Siberian Medical Review.* 2020; 3: 5–10. (in Russian)]. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-5-10

Поступила / Received: 25.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 16.08.2022

Об авторах / About the authors

Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8353-3513. <https://orcid.org/0000-0003-1133-4447>. E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Эверт Лидия Семёновна / Evert, L.S. — д. м. н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4099-8973. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>. E-mail: lidiya_evert@mail.ru

Костюченко Юлия Ринатовна / Kostyuchenko, Yu.R. — младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-2064. <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>. E-mail: axmeldinova@mail.ru

Власова Евгения Николаевна / Vlasova, E.N. — к. психол. н., доцент, заместитель директора по науке Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6186-9904. <https://orcid.org/0000-0002-5320-5232>. E-mail: vlasova6510@gmail.com

Фотекова Татьяна Анатольевна / Fotekova, T.A. — д. психол. н., доцент кафедры общепрофессиональных дисциплин Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6876-5540; <https://orcid.org/0000-0002-2484-6049>. E-mail: fotekova@yandex.ru

Факторы риска развития прогрессирующего течения atopического дерматита у детей и подростков

В.А. Соболева^{1, 2} ✉, А.В. Кудрявцева^{1, 2}, О.А. Свитич^{1, 2}, Н.А. Геппе¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить факторы риска развития прогрессирующего течения atopического дерматита (АтД) у детей и подростков.

Дизайн: наблюдательное поперечное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 89 пациентов с АтД в возрасте от 2 месяцев до 17 лет. Верификация диагноза проводилась по критериям Hanifin и Rajka (1980), оценка выраженности изменений – по индексу SCORAD.

Результаты. Чаще всего встречалась эритематосквамозная (ЭрС) форма АтД (n = 44; 49,4%), ЭрС форма с лихенизацией (ЭрСЛ) наблюдалась у 28 (31,5%) детей, лихеноидная (Л) — у 17 (19,1%) (p < 0,05). Среднетяжелое и тяжелое течение АтД отмечено более чем в 50% случаев (p < 0,05). Показатели SCORAD были максимальными при Л форме (p < 0,05). Прогрессирующее течение заболевания чаще имело место у детей с наследственной отягощенностью по материнской линии, ранним дебютом, более коротким периодом грудного вскармливания. Увеличение продолжительности АтД влияло на риск возникновения Л форм.

Заключение. Риск развития прогрессирующего течения АтД выше у детей с наследственной отягощенностью по материнской линии, ранним дебютом болезни на фоне непродолжительного грудного вскармливания. Клинические проявления atopического марша в основном представлены сезонным аллергическим ринитом, реже — бронхиальной астмой.

Ключевые слова: atopический дерматит, тяжелое течение, дети, подростки.

Вклад авторов: Соболева В.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ собственных результатов исследования, написание текста рукописи; Кудрявцева А.В., Свитич О.А. — разработка темы, редактирование рукописи; Геппе Н.А. — оценка актуальности проведенной работы, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Соболева В.А., Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Геппе Н.А. Факторы риска развития прогрессирующего течения atopического дерматита у детей и подростков. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 41–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-41-44

Risk Factors for the Development of a Progressive Course of Atopic Dermatitis in Children and Adolescents

V.A. Soboleva^{1, 2} ✉, A.V. Kudryavtseva^{1, 2}, O.A. Svitich^{1, 2}, N.A. Geppe¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119991

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov"; 5a Maly Kazeny Lane, Moscow, Russian Federation 105064

ABSTRACT

Study Objective: To determine the risk factors for the development of a progressive course of atopic dermatitis (AD) in children and adolescents.

Study Design: Observational prospective cross-sectional study.

Materials and Methods. The study enrolled 89 outpatients with AD aged 2 months — 17 years. The diagnosis was verified based on Hanifin and Rajka criteria (1980); skin disorders were assessed via SCORAD followed by statistical analysis. Family history, breastfeeding duration and symptoms manifestation were assessed.

Study Results. Based on our results, compared to children with erythematous-squamous plaques with lichenization AD (ESPL) and lichenoid AD (L), children with erythematous-squamous plaques of AD (ESP) predominated (ESP vs. ESPL vs. L: 44 (50%) vs. 28 (31%) vs. 17 (19%) respectively (p < 0.05). Progressive AD was noticed in more than 50% (p < 0.05). SCORAD index was maximal in lichenoid AD (p < 0.05). Progressive AD is frequently accompanied with genetic predisposition on the mother's side as well as early AD manifestation and shorter breastfeeding. Prolonged course of the disease influences the risks for lichenoid forms.

Conclusion. Risks for progressive course of AD is higher in children with genetic predisposition on the mother's side, duration of breastfeeding with regard to early AD manifestation. Basically, clinical symptoms of the atopical march were related to seasonal allergic rhinitis, less often with asthma.

Keywords: atopic dermatitis, severe cases, children, adolescents.

Contributions: Soboleva, V.A. reviewed published articles about atopic dermatitis, collected and analyzed the data of the study, and wrote the paper; Kudryavtseva, A.V. and Svitich, O.A. designed the paper topic and edited the paper; Geppe N.A. assessed the validity of the study and confirmed the paper for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Soboleva V.A., Kudryavtseva A.V., Svitich O.A., Geppe N.A. Risk Factors for the Development of a Progressive Course of Atopic Dermatitis in Children and Adolescents. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 41–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-41-44

✉ Соболева Виктория Александровна / Soboleva, V.A. — E-mail: vasoboleva@list.ru



Оригинальная
статья



Original
Paper

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, нередко имеющее тенденцию к прогрессирующему, рецидивирующему течению [1–4]. Заболевание встречается как у детей, так у взрослых людей [2, 5]. В большинстве случаев его рассматривают как патологию, свойственную детскому возрасту.

Дебют АтД происходит на первом году жизни более чем у 50% детей с этим заболеванием, до 5 лет — у 85% [2, 6]. В основном наблюдается легкое и среднетяжелое течение болезни. Частота тяжелых прогрессирующих форм составляет примерно 5%. С возрастом у пациентов, у которых сохраняются симптомы АтД, тяжелые формы встречаются чаще [3, 4]. По результатам ряда исследований, распространенность АтД у взрослых людей варьирует от 10 до 25% [3, 5].

АтД — заболевание с непрерывно рецидивирующим течением, когда после улучшения состояния больного на фоне успешного лечения вновь может возникнуть обострение, которое нередко невозможно предупредить. С возрастом АтД способен прогрессировать, обострения могут быть более продолжительными и хуже поддаваться лечению. Практически у каждого второго взрослого или каждого третьего ребенка с АтД наблюдается среднетяжелое или тяжелое течение [7].

Известно, что с увеличением продолжительности заболевания более тяжелое течение АтД встречается чаще. Вследствие этого купирование воспалительного процесса занимает больше времени.

Несмотря на риск развития тяжелых форм, при данном заболевании возможно и внезапное выздоровление, которое наступает у 70% пациентов после годовалого возраста, у остальных ремиссия может случиться в первые 5 лет жизни. У 40–70% детей, имевших АтД в младенческом возрасте, спонтанная ремиссия наступает до 12 лет [6]. Иногда после достаточно продолжительной ремиссии симптомы болезни могут рецидивировать уже во взрослом возрасте. По данным ряда исследований, показатели распространенности АтД в детстве составляют 10–50% против 12% во взрослой популяции [5, 8].

В силу волнообразного течения заболевания и трудностей сохранения ремиссии пациенты постоянно находятся в группе риска очередного обострения или прогрессирования болезни даже после проведенного успешного лечения [9]. Из-за частых обострений АтД, особенно при тяжелом течении, возникают трудности при выборе одежды. Длительный зуд и видимые изменения на коже сказываются на психоэмоциональном статусе пациентов. Из-за мучительного зуда, самого значимого симптома АтД [10], и нарушения сна значительно снижается качество жизни больного и всей его семьи. У больных отмечают склонность к депрессивным и тревожным расстройствам [3].

Определенный вклад в формирование АтД вносит наследственная предрасположенность [8]. Так, риск развития АтД у ребенка выше, если у одного или обоих родителей уже есть аллергическое заболевание [11, 12].

Цель данного исследования — определить факторы риска развития прогрессирующего течения АтД у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2020–2022 гг. в Университетской детской клинической больнице Сеченовского Университета проведен анализ распространенности и тяжести течения разных клинико-морфологических форм АтД у пациентов, наблюдающихся в лечебно-диагностическом отделении Сеченовского центра материнства и детства. В исследовании приняли участие 89 пациентов

с АтД в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, средний возраст — 4,83 года (95% ДИ: 0,2–16), мальчиков и девочек было примерно поровну: 46 (52%) и 43 (48%) соответственно.

Диагноз верифицировали по критериям Hanifin и Rajka (1980) [5], проанализированы распространенность, локализация местного воспалительного процесса и интенсивность зуда. Степень тяжести обострения оценивалась в баллах по шкале SCORAD: эритема, отек/папула, корки/мокнутие, эскориации, лихенизация, сухость кожи, нарушение сна и выраженность зуда. Течение АтД считалось легким при 0–30 баллах, среднетяжелым — 30–60 баллах, тяжелым — выше 60 баллов. Анализировали также семейный анамнез детей, длительность грудного вскармливания и возраст дебюта заболевания.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики в пакете Excel Microsoft и программах Statistica 6.0, WINSTAT 4.3 и SPSS v15.0 с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения, — точного метода Фишера и критерия χ^2 , а также традиционно применяемого в биомедицинских исследованиях t-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больных с эритематосквамозной (ЭрС) формой АтД было больше, чем с ЭрС с лихенизацией (ЭрСЛ) и лихеноидной (Л) формами: 44 (49,4%), 28 (31,5%) и 17 (19,1%) соответственно ($p < 0,05$). Средний возраст оказался самым низким при ЭрС форме — $2,85 \pm 2,8$ года, самым высоким — при Л форме: $6,9 \pm 4,3$ года ($p < 0,05$), средний возраст больных с ЭрСЛ — $5,13 \pm 4,5$ года, что нередко соответствовало продолжительности болезни, так как у 82 (92,1%) больных был ранний дебют АтД.

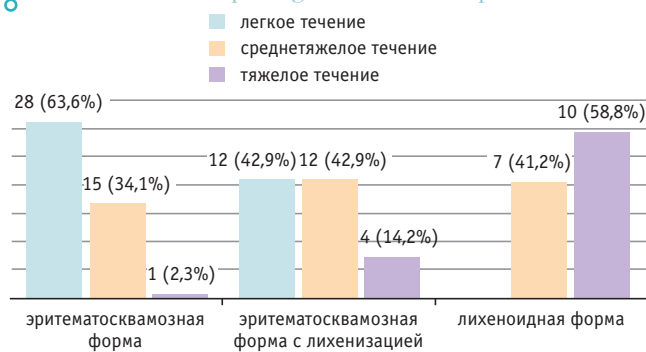
Прогрессирующее течение с развитием среднетяжелых и тяжелых форм АтД отмечено более чем в 50% случаев ($p < 0,05$) (рис. 1). В большинстве случаев врачам было трудно перевести АтД в состояние клинической ремиссии на фоне лечения из-за выраженности воспалительного процесса, о чем свидетельствовали высокие показатели SCORAD, максимальные при Л форме ($p < 0,05$): при ЭрС форме средний показатель составил 25,9 балла, при ЭрСЛ — 35,2, при Л — 66,8.

Тяжелое течение болезни в основном наблюдалось у детей с Л клинико-морфологической формой, легкое — с ЭрС (см. рис. 1).

При прогрессирующем течении АтД на кожном покрове значимо чаще обнаруживались лихеноидные элементы,

Рис. 1. Распределение больных по тяжести течения и клинико-морфологическим формам атопического дерматита

Fig. 1. Distribution of patients depending on the severity and clinical and morphological forms of atopic dermatitis



характеризующие хроническую фазу локального воспаления ($\chi^2 = 4,2$, что меньше $\chi^2 (0,05, 2) = 5,99$).

В нашем исследовании больные с АтД чаще были в семье первыми детьми ($n = 64, 71,9\%$), дебют АтД чаще всего приходился на первое полугодие жизни. В большинстве случаев АтД начинался в первые 6 месяцев жизни. Наши данные согласуются с опубликованными результатами западных исследований, в которых отмечали, что дебют АтД наиболее часто приходится на 1-й год жизни ребенка [13].

У детей с тяжелым течением АтД первые симптомы болезни возникали раньше, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением. При прогрессирующем тяжелом течении заболевания 12 (80%) детей заболели в первые 4 месяца жизни, у 27 (67,5%) детей с легким и у 14 (41,2%) со среднетяжелым течением дебют произошел после 6 месяцев жизни ($p < 0,05$).

При анализе наследственной отягощенности установлено, что тяжелое течение АтД имеет место у детей с семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям со стороны матери. При легком течении такой анамнез был в 11 (27,5%), при среднетяжелом — в 12 (35,3%), при тяжелом — в 8 (53,3%) случаях ($p < 0,05$). Наши данные совпадают с результатами другого исследования, в котором показано, что, если АтД страдал родственник ребенка по линии матери, дебют заболевания у него происходил в более раннем возрасте, а сам дерматит протекал тяжелее [14].

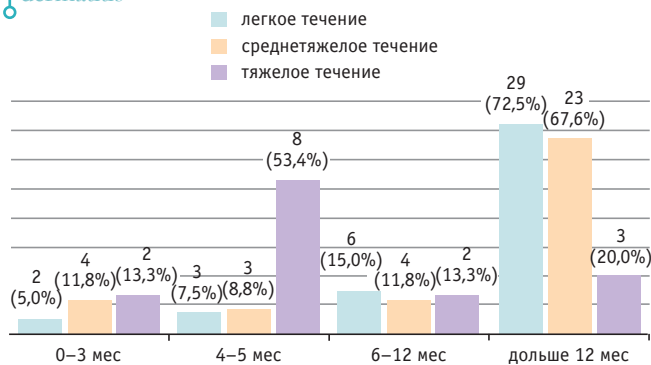
Частота угрозы прерывания беременности оказалась выше в группе детей со среднетяжелым течением болезни, чем при тяжелом: 9 (26,5%) против 2 (13,3%) ($\chi^2 = 4,1$, что меньше $\chi^2 (0,05, 2) = 5,99$). Дети дольше находились на грудном вскармливании при легком и среднетяжелом течении: 29 (72,5%) и 23 (67,6%) соответственно получали его дольше года (рис. 2), у большинства детей с тяжелыми формами АтД грудное вскармливание продолжалось не более 6 месяцев.

Наступление или сохранение ремиссии АтД напрямую связывают со своевременной верификацией диагноза и выбором адекватной наружной и системной терапии. Пациенты с АтД нередко имеют сопутствующие аллергические заболевания, такие как бронхиальная астма, поллиноз и пищевая аллергия [3]. Однако у 40% больных АтД может отсутствовать подтвержденная IgE-обусловленная сенсibilизация [15].

С 2001 г. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии и Всемирная аллергологическая организация предложили разделять АтД на внешний и внутренний типы, протекающие с аллергией и без нее [16, 17]. Иногда специалисты называют АтД экземой без указания «атопическая», подчеркивая, что ряд пациентов не имеют атопии. В настоящее время немногие специалисты используют данный термин [18].

Возникновение новых симптомов аллергических заболеваний при атопическом марше может быть связано с чрескожной сенсibilизацией. Нередко АтД сопровождается пищевой ал-

Рис. 2. Продолжительность грудного вскармливания у детей с атопическим дерматитом
Fig. 2. Duration of breastfeeding in children with atopic dermatitis



лергией с присоединением впоследствии сезонного аллергического ринита и аллергической бронхиальной астмой [8, 19].

При анализе факторов, влияющих на формирование АтД, эксперты предложили две гипотезы развития этого заболевания — «изнутри наружу» и «снаружи внутрь», что соответствует «внутреннему» и «внешнему» типам болезни. Ведущую роль в появлении симптомов болезни играет кожный барьер, когда дефицит филагрина приводит к повышенным потерям воды и, при внешнем типе, к развитию чрескожной сенсibilизации организма [3].

В последнее время гипотеза сенсibilизации организма вследствие нарушения целостности кожного покрова с повышенным риском проникновения во внутреннюю среду чужеродных белков признана ведущей. На фоне существующего воспалительного процесса дополнительный контакт с аллергенами усугубляет течение кожного синдрома, приводя к возникновению тяжелой формы АтД [20].

Одновременно с нарушением соотношения структурных белков кожного барьера меняется строение липидов кожи, что еще больше усугубляет нарушения, ведущие к повышенной проницаемости кожного барьера с последующим развитием патологического иммунного ответа [8].

При оценке наличия сопутствующей патологии мы обращали внимание на более частое сочетание АтД с сезонным аллергическим ринитом и более редкое — с бронхиальной астмой: 42 (47,2%) против 18 (20,2%) ($p < 0,05$). Большинство детей с ЭрС и Л формами страдали только АтД без знаков сенсibilизации и без выявленной сопутствующей аллергической патологии. Их можно отнести к пациентам с внутренним типом АтД (табл.). Сезонным аллергическим ринитом в основном страдали дети с ЭрСЛ ($p < 0,05$).

На течение АтД может влиять колонизация кожи условно-патогенной флорой [21]. На каждом покрове пациентов с АтД

Таблица / Table

Наличие сочетания атопического дерматита с другой аллергической патологией, n (%)
A combination of atopic dermatitis and another allergy, n (%)

Наличие сопутствующей патологии	Эритематосквамозная форма (n = 44)	Эритематосквамозная форма с лихенизацией (n = 28)	Лихеноидная форма (n = 17)
Сезонный аллергический ринит	15 (34,0)	22 (78,6)*	5 (29,4)
Бронхиальная астма	11 (25,0)	5 (17,9)	2 (11,8)
Нет сопутствующей патологии	20 (45,5)	5 (17,9)	10 (58,8)

* Отличия от детей с эритематосквамозной и лихеноидной формами статистически значимы ($p < 0,05$).

* The difference from children with erythematous-squamous and lichenoid forms is statistically significant ($p < 0.05$).

выявляют рост *Staphylococcus aureus*. В очагах воспалительного процесса он встречается в 30–100% случаев [22, 23]. Известно, что *S. aureus* способен значительно снижать экспрессию антимикробных пептидов, блокируя контроль роста и размножения бактерии со стороны врожденного иммунитета [24].

В нашем исследовании не было детей с текущей пиодермией. При этом в анамнезе значительно чаще родители отмечали наличие вторичного инфицирования при тяжелых формах АД, чем при среднетяжелых и легких вариантах течения болезни (4 (22%), 3 (9%) и 1 (2%) соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — распространенное заболевание у детей с хроническим течением и частыми рецидивами. Риск развития прогрессирующего течения болезни выше у детей с наследственной отягощенностью по материнской линии, ранним дебютом болезни на фоне непродолжительного грудного вскармливания. Некоторые дети имеют клинические проявления атопического марша, в основном диагностируется сезонный аллергический ринит, реже — бронхиальная астма.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Honda T., Kabashima K. Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(4): 1136–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.008
- Mohn C.H., Blix H.S., Halvorsen J.A., Nafstad P. et al. Incidence trends of atopic dermatitis in infancy and early childhood in a nationwide prescription registry study in Norway. *JAMA Netw. Open.* 2018; 1(7): e184145. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4145
- Silverberg J.I., Nelson D.B., Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J. Dermatol. Treat.* 2016; 27(6): 568–76. DOI: 10.1080/09546634.2016.1174765
- Eichenfield L.F., Luger T., Papp K., Silverberg J.I. et al. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* 2020; 19(1): 50–64. DOI: 10.36849/JDD.2020.4508
- Fishbein A.B., Silverberg J.I., Wilson E.J., Ong P.Y. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection. *J. Allergy Clin. Immunol. In Practice.* 2020; 8(1): 91–101. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.044
- Kim Y.J., Yun S.J., Lee J.B., Kim S. J. et al. Four years prospective study of natural history of atopic dermatitis aged 7–8 years at an individual level: a community-based survey by dermatologists' skin examination in childhood. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(6): 684–9. DOI: 10.5021/ad.2016.28.6.684
- Moyle M., Cevikbas F., Harden J.L., Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Experim. Dermatol.* 2019; 28(7): 756–68. DOI: 10.1111/exd.13911
- Ratchataswan T., Banzon T.M., Thyssen J.P., Weidinger S. et al. Biologics for treatment of atopic dermatitis: current status and future prospect. *J. Allergy Clin. Immunol. In Practice.* 2021; 9(3): 1053–65. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.034
- Diluvio L., Dattola A., Cannizzaro M.V., Franceschini C. et al. Clinical and confocal evaluation of avenanthramides-based daily cleansing and emollient cream in pediatric population affected by atopic dermatitis and xerosis. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2019; 154(1): 32–6. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06002-9
- Soeberdt M., Kilic A., Abels C. Small molecule drugs for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 881: 173242. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173242
- Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
- Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., Wang J. et al. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 2721. DOI: 10.1038/s41598-020-59627-7
- Henriksen L., Simonsen J., Haerskjold A., Linder M. et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 136(2): 360–6.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.003
- Petriashvili M., Jorjoliani L. The peculiarities of clinical course of atopic dermatitis and the comorbid conditions in early infancy. *Georgian Med. News.* 2020; 298: 53–7.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32(5): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891
- Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Brujinzeel-Koomen C. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56(9): 813–24. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
- Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113(5): 832–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
- Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F. et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(7): CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2
- Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharma C., Dai D. et al. Predicting the atopic march: results from the Canadian healthy infant longitudinal development study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(2): 601–7.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.024
- Gupta J., Margolis D.J. Filaggrin gene mutations with special reference to atopic dermatitis. *Curr. Treat. Options Allergy.* 2020; 7(3): 403–13. DOI: 10.1007/s40521-020-00271-x
- Кудрявцева А.В., Морозова О.А., Саввина Ю.А. Инфицирование стафилококком пораженной кожи детей с атопическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2013; 3(34): 23–7. [Kudryavtseva A.V., Morozova O.A., Savvina Yu.A. The staphylococcal infection of skin lesions in children with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2013; 3(34): 23–7. (in Russian)]
- Butaye P., Argudin M.A., Smith T.C. Livestock-associated MRSA and its current evolution. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* 2016; 3: 19–31.
- Кудрявцева А.В., Катосова Л.К., Балаболкин И.И., Асеева В.Г. Роль золотистого стафилококка при атопическом дерматите у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2003; 82(6): 32–6. [Kudryavtseva A.V., Katosova L.K., Balabolkin I.I., Aseeva V.G. Role of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2003; 82(6): 32–6. (in Russian)]
- Paller A.S., Kong H.H., Seed P., Naik S. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(1): 26–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032

Поступила / Received: 18.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.09.2022

Об авторах / About the authors

Соболева Виктория Александровна / Soboleva, V.A. — ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7514-1196. <http://orcid.org/0000-0003-1758-5909>. E-mail: vasoboleva@list.ru

Кудрявцева Ася Валерьевна / Kudryavtseva, A.V. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8418-7619. <http://orcid.org/0000-0002-0363-6106>. E-mail: kudassia@gmail.com

Свитич Оксана Анатольевна / Svitich, O.A. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); директор ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. eLIBRARY.RU SPIN: 8802-5569. eLIBRARY.RU SPIN: 8802-5569. <http://orcid.org/0000-0003-1757-8389>. E-mail: svitichoa@yandex.ru

Геппе Наталья Анатольевна / Geppe, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Эозинофильный гастрит у ребенка. Как заподозрить? Критерии диагностики

И.В. Бережная^{1,2} ✉, Л.В. Гончарова², И.Д. Майкова², Е.Р. Радченко², Е.И. Епифанова², Е.В. Скоробогатова², И.М. Османов², И.Н. Захарова^{1,2}, А.С. Кошурникова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современные данные об эозинофильном поражении желудка у детей с разбором клинического случая. **Основные положения.** Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанные с первичной тканевой эозинофилией, представляют собой гетерогенную группу изменений, характеризующихся воспалением, с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей при отсутствии других известных причин. Клинические проявления аллергических воспалительных заболеваний ЖКТ чаще всего неспецифичны. В зависимости от уровня поражения выделяют эозинофильные гастрит (ЭоГ), энтерит и колит. В последние годы эксперты уделяют этой проблеме все больше внимания, однако до сих пор в мире нет общих эпидемиологических данных о распространенности патологии в популяциях взрослых и детей.

Заключение. В настоящее время отсутствуют четкие морфологические критерии диагностики эозинофильных поражений желудка, тонкой и толстой кишки у детей, а клинические проявления, особенно у детей раннего возраста, неспецифичны. При постановке диагноза ЭоГ необходимо учитывать семейный аллергологический анамнез, совокупность данных лабораторной диагностики (эозинофилию в клиническом анализе крови и высокий уровень общего иммуноглобулина Е) и результаты морфологического исследования биоптата слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: дети, эозинофильный гастрит, эозинофилия, тканевая эозинофилия, пищевая аллергия.

Вклад авторов: Захарова И.Н., Османов И.М. — разработка концепции статьи, утверждение рукописи для публикации; Гончарова Л.В., Майкова И.Д., Радченко Е.Р., Епифанова Е.И., Скоробогатова Е.В., Кошурникова А.С. — наблюдение и лечение пациента; Бережная И.В. — написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бережная И.В., Гончарова Л.В., Майкова И.Д., Радченко Е.Р., Епифанова Е.И., Скоробогатова Е.В., Османов И.М., Захарова И.Н., Кошурникова А.С. Эозинофильный гастрит у ребенка. Как заподозрить? Критерии диагностики. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 45–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-45-51

Eosinophilic Gastritis in a Child. How to Suspect? Diagnostic Criteria

I.V. Berezhnaya^{1,2} ✉, L.V. Goncharova², I.D. Maikova², E.R. Radchenko², E.I. Epifanova², E.V. Skorobogatova², I.M. Osmanov², I.N. Zakharova^{1,2}, A.S. Koshurnikova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² Z.A. Bashlyayeva Municipal Clinical Children's Hospital at Moscow Healthcare Department; 28 Geroev Panfilovtsev Str., Moscow, Russian Federation 125373

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyze current data on eosinophilic lesions of the stomach in children with the analysis of a clinical case.

Key points. Diseases of the gastrointestinal tract associated with primary tissue eosinophilia are a heterogeneous group of changes characterized by inflammation, with predominantly eosinophilic tissue infiltration in the absence of other known causes. Clinical manifestations of allergic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract are most often nonspecific. Depending on the level of the lesion, eosinophils are distinguished: gastritis (EoG), enteritis, and colitis. In recent years, more and more attention of experts has been directed to research in this area, but so far there are no general epidemiological data on the prevalence of this pathology in the population, both adults and children.

Conclusion. Currently, there are no clear morphological criteria for diagnosing eosinophilic lesions of the stomach, small and large intestine in children, and clinical manifestations, especially in young children, are nonspecific. When making a diagnosis of EoG, it is necessary to take into account a family allergic history, a set of laboratory diagnostic data (eosinophilia in a clinical blood test and a high level of total IgE) and a morphological study of a biopsy of the gastric mucosa.

Keywords: children, eosinophilic gastritis, eosinophilia, tissue eosinophilia, food allergy.

Contributions: Zakharova, I.N., Osmanov, I.M. — article conception, approval of the manuscript for publication; Goncharova, L.V., Maikova, I.D., Radchenko, E.R., Epifanova, E.I., Skorobogatova, E.V., Koshurnikova, A.S. — observation and treatment of the patient; Berezhnaya, I.V. — writing the manuscript, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

✉ Бережная Ирина Владимировна / Berezhnaya, I.V. — E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru



For citation: Berezhnaya I.V., Goncharova L.V., Maikova I.D., Radchenko E.R., Epifanova E.I., Skorobogatova E.V., Osmanov I.M., Zakharova I.N., Koshurnikova A.S. Eosinophilic Gastritis in a Child. How to Suspect? Diagnostic Criteria. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 45–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-45-51

В последние годы растет интерес ученых к эозинофильным заболеваниям ЖКТ. Это связано с увеличением распространенности атопических заболеваний и изучением методов влияния на их течение. Сейчас эксперты говорят о том, что статистические данные в 2,8–3,9 раза меньше истинной распространенности атопии в мире.

Аллергические заболевания — бич не только современного мира. Клинические проявления аллергических реакций на пищу описаны в истории медицины множеством самых именитых врачей. Известно, что в египетских летописях, датированных 2540 г. до нашей эры, найдено описание смерти фараона Менеса, который скончался от аллергического шока после укуса осы (пчелы). В работах гениального Гиппократова (V век до нашей эры) описаны кожные и желудочно-кишечные реакции на употребление некоторых продуктов, в частности молока.

Термин «аллергия» появился только в середине прошлого века. В основном акцент был сделан на группу IgE-зависимых состояний: атопический дерматит, поллиноз, бронхиальную астму, пищевую аллергию.

Согласно международным и российским рекомендациям, пищевая аллергия — это особая реакция на пищевые компоненты, которая опосредована иммунологическим механизмом. Важно отметить, что реакции могут быть не только специфически IgE-опосредованными, но и IgE-не опосредованными, то есть клеточно-опосредованными, и также смешанными (IgE и клеточно-опосредованными). По данным исследований, пищевая аллергия носит IgE-зависимый характер только в 30% случаев, что значительно затрудняет диагностику [1]¹. В работах последних лет указано, что атопический марш (иначе известный как аллергический) относится к естественному развитию аллергических проявлений и начинается в уже в раннем возрасте [2]. По данным профессора Е.А. Корниенко и соавт., у трети детей с атопическими заболеваниями есть гастроинтестинальное поражение с той или иной степенью эозинофилии [3].

Ранее термин «атопия» ассоциировали с гиперчувствительностью, опосредованной специфической IgE-зависимой реакцией. Сейчас стало ясно, что в контексте марша IgE является патофизиологическим медиатором только некоторых, но не всех аллергических заболеваний. Атопический марш представляет собой стереотипное прогрессирование состояний, которые имеют общие генетические и экологические предрасполагающие факторы.

Эти состояния разделяют иммунологическую особенность воспалительной реакции, включающей развитие антиген-специфических Т-хелперов типа 2, образование специфических для аллергена молекул IgE, активацию гранулоцитов и такие клинические признаки, как образование слизи и отек [2]. Классически атопический марш начинается с атопического дерматита и прогрессирует до IgE-опосредованной пищевой аллергии, астмы и/или аллергического ринита, эозинофильных поражений ЖКТ. По данным D.A. Hill и соавт., опублико-

ванным в 2018 г., развитие эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) является поздним проявлением атопического марша [4].

До сих пор требуют ответа несколько вопросов, касающихся терминологии, диагностики и лечения эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ) у детей.

1. Какое количество эозинофилов, обнаруженных в желудке и двенадцатиперстной кишке, достаточно для постановки диагноза ЭГИЗ — эозинофильных гастрита (ЭоГ) и энтерита (ЭоЭт)?
2. Какой код по МКБ-10 использовать?
3. Как лечить ЭГИЗ у ребенка раннего возраста?

В феврале 2022 г. в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology* опубликованы Международные согласительные рекомендации по номенклатуре эозинофильных желудочно-кишечных заболеваний, в которых определены диагностические критерии для каждого отдела эозинофильного поражения ЖКТ. Принят термин «эозинофильные желудочно-кишечные заболевания» (eosinophilic gastrointestinal diseases)².

В России в настоящее время нет общепринятого документа, однако термин «эозинофильные гастроинтестинальные заболевания» авторам кажется наиболее удобным в использовании. К группе ЭГИЗ относят ЭоЭ, ЭоГ, ЭоЭт и эозинофильный колит. Во избежание путаницы не рекомендовано использование термина «эозинофильный гастроэнтерит»³, при сочетании поражения желудка и тонкой кишки целесообразно применять два термина: ЭоГ и ЭоЭт.

Наиболее хорошо изучен патогенез ЭоЭ, как у взрослых, так и у детей. В помощь практическому врачу разработаны и внедрены в практику в 2018 г. клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и терапии ЭоЭ. Однако эозинофильные поражения желудка, тонкой и толстой кишки до настоящего момента не имеют четко определенных морфологических критериев, что значительно затрудняет диагностику и выбор тактики терапии.

До настоящего времени нет регламентирующего документа, позволяющего с высокой точностью поставить диагноз эозинофильного поражения отделов ЖКТ ниже пищевода. В работе Н. Ко и соавт. (2014) в качестве диагностического критерия для постановки диагноза ЭоГ принята инфильтрация слизистой желудка более 70 эозинофилов в поле зрения. Из всех обследованных детей (средний возраст — 7,5 года) у 30 отмечена яркая клиническая картина гастрита, у 50% из них было сочетанное эозинофильное поражение нескольких отделов ЖКТ. Авторы отметили сочетание ЭоГ и ЭоЭт у 43% детей, ЭоГ и ЭоЭт с выраженным синдромом мальабсорбции — у 21% [5].

В японском исследовании Т. Matsushita и соавт. (2015) проведена оценка биоптатов антрального отдела желудка 15 взрослых пациентов с ЭоГ. Пиковое количество эозинофилов в антральном отделе желудка при ЭоГ составило 283 ± 164 эозинофила/ $\times 400$ против 11 ± 9 эозинофилов/ $\times 400$ у здоровых людей. Выявлена прямая корреляция с эозинофилией в периферической крови у пациентов с ЭоГ: чем тяжелее течение заболевания, тем уровень эозинофилии

¹ Federal Bureau of Prisons Clinical Guidance. Management of food allergies. November 2017. URL: http://www.bop.gov/resources/health_care_mngmt.jsp (дата обращения — 11.09.2022).

² Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P., Rothenberg M.E. et al. International Consensus Recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20(11): 2474–84.E3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.017>

³ Там же.

выше в периферической крови и тем выше плотность инфильтрации слизистой эозинофилами [6].

По данным J.M. Caldwell и соавт. (2014), периферическая эозинофилия выявляется не более чем у 30% пациентов с ЭГИЗ без атопии и у большинства с анамнезом атопии [7].

Во всех представленных работах число пациентов слишком незначительно для применения количественной оценки при постановке диагноза ЭоГ.

M.H. Collins и соавт. (2018) предложили другой подсчет эозинофилов в слизистой желудка, суммировав их количество в нескольких биоптатах. Критерии гистологической диагностики ЭоГ включают ≥ 30 эозинофилов в поле зрения при ≥ 5 биоптатах и ≥ 70 в поле зрения при ≥ 3 биоптатах. Общими признаками ЭоГ-биопсии авторы считают эозинофильные скопления в расширенной собственной пластинке, избыток интраэпителиальных эозинофилов, эозинофильный криптит/абсцесс и эозинофилы в мышечной слизистой оболочке и подслизистой оболочке [8].

Профессор Е.А. Корниенко и соавт. (2018) предложили считать диагностическим критерием ЭоГ инфильтрацию эозинофилами стенки желудка более 20 в поле зрения [3].

E.J. Brenner и соавт. (2021) инициировали анализ в педиатрической когорте с ЭГИЗ в связи с недостаточной информативностью визуальной оценки ЭГДС без данных морфологического исследования. Обследование 509 детей (средний возраст — 10,5 года) показало наличие тканевой эозинофилии ЖКТ в 7,7% случаев, а среди пациентов с периферической эозинофилией и гипоальбуминемией — до 9,1%. Тканевая эозинофилия учитывалась при интенсивности инфильтрации в желудке более 20 эозинофилов в поле зрения [9].

Однако в Italian Journal of Pediatrics в 2019 г. опубликован клинический случай заболевания младенца 4 месяцев с анемией и ЭоГ, когда за диагностический критерий эозинофильной инфильтрации стенки желудка приняли 5 эозинофилов в поле зрения [10].

В публикации G. Pennelli и соавт. 2020 г. представлены следующие диагностические критерии ЭоГ у взрослых: > 30 эозинофилов/поле высокой мощности (HPF) на микроскопах, оснащенных широкообъективными окулярами (FN 22), по крайней мере в 5 отдельных биоптатах при отсутствии известных сопутствующих причин эозинофилии (например, инфек-

ции *Helicobacter pylori*, болезни Крона, паразитарных инфекций и гематологических или лимфоидных заболеваний) [11].

Одни из последних критериев оценки тканевой эозинофилии в ЖКТ опубликованы в журнале *Annals of Gastroenterology* в 2020 г. Исследование проведено в трех крупных стационарах в Афинах, Риме, Мадриде, в общей сложности оценены данные ЭГДС и морфологического обследования 111 детей (средний возраст — 10,5 года) с клиникой гастрита и 73 детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР). Морфологическая оценка проведена одним патологоанатомом во всех трех лечебных учреждениях. Полученные данные в группе контроля показали, что в здоровой слизистой желудка эозинофилы отсутствуют, у детей с ЭоГ критерий диагностики — более 10 эозинофилов в поле зрения [12].

Общие данные, представленные авторами описанных выше исследований, приведены в *таблице 1*.

КАКОЙ КОД ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

В клинических рекомендациях по диагностике и терапии пищевой аллергии 2021 г. отдельного кода по эозинофильным поражениям ЖКТ (ЭГИЗ) нет. Предложено пользоваться кодом для других атопических дерматитов L20.8, для дерматита, вызванного съеденной пищей, — L27.2, L50.0 для аллергической крапивницы и K52.2 для аллергического и алиментарного гастроэнтерита и колита. Возможно также использование кода T78.1 — Другие проявления патологической реакции на пищу. В дальнейшем в новой редакции МКБ-11 для ЭоГ предусмотрен код DA42.2.

В последнем согласительном документе 2022 г. рекомендовано использовать коды МКБ-10 для ЭоГ или гастроэнтерита (K52.81) и эозинофильного колита (K52.82)⁴.

КАК ЛЕЧИТЬ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА?

Стандартных рекомендаций по терапии эозинофильных поражений ЖКТ ниже пищевода нет. Сейчас рассматриваются варианты диетической коррекции, возможности использования ингибиторов протонной помпы и топических стероидов.

Таблица 1 / Table 1

Диагностические критерии тканевой эозинофилии у пациентов с эозинофильным гастритом (ЭоГ), по данным исследований за последние 7 лет Diagnostic criteria of tissue eosinophilia in patients with eosinophilic gastritis, according to the study results over the last 7 years

Авторы	Год, популяция	Количество эозинофилов в поле зрения
Ко Н. и соавт. [5]	2014, дети	> 70
Matsushita T. и соавт. [6]	2015, взрослые	283 ± 164
Collins M.H. и соавт. [8]	2018, взрослые	≥ 30 при ≥ 5 биоптатах и ≥ 70 при ≥ 3 биоптатах
Корниенко Е.А. и соавт. [3]	2018, дети	≥ 20
Daidone A. и соавт. [10]	2019, дети	≥ 5
Pennelli G. и соавт. [11]	2020, взрослые	≥ 30
Koutrina E. и соавт. [12]	2020, дети	В норме — 0, при ЭоГ ≥ 10
Brenner E.J. и соавт. [9]	2021, дети	≥ 20

⁴ Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P., Rothenberg M.E. et al. International Consensus Recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature...

Элиминационная диета у детей раннего возраста, находящаяся на искусственном вскармливании, включает замену стандартной смеси или полуэлементарной смеси на формулы с глубоким гидролизом казеинового белка или аминокислотные. По данным некоторых авторов, даже разные варианты элиминационных диет дают значительный положительный эффект [13, 14]. Чем младше ребенок, тем более эффективна элиминационная диета, по некоторым сведениям, примерно у 40–82% пациентов она оказывается эффективной и без применения лекарственной терапии [15, 16].

Все эксперты сходятся во мнении, что элиминационная диета является терапией первой линии [17, 18]. Наиболее эффективны смеси на основе аминокислот (Неокейт LCP у детей до 1 года, Нутрилон аминокислоты Syneo, Неокейт Джуниор для детей старше года).

Согласно А.Ж. Lucendo и соавт., положительный клинический эффект от диетотерапии отмечается у 75% пациентов с ЭоГ и ЭоЭ, но низкая приверженность ограничивает ее использование, особенно у подростков [19].

Вторая линия терапии — это применение кортикостероидов. Кортикостероиды являются основой лечения, если диета неэффективна или нецелесообразна, а также в случае тяжелого или осложненного эозинофильного гастроэнтерита и колита [13, 20]. Стероиды способны ингибировать эозинофильные факторы роста, такие как ИЛ-3, ИЛ-5 и GM-CSF [21]. В большинстве исследований отмечалась клиническая ремиссия у 50–90% пациентов с ЭГИЗ, получавших кортикостероиды [16, 21]. Отсутствие первоначального ответа должно привести к переоценке причинно-значимых факторов и диагноза [22].

При постановке диагноза рекомендуемая доза перорального преднизолона для взрослых — 20–40 мг/сут [14] или более высокие дозы из расчета 0,5–1 мг/кг в сутки в течение 2 недель [18]. В течение последующих 6–8 недель дозу снижают в случае достижения клинического эффекта до полной отмены [23]. Однако применение системных кортикостероидов имеет ограничения, примерно у 20% пациентов с ЭГИЗ развивается зависимость [16].

Альтернативой системным кортикостероидам являются топические стероиды, например будесонид. Будесонид — это синтетический стероид с высокой местной глюкокортикоидной активностью и низкой системной биодоступностью, что минимизирует системные побочные эффекты [24, 25]. Для взрослых рекомендуемая доза — 9 мг/сут, затем ее можно снизить до 6 мг/сут и наконец до 3 мг/сут для поддерживающей терапии [13, 18]. На сегодня недостаточно исследований проведено как у взрослых, так и у детей, однако пока это один из самых эффективных препаратов в терапии ЭГИЗ.

В некоторых исследованиях сообщалось об использовании ингибиторов тучных клеток и антагонистов лейкотриено-

новых рецепторов, например кромогликата натрия и кетотифена [13, 18]. У взрослых больных с ЭГИЗ, в частности с ЭоГ и ЭоЭт, кромогликат натрия давал положительный эффект в качестве монотерапии и еще больший — в комбинации со стероидами [26]. Рекомендуемая пероральная доза варьирует от 100 до 300 мг на прием 4 раза в день для взрослых пациентов [24].

Собственные данные показали большой клинический и морфологический эффект при использовании будесонида, чем у препаратов на основе кромогликата натрия. Единичные положительные эффекты при применении кетотифена (ингибитора тучных клеток с антигистаминным действием) в дозе 2–4 мг/сут в комплексе с диетой включали облегчение симптомов, уменьшение количества эозинофилов в стенке ЖКТ и снижение уровня общего IgE [24].

Эффективность монтелукаста неоспорима в терапии бронхиальной астмы. Являясь селективным ингибитором лейкотриенов (LTD4), он блокирует вызванную лейкотриенами проницаемость сосудов, сокращение гладкой мускулатуры и хемотаксис эозинофилов и базофилов [27]. Однако эффективность монтелукаста при ЭГИЗ остается спорной. В некоторых исследованиях сообщалось, что использование монтелукаста в дозе 5–10 мг/сут у взрослых и у детей со стероидорезистентной формой и рецидивирующим течением ЭоГ, ЭоЭт вызывает клиническое улучшение [28, 29]. Однако в последующих работах у пациентов с ЭоГ и ЭоЭт данные о положительном эффекте от приема монтелукаста отсутствуют [30].

В доказательство изложенного приводим описание клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители обратились в приемное отделение ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач — д. м. н., профессор И.М. Османов, лечащий врач — Л.В. Гончарова) с жалобами на потерю сознания у девочки 3 месяцев, вялость, сниженный аппетит вплоть до отказа от еды.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден молодой здоровой женщиной, у матери 4-я беременность, протекавшая с угрозой прерывания на 36 неделе, новая коронавирусная инфекция (легкое течение) на 38 неделе, 2-е срочные самопроизвольные роды на 40 неделе в головном предлежании плода. Масса тела ребенка при рождении — 3470 г, длина тела — 51 см. Антропометрические показатели соответствовали сроку гестации. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. С рождения находилась на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью для детей первого полугодия жизни на основе коровьего молока.

Особенности клинических проявлений по месяцам жизни представлены в *таблице 2*.

Таблица 2 / Table 2

Особенности клинических проявлений и прибавки массы по месяцам
Clinical manifestations and monthly weight gain

Возраст	Прибавка массы	Клинические проявления
1 месяц	+ 600 г	Частые срыгивания, беспокойство во время и после кормления, вздутие живота. Стул жидкий, пенистый
2 месяца	+ 700 г	Жалобы сохранялись, стул жидкий после каждого кормления, желтого цвета с небольшим количеством слизи. Состояние расценено как младенческие колики, назначен препарат симетикон
3 месяца	+ 440 г за 2 недели и далее нет прибавки в массе	Жалобы на беспокойство во время еды уменьшились, но мама отмечала отрыжку, сохранялись срыгивания, вздутие живота

С 2,5 месяцев у девочки объем кормлений уменьшился с 80–100 до 50–60 мл на одно кормление. Она быстро утомлялась во время еды, вяло сосала, цокала языком. За 2 дня до обращения в больницу после прогулки ребенок обмяк, побледнел, длительность приступа составила около 15–20 минут. Подобные эпизоды длительностью по 2–5 минут повторялись дважды во время кормления.

При поступлении ребенок осмотрен кардиологом, по результатам ЭКГ и ЭхоКГ патологические изменения не выявлены. С учетом основных жалоб, связанных с нарушением сознания, ребенок обследован нейрохирургом, данные за травму и нарушение мозгового кровообращения не получены (МРТ, КТ). Проведена консультация невролога, по результатам 6-часовой ЭЭГ патологическая очаговая и эпилептическая активность не обнаружена. Нервно-психическое развитие в норме.

Во время кормления отмечали отказ от еды после первого глотка, беспокойство, плач. Через 10–30 минут — вздутие живота, регургитация, руминация.

Проведено обследование: в клиническом анализе крови выявлены умеренные тромбоцитоз и эозинофилия до $0,714 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в пределах возрастной нормы (табл. 3). Эозинофилия в периферической крови у детей с гастроинтестинальными поражениями выявляется не более чем в 30% случаев. В данном случае повышение уровня эозинофилов сталостораживающим фактором, который позволил заподозрить пищевую сенсибилизацию.

Состояние расценено как сенсибилизация к белкам коровьего молока (пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма) (табл. 4).

Требовалось оценить полученные результаты и принять решение о необходимости эндоскопического обследования.

Как известно, клинические проявления пищевой аллергии и эозинофильного поражения ЖКТ неспецифичны.

Первые клинические проявления у данного ребенка были расценены как ФГИР: срыгивания, младенческие колики. Однако семейный аллергологический анамнез (у отца поллиноз, у матери в раннем возрасте атопический дерматит) предполагал риск развития атопии у девочки на фоне искусственного вскармливания. Второй момент — это недостаточная прибавка в массе каждый месяц с полным отсутствием прибавки в последние 2 недели и нарастание симптомов ФГИР. Использование при искусственном вскармливании стандартной молочной формулы привело к сенсибилизации к белкам коровьего молока у ребенка с высоким риском атопического марша.

В данном случае применена модифицированная ультразвуковая методика (разработана заведующим кафедрой лучевой диагностики, профессором Пыковым М.И.): оценка структуры и объема желудка, измерение толщины слизистой слоя и стенки желудка и нижнего пищеводного сфинктера. Функциональная проба оценивалась с водной пробой и молочным продуктом (в частности, с молочной стандартной формулой, которую ребенок получал ранее).

Данная методика сейчас еще не стандартизирована, но в связи с отсутствием четких достоверных критериев диагностики гастроинтестинальных проявлений атопии, особенно у детей раннего возраста, используется с большим успехом в нашей клинике. Подан патент на изобретение,

Таблица 3 / Table 3

Клинический анализ крови от 20.08.2020 г.
Complete blood count dated August 20, 2020

Гемоглобин, г/л	Эритроциты	Гематокрит	MCV	MCH	Лейкоциты	Тромбоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч
126	4,2	36	85	30	10,2	392	17	7	70	6	4

Таблица 4 / Table 4

Данные обследований
Diagnostic findings

Показатели	Значения
Глюкоза крови	Натошак — 3,7 ммоль/л. Через 2 часа после кормления (1/2 стандартного объема) — 3,7 ммоль/л. Данные за гипогликемию не получены, но при плоской гликемической кривой можно предполагать нарушение толерантности к углеводам
Общий иммуноглобулин Е	3,94 МЕ/мл (референсные значения: 0–2 МЕ/мл)
Эозинофильный катионный белок	6,61 нг/мл (референсные значения: 0–24 нг/мл)
Панель пищевых и пыльцевых аллергенов	Не выявлены изменения
Копрограмма	Консистенция кашицеобразная, стул неоформленный, запах специфический, цвет желто-зеленый. Реакция — 5,0 Слизь + Жирные кислоты + Мыла ++



после получения которого методические рекомендации будут опубликованы.

По данным ультразвукового обследования желудка с функциональной пробой (водно-сифонной), после приема 20 мл воды отмечены единичные гастроэзофагеальные рефлюксы, после приема 20 мл смеси — резкое беспокойство ребенка, множественные гастроэзофагеальные рефлюксы и нарастание отека слизистой желудка в антральном отделе. Полученные данные позволили предположить гастроинтестинальную форму пищевой аллергии к белкам коровьего молока.

Однако все проведенные обследования не дали возможности судить о топике поражения. Необходимо исключить эозинофильное поражение пищевода, желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки. В качестве диагностического теста ребенок переведен на вскармливание смесью на основе глубокого гидролиза казеинового белка коровьего молока, что значительно уменьшило клинические проявления ФГИР. Это подтвердило диагноз гастроинтестинальной формы пищевой аллергии.

У девочки проведена ЭГДС с биопсией из всех осмотренных отделов для исключения эозинофильного поражения ЖКТ. При визуальном осмотре слизистая розовая, без воспалительных изменений и эрозий. Морфологическая оценка биоптатов с подсчетом количества эозинофилов произведе-

на на базе ГБУЗ «ДГКБ им З.А. Башляевой ДЗМ» (врач-морфолог — Епифанова Е.И.). В слизистой пищевода воспалительных изменений не было, количество эозинофилов не превышало 2–3 в поле зрения. В слизистой желудка количество эозинофилов — от 3 до 20 в поле зрения, в слизистой двенадцатиперстной кишки — до 17 в поле зрения.

С учетом описанных клинических проявлений, количества эозинофилов в периферической крови, увеличенного уровня общего IgE, тканевой инфильтрации до 20 эозинофилов в поле зрения можно предположить ЭоГ у ребенка в представленном клиническом случае. Нами использован код K52.2 — Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет четких морфологических критериев диагностики эозинофильных поражений желудка, тонкой и толстой кишки у детей, а клинические проявления пищевой аллергии и эозинофильного поражения ЖКТ, особенно у детей раннего возраста, неспецифичны.

При постановке диагноза эозинофильного гастрита у детей необходимо учитывать семейный аллергологический анамнез, совокупность данных лабораторной диагностики (эозинофилию в клиническом анализе крови и высокий уровень общего IgE) и результаты морфологического исследования биоптата слизистой оболочки желудка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пампура А.Н. Диагностика пищевой аллергии у детей: проблемы и пути решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 4: 69–77. [Pampura A.N. Diagnosis of food allergy in children: problems and ways of their solution. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009; 4: 69–77. (in Russian)]
2. Hill D.A., Spergel J.M. Atopic march: delayed and tested sensitivity. *Ann. Allergic Asthma Immunol.* 2018; 120(2): 131–7. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.10.037
3. Корниенко Е.А., Моисеенкова Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б. Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(5): 482–96. [Kornienko E.A., Moiseenkova Yu.A., Volkova N.L., Loboda T.B. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46(5): 482–96. (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496
4. Hill D.A., Grundmeyer R.V., Ramos M., Spergel J.M. Eosinophilic esophagitis is a late minute allergic march. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(5): 1528–33. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
5. Ko H., Morotti R., Ershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinical and pathological correlation, course of the disease and response to therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(8): 1277–85. DOI: 10.1038/ajg.2014.166
6. Matsushita T., Maruyama R., Ishikawa N., Harada Y. et al. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39(4): 521–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000370
7. Caldwell J.M., Collins M.H., Stucke E.M., Putnam P.E. et al. Author information. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(5): 1114–24. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.026
8. Collins M.H., Capocelli K., Yang G.-Yu. Eosinophilic gastrointestinal disorders pathology. *Front. Med.* 2018; 4: 261. DOI: 10.3389/fmed.2017.00261
9. Brenner E.J., Greenberg S.B., Chang N.S., Corder S.R. et al. Peripheral eosinophilia and hypoalbuminemia are associated with a higher biopsy diagnostic yield for eosinophilic gastroenteritis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2021; 45(5): 101746. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101746
10. Daidone A., Barbi E., Villanacci V, Di Leo G. Severe anaemia after gastric biopsy in an infant with eosinophilic gastritis. *It. J. Pediatr.* 2019; 45: 69 DOI: 10.1186/s13052-019-0661-7
11. Pennelli G., Grillo F., Galuppini F., Ingravallo G. et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. *Pathologica.* 2020; 112: 153–65. DOI: 10.32074/1591-951X-163
12. Koutrina E., Paterlib A., Nonia M., Gutiérrez-Junquerac C. et al. Distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children with no organic disease. *Ann. Gastroenterol.* 2020; 33: 508–15. DOI: 10.20524/aog.2020.0518
13. Gupta N., Aggarwal A., Gupta R., Sule S. et al. The management of eosinophilic gastroenteritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 50(11): 1309–14. DOI: 10.3109/00365521.2015.1049655
14. Chen M.J., Chu C.H., Lin S.C., Shih S.-C. et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9(12): 2813–16. DOI: 10.3748/wjg.v9.i12.2813
15. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014; 43(2): 317–27. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.013
16. Pineton de Chambrun G., Gonzalez F., Canva J.Y., Gonzalez S. et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9(11): 950–6.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.017
17. Licari A., Votto M., D'Auria E., Castagnoli R. et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases in children: a practical review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020; 16(2): 106–14. DOI: 10.2174/1573396315666191022154432
18. Zhang M., Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: a state-of-the-art review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32(1): 64–72. DOI: 10.1111/jgh.13463
19. Lucendo A.J., Serrano-Montalbán B., Arias Á., Redondo O. et al. Efficacy of dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61(1): 56–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000766
20. Foroughi S., Prussin C. Clinical management of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005; 5(4): 259–61. DOI: 10.1007/s11882-005-0062-4
21. D'Auria E., Marnetti C., Piras C., Cococcioni L. et al. Precision medicine in cow's milk allergy: proteomics perspectives from allergens to patients. *J. Proteomics.* 2018; 188: 173–80. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.01.018

22. Lee J., Dierkhising R., Wu T.T., Alexander J. et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) with peripheral eosinophilia: a retrospective review at Mayo Clinic. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56(11): 3254–61. DOI: 10.1007/s10620-011-1754-3
23. Abou Rached A., El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: approach to diagnosis and management. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016; 7(4): 513–23. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.513
24. Uppal V., Kreiger P., Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 50(2): 175–88. DOI: 10.1007/s12016-015-8489-4
25. Iborra M., Alvarez-Sotomayor D., Nos P. Long-term safety and efficacy of budesonide in the treatment of ulcerative colitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 39–46. DOI: 10.2147/CEG.S34715
26. Ishido K., Tanabe S., Higuchi K., Sasaki T. et al. Eosinophilic gastroenteritis associated with giant folds. *Dig. Endosc.* 2010; 22(4): 312–5. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01012.x
27. Khan S., Orenstein S.R. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr. Drugs.* 2002; 4(9): 563–70. DOI: 10.2165/00128072-200204090-00002
28. Schwartz D.A., Pardi D.S., Murray J.A. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46(8): 1787–90. DOI: 10.1023/A:1010682310928
29. Friesen C.A., Kearns G.L., Andre L., Neustrom M. et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38(3): 343–51. DOI: 10.1097/00005176-200403000-00021
30. Daikh B.E., Ryan C.K., Schwartz R.H. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(1): 23–7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63609-5

Поступила / Received: 31.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.11.2022

Об авторах / About the authors

Бережная Ирина Владимировна / Berezhnaya, I.V. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-педиатр ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Гончарова Людмила Викторовна / Goncharova, L.V. — врач-педиатр 1-го педиатрического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: doct-goncharova@mail.ru

Майкова Ирина Дмитриевна / Maikova, I.D. — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Радченко Елена Равильевна / Radchenko, E.R. — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: elen.radchenko@list.ru

Епифанова Елена Игоревна / Epifanova, E.I. — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна / Skorobogatova, E.V. — заведующая 2-м педиатрическим отделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: katrinscor@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович / Osmanov, I.M. — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>. E-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

Захарова Ирина Николаевна / Zakharova, I.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-педиатр ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4357-3897. <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Кошурникова Анастасия Сергеевна / Koshurnikova, A.S. — к. м. н., заведующая эндоскопическим отделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 5781-0660. <https://orcid.org/0000-0002-2306-9743>. E-mail: saller03@mail.ru



Перекрест изжоги и диспепсии у детей школьного возраста

А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов ✉

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать ассоциацию диспепсии и изжоги у детей школьного возраста.

Дизайн исследования. Проведен сплошной эпидемиологический скрининг изжоги и диспепсии у детей школьного возраста одномоментным (поперечным) методом.

Материалы и методы. Всего было осмотрено 328 детей (163 мальчика и 165 девочек, средний возраст 12,4 года). Изжогу определяли согласно рекомендациям международного педиатрического консенсуса по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диагностику диспепсии осуществляли в соответствии с педиатрическим разделом Римских критериев IV.

Результаты. Распространенность синдрома диспепсии составила 14,0%, изжоги — 10,4%. Увеличение возраста у детей являлось фактором риска диспепсии. Частота изжоги регистрировалась у 39,1% пациентов с диспепсией и только у 5,7% лиц без диспепсии ($p < 0,001$). Распространенность синдрома перекреста диспепсии и изжоги у детей школьного возраста — 5,5%.

Заключение. Ассоциация изжоги и диспепсии у детей школьного возраста является реальной проблемой, которая требует внимания практических врачей.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, синдром перекреста, дети.

Вклад авторов: Васютин А.В. — клиническое обследование пациентов, математическая обработка материала, участие в написании статьи; Тонких Ю.Л. — подготовка обзора литературы, участие в написании статьи; Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. Перекрест изжоги и диспепсии у детей школьного возраста. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 52–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-52-55

Crossover of Heartburn and Dyspepsia in School-Age Children

A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, V.V. Tsukanov ✉

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: to investigate the association of dyspepsia and heartburn in school-age children.

Study Design: A continuous epidemiological screening of heartburn and dyspepsia in school-age children was carried out using a single-point (transverse) method.

Material and Methods. A total of 328 children were examined (163 boys and 165 girls, mean age 12.4 years). Heartburn was determined according to the recommendations of the international pediatric consensus on gastroesophageal reflux disease. Dyspepsia was diagnosed in accordance with the pediatric section of the Rome IV criteria.

Study Results. The prevalence of dyspepsia syndrome was 14.0%, heartburn — 10.4%. Increasing age in children was a risk factor for dyspepsia. The frequency of heartburn was registered in 39.1% of patients with dyspepsia and only in 5.7% of those without dyspepsia ($p < 0.001$). The prevalence of overlap syndrome of dyspepsia and heartburn in school-age children was 5.5%.

Conclusion. The association of heartburn and dyspepsia in school-age children is a real problem that requires the attention of practitioners.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, overlap syndrome, children.

Contributions: Vasyutin, A.V. — clinical examination of patients, mathematical processing of the material, participation in the writing of the article; Tonkikh, Yu.L. — preparation of a literature review, participation in writing an article; Tsukanov, V.V. — development of research design, verification of critical content, correction of the text of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V. Crossover of heartburn and dyspepsia in school-age children. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 52–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-52-55

ВВЕДЕНИЕ

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и диспепсии являются традиционными направлениями в гастроэнтерологии [1, 2]. В последние годы активно изучается перекрест функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у взрослых [3, 4] и детей [5], однако работы по определению синдрома перекреста выпол-

няются относительно редко [6, 7]. С учетом вероятного изменения представлений о патогенезе и основных принципах ведения пациентов вследствие новых данных, вытекающих из результатов исследования синдрома перекреста, актуальность нашей работы весьма высока [8, 9].

Цель исследования: исследовать ассоциацию диспепсии и изжоги у детей школьного возраста.

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@impn.ru



Дизайн исследования. Проведен сплошной эпидемиологический скрининг изжоги и диспепсии у детей школьного возраста одномоментным (поперечным) методом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В п. Атаманово Сухобузинского района Красноярского края, расположенном в 100 километрах к северу от г. Красноярска, на основании поименных списков населения выполнен одномоментный сплошной клинический осмотр детей школьного возраста. Всего было обследовано 328 детей (163 мальчика и 165 девочек, средний возраст 12,4 года). Для решения отдельных задач детей разделили на две возрастные группы: 7–11 лет (младший школьный возраст; n = 133) и 12–18 лет (старший школьный возраст; n = 195).

В соответствии с требованиями международного педиатрического консенсуса изжогу диагностировали на основании жалоб на ощущение жжения в ретростеральной области (положение 16), вызывающее беспокойство (положения 5, 6) [10]. В диагностике также учитывали рекомендации Монреальского консенсуса [11]. Диагностику функциональной диспепсии осуществляли в соответствии с педиатрическим разделом Римских критериев IV. Выделяли эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). ЭБС диагностировали при наличии беспокоящих (т.е. достаточно сильных, чтобы воздействовать на обычную активность) боли и/или жжения в эпигастральной области, не уменьшающихся после дефекации. ПДС характеризовался возникновением беспокоящей тяжести (полноты) после приема пищи и/или чувства раннего насыщения в эпигастрии. Диагноз устанавливали при периодичности симптомов ЭБС и ПДС не менее 4 дней в месяц в течение 2 последних месяцев перед диагностикой [12]. С учетом того, что эндоскопическое обследование пациентов не применялось, в соответствии с рекомендациями Американской гастроэнтерологической ассоциации мы рассматривали диспепсию как «неисследованную диспепсию» [13].

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера. Клиническое обследование детей проводили после подписания родителями добро-

вольного информированного согласия и других документов, согласно Хельсинкской декларации регламентирующих проведение научных исследований.

Результаты исследований оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 6.0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовали критерий χ^2 . Для оценки факторов риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Достоверным считали уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность изжоги, приносящей беспокойство, составила в обследованной популяции детей школьного возраста 10,4%. Другие типичные симптомы ГЭРБ: ощущение кислоты и/или горечи в горле, срыгивание, расстройство глотания наблюдались реже и у большинства пациентов были ассоциированы с изжогой. Несмотря на то что изжога регистрировалась у мальчиков в 1,4 раза чаще, чем у девочек, и у школьников старшего возраста в 1,6 раза чаще, чем у младших школьников, эти различия не были достоверными (табл. 1).

Распространенность диспепсии была равна 14,0%. Значимых отличий в преваливании патологии в зависимости от гендерной принадлежности не обнаружено. Вместе с тем у школьников старшего возраста частота диспепсии была в 1,9 раза выше, чем у детей младшего школьного возраста. Тенденция к преваливанию ЭБС наблюдалась у детей старшего школьного возраста в сравнении с младшими школьниками (табл. 2).

Синдром перекреста клинических проявлений ГЭРБ с диспепсией регистрировался для всех типичных симптомов патологии пищевода и носил выраженный характер. Например, изжога отмечалась в 6,9 раза чаще, а срыгивание — в 9 раз чаще у пациентов с диспепсией в сравнении с лицами без диспепсии. Аналогичная ассоциация наблюдалась для связи ЭБС и ПДС с симптомами ГЭРБ. Распространенность перекреста диспепсии и изжоги в обследованной популяции составила 5,5% (табл. 3).

Таблица 1 / Table 1

Распространенность типичных симптомов ГЭРБ у детей в зависимости от пола и возраста
Prevalence of typical GERD symptoms in children depending on the sex and age

Группа		Изжога	Кислота и/или горечь в горле	Срыгивание	Расстройство глотания
1. Мальчики (n = 163)	абс.	20,0	14,0	8,,	3,0
	%	12,3	8,6	4,9	1,8
2. Девочки (n = 165)	абс.	14,0	8,0	7,0	2,0
	%	8,5	4,8	4,2	1,2
3. Младший школьный возраст (n = 133)	абс.	10,0	7,0	6,0	1,0
	%	7,5	5,3	4,5	0,8
4. Старший школьный возраст (n = 195)	абс.	24,0	15,0	9,0	4,0
	%	12,3	7,7	4,6	2,1
Всего (n = 328)	абс.	34,0	22,0	15,0	5,0
	%	10,4	6,7	4,6	1,5
ОШ; ДИ; P ₁₋₂		1,49; 0,73–3,04; 0,35	1,80; 0,75–4,31; 0,26	1,16; 0,42–3,16; > 0,9	1,43; 0,28–7,33; > 0,9
ОШ; ДИ; P ₃₋₄		0,60; 0,28–1,27; 0,17	0,69; 0,28–1,70; 0,52	1,00; 0,36–2,78; 0,82	0,48; 0,07–3,10; 0,63

Таблица 2 / Table 2

Частота диспепсии у детей в зависимости от пола и возраста
Prevalence of dyspepsia in children depending on the sex and age

Группа		Диспепсия	ЭБС	ПДС
1. Мальчики (n = 163)	абс.	22,0	12,0	10,0
	%	13,5	7,4	6,1
2. Девочки (n = 165)	абс.	24,0	9,0	15,0
	%	14,5	5,5	9,1
3. Младший школьный возраст (n = 133)	абс.	12,0	4,0	6,0
	%	9,0	3,0	4,5
4. Старший школьный возраст (n = 195)	абс.	34,0	17,0	19,0
	%	17,4	8,7	9,7
Всего (n = 328)	абс.	46,0	21,0	25,0
	%	14,0	6,4	7,6
ОШ; ДИ; P ₁₋₂		0,92; 0,50–1,70; > 0,9	1,36; 0,57–3,25; = 0,63	0,66; 0,29–1,50; = 0,42
ОШ; ДИ; P ₃₋₄		0,48; 0,24–0,96; = 0,05	0,35; 0,12–1,02; = 0,07	0,46; 0,18–1,15; = 0,12

Таблица 3 / Table 3

Частота типичных симптомов ГЭРБ у детей в зависимости от наличия диспепсии
Prevalence of typical GERD symptoms in children depending on dyspepsia

Группа		Изжога	Кислота и/или горечь в горле	Срыгивание	Расстройство глотания
1. Диспепсии нет (n = 282)	абс.	16	12	6	2
	%	5,7	4,3	2,1	0,7
2. Диспепсия есть (n = 46)	абс.	18	10	9	3
	%	39,1	21,7	19,6	6,5
3. ЭБС (n = 21)	абс.	11	6	4	2
	%	52,4	28,6	19,0	9,5
4. ПДС (n = 25)	абс.	7	4	5	1
	%	28,0	16,0	20,0	4,0
ОШ; ДИ; P ₁₋₂		0,10; 0,04–0,21; < 0,001	0,16; 0,07–0,39; < 0,001	0,09; 0,03–0,27; < 0,001	0,11; 0,02–0,58; 0,02
ОШ; ДИ; P ₁₋₃		0,06; 0,02–0,15; < 0,001	0,11; 0,04–0,32; < 0,001	0,09; 0,03–0,33 < 0,001	0,07; 0,01–0,43; 0,02
ОШ; ДИ; P ₁₋₄		0,15; 0,06–0,41; < 0,001	0,22; 0,07–0,71; 0,04	0,09; 0,03–0,30; < 0,001	0,15; 0,02–1,15; 0,59
ОШ; ДИ; P ₃₋₄		2,70; 0,82–8,89; 0,17	2,00; 0,51–7,87; 0,5	0,96; 0,24–3,89; 0,77	2,09; 0,25–17,27; 0,88

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о распространенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей не является простым. В США при обследовании 507 детей школьного возраста еженедельные симптомы диспепсии отмечены у 21% лиц [14]. В систематическом обзоре A. Vernon-Roberts и соавт. были отобраны для анализа 20 исследований, объединявшие 18 935 детей [15]. Средняя распространенность функциональных гастроэнтерологических расстройств, определенных по Римским критериям IV, у детей в возрасте 4–18 лет

составила 21,8%. Частота функциональной диспепсии в различных работах колебалась от 2,6% до 15%. Авторы другого обзора полагают, что распространенность функциональной диспепсии у детей, диагностированной по Римским критериям IV, составляет 11,5% [5]. Несмотря на рост частоты диагностики эзофагита и пищевода Барретта [16] и увеличение значимости проблемы ГЭРБ у детей [17], работы с данными о распространенности ГЭРБ не являются многочисленными.

U. Poddar отмечает, что частота ГЭРБ у школьников возрастает с увеличением возраста и колеблется у подростков

около 20%, что аналогично показателям у взрослых [18]. В систематическом обзоре M. Singendonk и соавт. было отобрано 25 исследований (487 969 детей). У детей в возрасте старше 18 мес частота симптомов ГЭРБ варьировала в разных популяциях от 0 до 38% и составляла в среднем около 10% при периодичности не реже 1 раза в неделю [19].

Актуальность перекреста функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей отмечена в ряде исследований [7, 20]. J. Colombo и соавт. обнаружили симптомы диспепсии у 47–83% детей с изжогой [6]. В целом анализ литературы подтверждает актуальность наших данных и не противоречит результатам современных зарубежных исследований.


ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barberio B., Mahadeva S., Black C.J. et al. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52(5): 762–773. DOI: 10.1111/apt.16006
2. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В. и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив.* 2014; 86(2): 23–26. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V. et al. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: results of a 5-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014; 86(2): 23–26. (in Russian)]
3. Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E. et al. Gastroesophageal reflux disease-functional dyspepsia overlap: do birds of a feather flock together? *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115(8): 1167–1182. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
4. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31(4): 21–30. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. et al. Uninvestigated dyspepsia and heartburn overlap syndrome at industrial hub of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021; 31(4): 21–30. (in Russian)] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30
5. Baaleman D.F., Velasco-Benitez C.A., Méndez-Guzmán L.M. et al. Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180(7): 2297–2303. DOI: 10.1007/s00431-021-04013-2
6. Colombo J.M., Deacy A.D., Schurman J.V., Friesen C.A. Heartburn in children and adolescents in the presence of functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome correlates with the presence of sleep disturbances, anxiety, and depression. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(13): e25426. DOI: 10.1097/MD.00000000000025426
7. Friesen C.A., Rosen J.M., Schurman J.V. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 75. DOI: 10.1186/s12876-016-0495-3
8. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M. et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020; 69(3): 591–600. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536
9. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S. et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обследованной популяции детей школьного возраста в сельской местности распространенность синдрома диспепсии составила 14,0%, изжоги — 10,4%. Увеличение возраста детей служит фактором риска диспепсии. Частота изжоги регистрировалась у 39,1% пациентов с диспепсией и только у 5,7% лиц без диспепсии ($p < 0,001$). Распространенность синдрома перекреста диспепсии и изжоги у детей школьного возраста была равна 5,5%. Мы надеемся, что полученные данные будут полезны для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у детей. При обследовании пациентов следует обращать внимание на высокую вероятность сочетанной патологии.

usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(3): 623–630. DOI: 10.1111/jgh.13970

10. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U. et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104(5): 1278–1295. DOI: 10.1038/ajg.2009.129
11. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
12. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1456–1458.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
13. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005; 129(5): 1756–1780. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.020
14. Hyams J.S., Burke G., Davis P.M. et al. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J. Pediatr.* 1996; 129(2): 220–226. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70246-9
15. Vernon-Roberts A., Alexander I., Day A.S. Systematic review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *J. Clin. Med.* 2021; 10(21): 5087. DOI: 10.3390/jcm10215087
16. Kusakari M., Nakayama Y., Horiuchi A., Nakazawa Y. Trends in gastroesophageal reflux disease in Japanese children and adolescents. *Pediatr. Int.* 2020; 62(11): 1269–1274. DOI: 10.1111/ped.14324
17. Mohan N., Matthai J., Bolia R. et al. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in children: recommendations of Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics, Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ISPGHAN). *Ind. Pediatr.* 2021; 58(12): 1059–1061.
18. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr. Int. Child Health.* 2019; 39(1): 7–12. DOI: 10.1080/20469047.2018.1489649
19. Singendonk M., Goudswaard E., Langendam M. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in infants and children: a systematic review. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 68(6): 811–817. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002280
20. Masui D., Nikaki K., Sawada A. et al. Belching in children: prevalence and association with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022; 34(1): e14194. DOI: 10.1111/nmo.14194 

Поступила / Received: 16.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.10.2022

Об авторах / About the authors

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru



Опыт применения ирригационной терапии при острой респираторной вирусной инфекции у детей

Н.А. Геппе¹, И.В. Озерская¹ ✉, А.Д. Шитова², А.Ю. Седова¹

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: обратить внимание практикующих педиатров, оториноларингологов, врачей общей практики на возможности ирригационной терапии в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей.

Основные положения. Ирригационная терапия широко используется для профилактики и лечения острых инфекций верхних дыхательных путей у детей, она эффективна и безопасна. Однако в клинических рекомендациях отсутствуют указания о точных концентрациях солевых растворов, методике проведения ирригационной терапии, ее длительности. Для применения при ОРВИ у детей в разные периоды заболевания предпочтителен слабогипертонический раствор морской воды в виде спрея с мелкодисперсным распылением. В острый период ирригационная терапия снижает потребность в использовании сосудосуживающих препаратов и антибиотиков. В подострый и поствирусный периоды способствует регенерации цилиарного эпителия.

Заключение. Добавление экстракта бурых водорослей *Ascophyllum nodosum* к растворам для ирригационной терапии может повысить эффективность лечения, способствовать более быстрому купированию воспаления в полости носа, восстановлению слизистой за счет противовоспалительных, антимикробных, иммуномодулирующих свойств фукоиданов.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, ирригационная терапия, дети, морская вода, бурые водоросли.

Вклад авторов: Геппе Н.А. — разработка концепции статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Озерская И.В., Шитова А.Д., Седова А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке АО «Нижфарм», что не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Геппе Н.А., Озерская И.В., Шитова А.Д., Седова А.Ю. Опыт применения ирригационной терапии при острой респираторной вирусной инфекции у детей. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 56–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-56-59



Experience in the Use of Irrigation Therapy for Acute Respiratory Viral Infection in Children

N.A. Geppe¹, I.V. Ozerskaia¹ ✉, A.D. Shitova², A.Yu. Sedova¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Highway, Moscow, Russian Federation 125367

ABSTRACT

Objective of the Paper: To draw the attention of pediatricians, otorhinolaryngologists, general practitioners to the possibilities of irrigation therapy in the treatment of acute respiratory viral infections in children.

Key points. Irrigation therapy is widely used for the prevention and treatment of acute infections of the upper respiratory tract in children, and is an effective and safe method. However, there are no indications in the clinical guidelines about the exact concentrations of saline solutions, the method of irrigation therapy, and its duration. For use in acute respiratory viral infections in children at different periods of the disease, it is preferable to use a slightly hypertonic solution of sea water in the form of a fine spray. In the acute period, irrigation therapy reduces the need for the use of decongestants and antibiotics. In the subacute and post-viral periods, it promotes the regeneration of the ciliary epithelium.

Conclusion. The addition of *Ascophyllum nodosum* brown algae extract to solutions for irrigation therapy can increase the effectiveness of treatment, promote faster relief of inflammation in the nasal cavity, and restore the mucosa due to the anti-inflammatory, antimicrobial, and immunomodulatory properties of fucoidans.

Keywords: acute respiratory viral infections, irrigation therapy, children, sea water, brown algae.

Contributions: Geppe, N.A. — development of the concept of the article, writing the text of the manuscript, checking the critical content, approval of the manuscript for publication; Ozerskaia, I.V., Shitova, A.D., Sedova, A.Yu. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript.

Conflict of interest: the study was supported by Nizhpharm JSC, which did not affect the authors own opinion.

For citation: Geppe N.A., Ozerskaia I.V., Shitova A.D., Sedova A.Yu. Experience in the Use of Irrigation Therapy for Acute Respiratory Viral Infection in Children. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 56–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-56-59

✉ Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaia, I.V. — E-mail: ozerskaia@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ирригационная терапия известна давно, но широкому ее распространению в педиатрической практике в последние десятилетия способствовало появление современных удобных и доступных устройств для введения солевых растворов. Накоплен огромный опыт применения самых разных солевых растворов, средств доставки, схем профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей с помощью ирригационной терапии [1]. Однако систематизации полученного опыта все еще недостаточно. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях не приводятся указания относительно точных концентраций солевых растворов, методики проведения ирригационной терапии, ее длительности.

ОРВИ относятся к числу самых распространенных инфекций в человеческой популяции, составляя более 80% от числа всех инфекционных заболеваний¹. В силу анатомо-физиологических особенностей (незрелости иммунной системы и респираторного тракта), обилия тесных контактов, несформированных гигиенических навыков дети больше, чем взрослые, подвержены риску развития ОРВИ.

Симптомами, вызывающими наибольшее беспокойство у ребенка с ОРВИ, как правило, являются заложенность носа и затруднение носового дыхания. У детей грудного возраста выраженный отек слизистой оболочки носа при воспалении приводит к обструкции носовых ходов, которые и в норме в этом возрасте отличаются малыми размерами и узостью, что может существенно нарушать сон, затруднять кормление ребенка, приводить к аспирации слизи.

В последнее время особое внимание уделяется роли назального эпителия при ОРВИ. Эпителиальные клетки слизистой носа являются не только первым барьером, но и входными воротами для респираторных вирусов. Они также очень важны для формирования иммунного ответа, выделяют различные цитокины, активирующие клетки иммунной защиты. Однако не только сами вирусы, но и воспалительный каскад, инициированный эпителиальными клетками, может приводить к повреждению слизистой инфильтрирующими клетками, отеку, гиперпродукции слизи, т. е. симптомам острого ринита [2, 3].

Орошение слизистой оболочки носа солевыми растворами широко применяется как для профилактики, так и для лечения острых инфекций респираторного тракта, это одна из самых частых рекомендаций пациентам с жалобами на затруднение носового дыхания. В Кокрейновском систематическом обзоре 2015 года, проведенном D. King и соавт., в который вошли 5 рандомизированных контролируемых исследований (544 ребенка и 205 взрослых), показано, что у детей с риносинуситом ирригационная терапия существенно снижала количество отделяемого из носа и улучшала носовое дыхание, а также уменьшала потребность в использовании сосудосуживающих препаратов [4].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном A. Cabailot и соавт. в 2020 г., который включал 4 рандомизированных контролируемых исследования с участием 569 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет, выявлено, что ирригационная терапия солевыми растворами при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей оказывала положительный эффект в отношении назальных симптомов и снижала потребность в других препаратах, в частности антибиотиках [5].

Ирригационная терапия включена в российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению острого риносинусита. В клинических рекомендациях по острому риносинуситу Российского общества ринологов отмечено, что ирригационная терапия играет одну из ведущих ролей в лечении данной патологии и позволяет сократить необходимость в назначении антибактериальных препаратов².

В новой версии согласительного документа Европейского и Международного ринологических обществ по риносинуситу EPOS-2020 сказано, что ирригационная терапия эффективна в устранении симптомов ОРВИ, особенно у детей [2].

Ирригационная терапия в большинстве случаев является безопасной альтернативой назальным деконгестантам у детей, особенно при слабой и умеренной заложенности носа. Известно, что длительное применение сосудосуживающих средств приводит к привыканию, эффекту рикошета, развитию медикаментозного ринита. Сосудосуживающие средства не рекомендованы к широкому применению у детей младше 2 лет, так как риск системных нежелательных явлений у них выше, чем у детей старшего возраста³. В случае, когда применение сосудосуживающих средств необходимо, следует использовать соответствующие возрасту дозировки и отдавать предпочтение длительно действующим деконгестантам (оксиметазолину, ксилометазолину).

В исследовании детей с острым инфекционным риносинуситом показан сопоставимый с таковым ксилометазолина противоотечный эффект гипертонического раствора морской воды уже через 1 час после применения, по данным передней активной риноманометрии. На 3–7-е сутки лечения ксилометазолином отмечалось снижение суммарного объема потока воздуха и нарастание суммарного сопротивления, что свидетельствует о возможных расстройствах в системе микроциркуляции слизистой полости носа. У детей, получавших ирригационную терапию, такого снижения не было [6]. Поэтому деконгестанты сегодня рекомендуются только симптоматически в течении короткого времени.

Механизм действия ирригационной терапии до настоящего времени точно не известен. Вероятно, он основан прежде всего на механическом очищении полости носа от избыточного количества слизи, размягчении и удалении корочек, снижении вязкости слизи, облегчении ее эвакуации. Ирригационная терапия также способствует устранению провоспалительных медиаторов, ускоряя купирование острого воспаления [7].

Орошение слизистой оболочки полости носа гипертоническими и слабогипертоническими солевыми растворами уменьшает отек, заложенность носа и восстанавливает носовое дыхание.

В настоящее время доступно большое количество различных солевых растворов для промывания и орошения полости носа: растворы морской воды, морской соли, специальные солевые растворы. Они могут быть изотоническими (концентрация солей — 0,9%), слабогипертоническими (концентрация солей — около 1,5%) или гипертоническими (концентрация солей $\geq 2\%$). С целью профилактики ОРВИ и туалета полости носа можно использовать изотонические или слабогипертонические растворы. При лечении риносинуситов предпочтение следует отдать слабогипертоническим и гипертоническим растворам. Благодаря осмотическому эффекту слабогипер-

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с.

² Лопатин А.С., Шиленкова В.В., ред. Острый риносинусит. Клинические рекомендации. М.; 2021. 41 с.

³ Там же.

тонические и гипертонические растворы не только очищают и увлажняют слизистую оболочку, но и за счет перемещения избыточной жидкости из межклеточного пространства в просвет полости носа реализуют противоотечное действие, облегчая носовое дыхание [8]. Слабогипертонические растворы оказывают более благоприятное влияние на мукоцилиарный клиренс, чем изотонические растворы [7].

Для ирригационной терапии предпочтительно использование растворов морской воды, так как в них, помимо хлорида натрия, содержатся ионы марганца, брома, магния, кальция, калия, йода, серы, положительно действующие на слизистую носа [7]. Аптечные формы солевых растворов стерильны, обладают стандартизированным составом, удобны в применении. Целесообразно отдавать предпочтение тем солевым растворам, которые не содержат консерванты, так как консерванты могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние ресничек цилиарного эпителия, угнетая их работу [9, 10].

Используются разные средства доставки солевых растворов (системы для промывания носа, капли, спреи, аэрозоли). Спреи и аэрозоли могут иметь различные насадки с разной силой распыления раствора — от очень мягкого «душа» (спреи с мелкодисперсным распылением) до сильной струи. У детей грудного возраста солевые растворы используются в виде капель, спрея или мягкого назального душа с последующим удалением слизи с помощью аспиратора. У детей более старшего возраста предпочтительно применение назальных спреев или аэрозолей.

До настоящего времени не определена лучшая техника проведения ирригационной терапии у детей. С нашей точки зрения наиболее безопасным вариантом ирригационной терапии у детей является орошение полости носа при вертикальном положении ребенка: голова расположена прямо или слегка наклонена вперед. При проведении ирригационной терапии в положении лежа на боку или с наклоненной набок головой существует риск проникновения инфицированной слизи вместе с солевым раствором из полости носоглотки в полость среднего уха через евстахиеву трубу, которая у детей раннего возраста короткая и широкая, что может увеличить риск формирования острого среднего отита [11]. Промывание полости носа большим объемом солевого раствора (100–200 мл) у детей не рекомендуется, особенно в дошкольном возрасте, так как возрастает риск развития острого среднего отита⁴.

Некоторые растворы для ирригационной терапии содержат дополнительные компоненты, например декспантенол, экстракт алоэ. Недавно на российском фармацевтическом рынке появился раствор морской воды с экстрактом бурых водорослей Аквалор протект. Слабогипертонический раствор (концентрация солей — 1,5%) содержит 45% морской воды и 0,1% экстракта бурых водорослей *Ascophyllum nodosum* без добавления консервантов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ

Пациент А., 5 лет, наблюдался амбулаторно в Университетской детской клинической больнице в 2020 г. Заболел остро накануне, когда отмечались повышение температуры до 37,8°C, заложенность носа, слизистое отделяемое из носа, позднее присоединился сухой кашель.

Из анамнеза известно, что ребенок родился доношенным, масса тела при рождении — 3350 г, длина тела — 51 см.

Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Привит по возрасту. Детскими инфекциями не болел. ОРВИ 7–9 раз в год. Посещает детский сад. Семейный анамнез не отягощен. Аллергологический анамнез не отягощен.

При осмотре: ребенок нормального телосложения, умеренного питания. Активен. Кожные покровы чистые. Лимфатические узлы не увеличены. При осмотре зева найдена умеренная гиперемия небных дужек и задней стенки глотки, налетов на миндалинах нет. Носовое дыхание затруднено, отделяемое слизистое, обильное.

При передней риноскопии слизистая оболочка нижней носовой раковины гиперемирована, отечна, в носовых ходах — слизистое отделяемое. ЧДД — 25 в мин. В легких дыхание пуэрильное, проводится равномерно по всем полям, хрипы не выслушиваются. ЧСС — 98 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

На основании жалоб, данных анамнеза и осмотра выставлен диагноз: *ОРВИ, острый ринофарингит*.

С целью снижения заложенности носа, удаления отделяемого из полости носа, облегчения носового дыхания ребенку показано проведение ирригационной терапии. Так как у мальчика были признаки острого воспаления слизистой оболочки носа, превалировали жалобы на заложенность носа и отделяемое из носа, целесообразным стал выбор слабогипертонического или гипертонического раствора морской воды, которые более эффективно, чем изотонический раствор, уменьшают заложенность носа за счет осмотического градиента. Назначение раствора морской воды с добавлением экстракта бурых водорослей могло способствовать ускорению разрешения воспалительного процесса.

Для снижения риска развития острого среднего отита орошение полости носа следует проводить при вертикальном положении головы ребенка. Для предотвращения травмирования слизистой носа и неприятных ощущений во время ирригационной терапии предпочтительно выбрать форму раствора в виде спрея или мягкого душа.

Мы рекомендовали ребенку орошение полости носа слабогипертоническим раствором морской воды с экстрактом бурых водорослей (Аквалор протект) по 1 дозе в каждый носовой ход 4–5 раз в сутки в течение 7–10 дней. Жаропонижающие — при температуре тела выше 38,5°C.

Назначение сосудосуживающих препаратов в нос в данном случае нецелесообразно, однако при выраженной заложенности носа возможно кратковременное (эпизодическое) применение длительно действующих деконгестантов в соответствующей возрасту концентрации. Назначение противовирусных препаратов не показано из-за отсутствия доказанной эффективности. Назначение антибактериальных препаратов не рекомендуется в связи с вирусной природой заболевания и неэффективностью в профилактике бактериальных осложнений ОРВИ.

При осмотре в динамике через 3 дня температура тела нормализовалась, отмечено существенное снижение выраженности назальных симптомов: уменьшились заложенность носа, количество отделяемого из носа, носовое дыхание улучшилось. При передней риноскопии зафиксировано существенное уменьшение отека слизистой оболочки нижней носовой раковины, цвет розовый, количество слизистого отделяемого в носовых ходах минимально. Побочных эффектов лечения не было.

⁴ Лопатин А.С., Шиленкова В.В., ред. Острый риносинусит. Клинические рекомендации...

ОБСУЖДЕНИЕ

Морские водоросли — богатый источник ценных биологически активных веществ. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показаны иммуномодулирующие, антибактериальные, противовирусные и противовоспалительные свойства фукоиданов — основного типа полисахаридов водорослей *Ascophyllum nodosum* [12–14].

Иммуномодулирующие свойства фукоиданов связаны с ускорением созревания дендритных клеток и усилением функциональной активности макрофагов [15]. Благодаря взаимодействию с положительно заряженными участками гликопротеинов вирусной оболочки фукоиданы предотвращают прикрепление вирусов к клетке и их проникновение в клетку [13].

Продемонстрирована способность фукоидана связываться с нейраминидазой и предупреждать эндоцитоз вируса гриппа А и высвобождение вирусных частиц из клетки [16].

Фукоиданы способны связываться с S-белком SARS-CoV-2, что предотвращает взаимодействие вируса с клетками респираторного эпителия [17]. В то же время фукоиданы способны снижать выраженность воспалительного ответа в клетках эпителия при вирусной инфекции [18]. Они повышают устойчивость клеток к оксидативному стрессу [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление экстракта бурых водорослей к растворам для ирригационной терапии может повысить ее эффективность, так как он создает оптимальные условия для функционирования местных защитных механизмов слизистой оболочки, поддерживает барьерную функцию эпителия, снижает риск повторных респираторных инфекций верхних дыхательных путей, способствует восстановлению слизистой оболочки, обладает противовоспалительным и гемостатическим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gallant J.N., Basem J.I., Turner J.H., Shannon C.N. et al. Nasal saline irrigation in pediatric rhinosinusitis: a systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018; 108: 155–62. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.03.001
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58(suppl.29): S1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
- Геппе Н.А., Озерская И.В., Малевина У.С., Чокроборти Г. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. *Доктор.Ру.* 2012; 9(77): 9–14. [Geppe N.A., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S., Tchokroborti G. Effects of medications on ciliary epithelium in pediatric patients with viral respiratory infections. *Doctor.Ru.* 2012; 9(77): 9–14. (in Russian)]
- King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3
- Cabaillet A., Vorilhon P., Roca M., Boussageon R. et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36: 151–8. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.11.003
- Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Тулина А.С., Ильенко Л.И. и др. Использование ирригационной терапии гипертоническими растворами при инфекционном риносинусите у детей. *Русский медицинский журнал.* 2018; 2(II): 79–84. [Garashchenko T.I., Tarasova G.D., Tulina A.S., Il'enkova L.I. et al. The use of irrigation therapy with hypertensive solutions for the treatment of infectious rhinosinusitis in children. *Russian Medical Journal.* 2018; 2(II): 79–84. (in Russian)]
- Principi N., Esposito S. Nasal irrigation: an imprecisely defined medical procedure. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017; 14(5): 516. DOI: 10.3390/ijerph14050516
- Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Ирригационно-элиминационная терапия и профилактика ОРВИ у детей. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019; 3(8): 14–16. [Karpova E.P., Baratashvili A.D. Irrigating elimination therapy and prevention of ARIs in children. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2019; 3(8): 14–16. (in Russian)]
- Mickenhagen A., Siefer O., Neugebauer P., Stennert E. The influence of different alphasymphathomimetic drugs and benzalkonium chloride on the ciliary beat frequency of *in vitro* cultured human nasal mucosa cells. *Laryngorhinootologie.* 2008; 87(1): 30–8. DOI: 10.1055/s-2007-966891
- Rizzo J.A., Medeiros D., Silva A.R., Sarinho E. Benzalkonium chloride and nasal mucociliary clearance: a randomized, placebo-controlled, crossover, double blind trial. *Am. J. Rhinol.* 2006; 20(3): 243–7. DOI: 10.2500/ajr.2006.20.2867
- Лопатин А.С., Варвянская А.В., Осипова Е.А., Пелишенко Т.Г. Ирригационная терапия в ринологии: в поисках оптимального метода. *Российская ринология.* 2018; 26(1): 46–53. [Lopatin A.S., Varvyanskaya A.V., Osipova E.A., Pelishenko T.G. Nasal irrigations: searching for the optimal method. *Russian Rhinology.* 2018; 26(1): 46–53. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosrino201826146-53
- Hsu H.Y., Hwang P.A. Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin. Transl. Med.* 2019; 8(1): 15. DOI: 10.1186/s40169-019-0234-9
- Wang Y., Xing M., Cao Q., Ji A. et al. Biological activities of fucoidan and the factors mediating its therapeutic effects: a review of recent studies. *Mar. Drugs.* 2019; 17(3): 183. DOI: 10.3390/md17030183
- Chen L., Wang Y., Yang H., Li H. et al. Physicochemical characterization, antioxidant and immunostimulatory activities of sulfated polysaccharides extracted from *Ascophyllum nodosum*. *Molecules.* 2018; 23(8): 1912. DOI: 10.3390/molecules23081912
- Zhang W., Du J.Y., Jiang Z., Okimura T. et al. *Ascophyllum nodosum* induces Th1 and Tc1 immune responses by promoting dendritic cell maturation. *Mar. Drugs.* 2014; 12(7): 4148–64. DOI: 10.3390/md12074148
- Wang W., Wu J., Zhang X., Hao C. et al. Inhibition of influenza A virus infection by fucoidan targeting viral neuraminidase and cellular EGFR pathway. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40760. DOI: 10.1038/srep40760
- Kwon P.S., Oh H., Kwon S.J., Jin W. et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 *in vitro*. *Cell Discov.* 2020; 6(1): 50. DOI: 10.1038/s41421-020-00192-8
- Dutot M., Grassin-Delyle S., Salvator H., Brolo M. et al. A marine-sourced fucoidan solution inhibits Toll-like-receptor-3-induced cytokine release by human bronchial epithelial cells. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 130: 429–36. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.113
- Ryu M.J., Chung H.S. Fucoidan reduces oxidative stress by regulating the gene expression of HO1 and SOD1 through the Nrf2/ERK signaling pathway in HaCat cells. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14(4): 3255–60. DOI: 10.3892/mmr.2016.5623

Поступила / Received: 26.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 31.10.2022

Об авторах / About the authors

Геппе Наталья Анатольевна / Geppe, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaya, I.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya@inbox.ru

Шитова Анна Денисовна / Shitova, A.D. — клиническийординатор ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. eLIBRARY.RU SPIN: 2902-2501. E-mail: countess.iris@yandex.ru

Седова Алена Юрьевна / Sedova, A.Yu. — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0003-0381-6702>. E-mail: khiger.a@mail.ru



Опыт успешного применения голимумаба у ребенка с ювенильным полиартритом

А.В. Аксёнов¹ ✉, Е.А. Ивановская²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: демонстрация клинического случая успешного применения голимумаба у ребенка с ювенильным полиартритом.

Основные положения. Ювенильный полиартрит представляет собой один из наиболее инвалидирующих клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). За последние годы значительно расширился диапазон лекарственных средств, используемых в терапии ЮИА. При неэффективности метотрексата показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди них наиболее часто применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), одним из которых является голимумаб.

Заключение. На сегодняшний день для лечения ювенильного полиартрита в арсенале лекарственных препаратов имеется голимумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО- α , позволяющий добиться неактивной фазы заболевания при неэффективности применения других ГИБП.

Ключевые слова: ювенильный полиартрит, голимумаб, дети.

Вклад авторов: Аксёнов А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Ивановская Е.А. — наблюдение, сбор материала и проведение лечебных мероприятий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения голимумаба у ребенка с ювенильным полиартритом. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 60–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-60-62



Successful Use of Golimumab in a Child with Juvenile Polyarthritis

A.V. Aksenov¹ ✉, E.A. Ivanovskaya²

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education the South-Ural State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskoy` s Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454000

² Municipal Autonomous Healthcare Institution Children's City Clinical Hospital No. 8; 2 Druzhba Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

ABSTRACT

Objective of the Paper: Demonstration of a clinical case of successful use of golimumab in a child with juvenile polyarthritis.

Key points. Juvenile polyarthritis is one of the most disabling clinical variants of juvenile idiopathic arthritis (JIA). In recent years, the range of medicines used in the therapy of JIA has significantly expanded. With the ineffectiveness of methotrexate, the appointment of genetically engineered biological drugs (GIBP) is shown, among which tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitors are most often used, one of which is golimumab.

Conclusion. To date, for the treatment of juvenile polyarthritis, there is golimumab in the arsenal of medicines, which is human monoclonal antibodies to TNF- α , which allows to achieve an inactive phase of the disease with the ineffectiveness of the use of other GIBP.

Keywords: juvenile polyarthritis, golimumab, children.

Contributions: Aksenov, A.V. — thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication; Ivanovskaya, E.A. — examination, material collection and therapeutic interventions.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful Use of Golimumab in a Child with Juvenile Polyarthritis. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 60–62. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-60-62

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный полиартрит представляет собой один из наиболее инвалидирующих клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), тяжесть которого обусловлена вовлечением в патологический процесс большого числа суставов с нарушением их функции [1].

За последние годы значительно расширился диапазон лекарственных средств, используемых в терапии ЮИА [2, 3]. Нередко возникают ситуации, когда эффект от применения метотрексата, являющегося стартовым препаратом в лечении

ЮИА, оказывается недостаточным. В таких случаях показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых наиболее часто применяются ингибиторы ФНО- α [4].

Как известно, ФНО- α — один из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ЮИА: он способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [1].

Помимо достаточно хорошо зарекомендовавших себя этанерцепта и адалимумаба, в последние годы для лечения

✉ Аксёнов Александр Владимирович / Aksenov, A.V. — E-mail: alexandr.axyonov@yandex.ru

ювенильного полиартрита стал использоваться голимумаб [5–9], зарегистрированный для применения при данном клиническом варианте ЮИА в нашей стране в 2017 году [4].

Эффективность голимумаба, представляющего собой человеческие моноклональные антитела к ФНО- α , доказана при проведении международного клинического исследования [6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами наблюдалась пациентка Мария, 16 лет.

Анамнез заболевания. Заболевание дебютировало с середины августа 2016 года с появления отека коленных и голеностопных суставов, боли в их проекции. Через несколько дней присоединились боли в лучезапястных, локтевых, плечевых и мелких суставах кистей, их отек. Девочка была осмотрена хирургом: рекомендован прием нимесулида. На фоне применения данного препарата незначительно уменьшилась боль, однако отек суставов сохранялся. Пациентка в конце сентября 2016 года консультирована ревматологом, и в результате ее направили в ревматологическое отделение МАУЗ «ДГКБ № 8» города Челябинска на обследование и лечение с диагнозом ювенильного полиартрита.

Анамнез жизни. Девочка от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, от 2-х срочных родов. Масса тела при рождении — 3200 г, рост — 48 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Объективный статус при первом поступлении в ревматологическое отделение в 2016 году. Состояние средней тяжести, обусловленное суставным синдромом. Кожа бледная, чистая. Телосложение правильное, удовлетворительного питания, тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Слизистые ротовой полости влажные, чистые. Зев розовый. ЧДД — 20 в минуту. Перкуторно звук над легкими не изменен. Дыхание везикулярное, проводится равномерно, патологические дыхательные шумы не выслушиваются. ЧСС — 88 в минуту. АД — 120/70 мм рт. ст. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные; шума нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный. Диурез сохранен.

Локальный статус. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника (разгибание, боковые наклоны и ротация). Отек, гипертермия, болевое ограничение сгибания и разгибания в лучезапястных суставах до 120°. Отек пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей. При сгибании пальцев кистей кулачки полностью не собирает. Дефигурация за счет отека и гипертермия коленных и голеностопных суставов, движения в них болезненны. Отмечена местная гипертермия плечевых суставов, активные и пассивные движения в них ограничены из-за боли.

Тогда же при поступлении в ревматологическое отделение лабораторно выявлены анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 92 г/л), лейкоцитоз до $16,8 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 42 мм/ч, уровня СРБ — до 52 мг/л (норма — 3–10 мг/л). Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор отрицательные. При УЗИ коленных, плечевых, голеностопных, лучезапястных суставов отмечались экссудативно-пролиферативные изменения. Для исключения увеита проведена консультация окулиста: патология не найдена.

После обследования девочке был выставлен диагноз ювенильного полиартрита и назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом (15 мг/м² в неделю). Поскольку эффект от приема нимесулида отсутствовал, был однократно введен бетаметазон по 1 мл в каждый коленный сустав.

После введения гормонального препарата купировался отек обоих коленных суставов, значительно уменьшились проявления суставного синдрома со стороны остальных суставов. Кроме того, снизилась лабораторная активность воспаления: СОЭ — 18 мм/ч, уровень СРБ — 12 мг/л. Девочку выписали из отделения с улучшением и рекомендовали продолжить терапию метотрексатом.

В течение последующих практически 2 лет применения метотрексата наблюдалась медикаментозная ремиссия, однако в августе 2018 года произошло обострение суставного синдрома по типу полиартрита с поражением коленных, голеностопных, лучезапястных и плечевых суставов, а также пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей. Лабораторно отмечалось повышение СОЭ до 39 мм/ч, уровня СРБ — до 47,5 г/л.

С учетом обострения ювенильного полиартрита на фоне проводимой цитостатической терапии, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России «Юношеский артрит» (2017), у девочки инициировали терапию этанерцептом подкожно в дозе 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в неделю. Достичь неактивной фазы заболевания удалось через 3 месяца данной терапии.

Комбинацию этанерцепта с метотрексатом пациентка получала в течение 2 лет, однако в декабре 2020 года вновь возникло обострение заболевания по типу полиартрита с увеличением СОЭ до 42 мм/ч, уровня СРБ — до 53,5 г/л.

В связи с обострением у девочки ЮИА на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом принято решение о переходе с этанерцепта на голимумаб, возможность применения которого в ревматологическом отделении МАУЗ «ДГКБ № 8» города Челябинска появилась с 2019 года.


Терапию голимумабом начали в январе 2021 года по схеме 30 мг/м² поверхности тела 1 раз в 4 недели. Достичь неактивной фазы заболевания удалось через 4 месяца применения данного препарата.

Последняя госпитализация в ревматологическое отделение с целью планового введения голимумаба — в январе 2022 года, девочка была в состоянии медикаментозной ремиссии. При лабораторном обследовании: эритроциты — $3,8 \times 10^{12}$ /л, содержание гемоглобина — 122 г/л, лейкоциты — $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 238×10^9 /л, СОЭ — 7 мм/ч, СРБ — отрицательный. При УЗИ коленных, плечевых, голеностопных, лучезапястных суставов патологические изменения не регистрировались. Кроме того, следует отметить, что за период применения голимумаба побочных реакций у пациентки не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день для лечения ювенильного полиартрита в арсенале лекарственных препаратов имеется голимумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО- α , позволяющий добиться неактивной фазы заболевания при неэффективности применения других генно-инженерных биологических препаратов, что доказывает представленный клинический случай.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф.; Баранов А.А., ред. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. М.: Веди; 2007. 368 с. [Alexeeva E.I., Litvitsky P.F.; Baranov A.A., ed. Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms of diagnosis and treatment. A guide for doctors, teachers, and researchers. M.: Vedit; 2007. 368 p. (in Russian)]
2. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 70–72. [Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful use of tocilizumab in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 70–72. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72
3. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 73–75. [Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful use of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 73–75. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-73-75
4. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Солошенко М.А. и др. Переключение на второй ингибитор TNF α у пациента с тяжелым течением юношеского полиартрита: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(4): 328–32. [Denisova R.V., Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Soloshenko M.A. et al. Switching to a second TNF- α inhibitor in a patient with severe juvenile polyarthritis: a clinical case. Current Pediatrics. 2018; 17(4): 328–32. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1927
5. Кучинская Е.М., Костик М.М., Снегирева Л.С., Калашникова О.В. и др. Эффективность применения препарата голimumаб у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Педиатр. 2014; 5(4): 48–52. [Kuchinskaya E.M., Kostik M.M., Snegireva L.S., Kalashnikova O.V. et al. Efficacy of golimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Pediatrician. 2014; 5(4): 48–52. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PED5448-52
6. Brunner H.I., Ruperto N., Tzaribachev N., Horneff G. et al. Subcutaneous golimumab children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicenter, double-blind, randomized-withdrawal trial. Ann. Rheum. Dis. 2018; 77(1): 21–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210456
7. Frampton J.E. Golimumab: a review in inflammatory arthritis. BioDrugs. 2017; 31(3): 263–74. DOI: 10.1007/s40259-017-0217-6
8. Palmou-Fontana N., Calvo-Río V., Martín-Varillas J.L., Fernández-Díaz C. et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. Clin. Exp. Rheumatol. 2018; 36(4): 652–7.
9. Lanz S., Seidel G., Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. Pediatr. Rheumatol. Online J. 2021; 19(1): 132. DOI: 10.1186/s12969-021-00630-1 

Поступила / Received: 26.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 03.02.2022

Об авторах / About the authors

Аксёнов Александр Владимирович / Aksenov, A.V. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-8874. E-mail: alexandr.axyonov@yandex.ru
Ивановская Елена Алексеевна / Ivanovskaya, E.A. — заведующая ревматологическим отделением МАУЗ «ДГКБ № 8». 454047, Россия, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2. E-mail: Ivanovskaya.Elena@yandex.ru

Отдаленные последствия синдрома короткой кишки у ребенка 13 лет

Е.А. Яблокова ✉, С.А. Зюзина, Е.В. Борисова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: демонстрация наблюдения отдаленных последствий пострезекционного синдрома короткой кишки у ребенка 13 лет.

Основные положения. Синдром короткой кишки — заболевание, характеризующееся снижением всасывающей способности тонкой кишки в результате, как правило, обширных резекций, что проявляется мальабсорбцией, мальнутрицией и мальдигестией. Наблюдение ребенка 13 лет с пострезекционным синдромом короткой кишки в анамнезе спустя 10 лет после приобретения кишечной автономии (независимости от парентерального питания) иллюстрирует отдаленные последствия данной патологии: мегалобластную B_{12} -дефицитную анемию с неврологической симптоматикой, отставание в физическом развитии, персистирующий анастомозит.

Заключение. У детей с синдромом короткой кишки в анамнезе после приобретения кишечной автономии сохраняется ряд рисков, существенно нарушающих здоровье пациента. Таким пациентам требуется длительное пищевое страхование и наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, резекция тонкой кишки, мальабсорбция, парентеральное питание, хроническая кишечная недостаточность, кишечная автономия, B_{12} -дефицитная анемия.

Вклад авторов: Яблокова Е. А. — сбор клинического материала, написание и редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Зюзина С.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Борисова Е.В. — сбор клинического материала, редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Яблокова Е.А., Зюзина С.А., Борисова Е.В. Отдаленные последствия синдрома короткой кишки у ребенка 13 лет. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 63–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-63-67

Long-Term Consequences Short Bowel Syndrome in a 13-Year-old Child

E.A. Yablokova ✉, S.A. Zyuzina, E.V. Borisova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 build. 2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Paper: to demonstrate the observation of the long-term consequences of postresection short bowel syndrome in a 13-year-old boy.

Key Points. Short bowel syndrome (SBS) is characterized by a low absorption capacity of the small intestine as a result of extensive resections, which is manifested by malabsorption, malnutrition and digestive disorders. Observation of a 13-year-old child with a history of postresection short bowel syndrome 10 years after acquiring intestinal autonomy (independence from parenteral nutrition) illustrates the long-term consequences SBS: megaloblastic B_{12} -deficient anemia with neurological symptoms, delayed physical development, persistent anastomosis.

Conclusion. In children with a history of short bowel syndrome, after acquiring intestinal autonomy, some risks remain that significantly disrupt the patient's health. Such patients need long-term food insurance and supervision by a multidisciplinary team of specialists.

Keywords: short bowel syndrome, small intestine resection, malabsorption, parenteral nutrition, chronic intestinal failure, intestinal autonomy, B_{12} -deficient anemia.

Contributions: Yablokova E. A. — collection of clinical material, writing and editing the article, approval of the manuscript for publication; Zyuzina S.A. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Borisova E.V. — collection of clinical material, editing the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Yablokova E.A., Zyuzina S.A., Borisova E.V. Long-term Consequences Short Bowel Syndrome in a 13-Year-old Child. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 63–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-63-67

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) — это морфофункциональная форма хронической кишечной недостаточности, обусловленная утратой части кишечника вследствие хирургического вмешательства или заболевания, что приводит к зависимости от парентерального питания (ПП) [1].

В педиатрии СКК чаще всего является исходом пороков развития, диффузных нейро- и миопатий кишечника или нео-

натальных заболеваний кишечника, приводящих к обширным кишечным резекциям. Менее существенный вклад в формирование хронической кишечной недостаточности вносят аутоиммунные поражения кишечника, в том числе в рамках первичных иммунодефицитов, врожденные нарушения структуры и нарушения транспортных систем энтероцитов, резекции кишки вследствие травм, новообразований и мезентериальных тромбозов у детей более старшего возраста [1, 2–4].

✉ Яблокова Екатерина Александровна / Yablokova, E.A. — E-mail: catcom@list.ru



Распространенность СКК значительно варьирует во взрослой (2–3 случая на 100 тыс. населения) и детской (24,5–30,0 случаев на 100 тыс. живорожденных) популяциях [1–3]. Отмечается значительный рост данной патологии у детей благодаря современным возможностям неонатальной хирургии и распространению современных технологий выхаживания недоношенных и детей с экстремально низкой массой тела, угрожаемых по развитию некротических энтероколитов [5, 6]. Социальную значимость проблемы определяет высокая смертность в когорте детей с СКК, низкое качество жизни таких детей и их родителей, а также высокие расходы на здравоохранение, определяемые сложной многоэтапной терапией и обеспечением детей с СКК питанием, средствами медицинского назначения и лекарственными препаратами.

Значительные успехи в разработке специальных сложных питательных растворов для ПП, создание центров мультидисциплинарных команд специалистов по кишечной реабилитации, появление технологии длительного домашнего ПП позволили значительно увеличить продолжительность и качество жизни детей с хронической кишечной недостаточностью, уменьшить смертность в этой непростой категории пациентов — выживаемость при СКК в настоящий момент превышает 90% [1–3, 7, 8].

СКК характеризуется широким спектром клинической симптоматики и различных осложнений как самого заболевания, так и длительно применяемого ПП. Целью специали-

та, курирующего ребенка с хронической кишечной недостаточностью, является достижение полной кишечной автономии, т.е. независимости от ПП [7], для достижения которой сегодня используется широкий спектр техник энтеропластики [2, 3, 10], до применения тедулготида — синтетического аналога глюкагоноподобного пептида-2, повышающего функциональную возможность энтероцитов к всасыванию нутриентов, на фоне физиологического роста ребенка и, соответственно, длины тонкой кишки — протяженности поверхности всасывания, так называемая кишечная адаптация [11]. Потенциальные возможности кишечной адаптации у детей выше, чем у взрослых, и связаны с продолжающимся ростом и развитием кишки. Средняя длительность достижения кишечной автономии у детей составляет 2 года [1–3].

У ребенка, находящегося на ПП, вполне ожидаемы ранние и поздние осложнения, связанные с центральным венозным доступом (катетер-ассоциированные инфекции, тромбозы), метаболические расстройства (энцефалопатия, лактат-ацидоз, желче- и мочекаменная болезни), дефицитные состояния (анемии различного генеза, нарушение минеральной плотности костной ткани, нарушения роста и нутритивный дефицит), хронические болезни печени (стеатогепатоз, гепатит, холангит, фиброз и цирроз печени), синдром бактериальной транслокации (синдром избыточного бактериального роста) и пр. (таблица) [1–3, 12].

Таблица / Table

Осложнения синдрома короткой кишки [1, 2, 4]
Complications of short bowel syndrome [1, 2, 4]

<i>Осложнения длительного венозного доступа и ПП</i>	
Катетер-ассоциированные осложнения	<ul style="list-style-type: none"> • Осложнения, связанные с катетеризацией центральной вены (воздушная эмболия, повреждение подключичной артерии, пневмоторакс, гемоторакс, повреждение сонной артерии, тромбоз эмболия, смещение катетера, повреждение плечевого сплетения); • инфекционные (катетер-ассоциированный сепсис, септический эндокардит, септический тромбофлебит, локальные и туннельные катетер-ассоциированные инфекции); • катетер-ассоциированные тромботические осложнения (тромбофлебиты, тромбозы (внутрисосудистые/внутрикатетерные), тромбоз эмболии); • механические осложнения (отрыв, разрыв, удаление катетера); • осложнения ПП (жировая эмболия при использовании жировых эмульсий, осмотический диурез при использовании высококонцентрированных растворов, refeeding-синдром)
<i>Осложнения основного заболевания</i>	
Физическое развитие	<ul style="list-style-type: none"> • Нутритивный дефицит; • задержка роста; • задержка полового развития
Метаболические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения кислотно-щелочного состояния (метаболический ацидоз, D-лактат ацидоз, метаболический алкалоз); • метаболическая болезнь костной ткани, ассоциированная с ПП
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> • Энтериты, энтероколиты; • синдром избыточного бактериального роста; • кишечная недостаточность
Гепатобилиарная система	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциированная с кишечной недостаточностью болезнь печени (стеатогепатоз, гепатит, холестаз, фиброз и цирроз печени); • желчекаменная болезнь; • холангит
Мочевыделительная система	<ul style="list-style-type: none"> • Кристаллурия и нефролитиаз; • почечная колика; • обструктивная уропатия; • острое почечное повреждение
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения ритма; • коллапс

Осложнения основного заболевания	
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения сознания; • судорожный синдром; • энцефалопатия
Дефицитные состояния	<ul style="list-style-type: none"> • Железодефицит; • дефицит витамина В₁₂ (анемии); • гиповитаминоз D, A, E, K; • дефицит кальция, магния, цинка, селена

Однако даже после достижения кишечной автономии, когда наблюдение за таким ребенком, уже не такое детальное и частое, осуществляется в амбулаторных условиях педиатрами и гастроэнтерологами, сохраняются риски различных нежелательных явлений, связанных с нарушением анатомической структуры желудочно-кишечного тракта и утратой его части. Снижение инфекционного риска не уменьшает высокую вероятность задержки физического развития, дефицитных состояний, метаболических расстройств и синдрома избыточного бактериального роста у таких детей [1, 2]. Данные о частоте отдаленных последствий среди детей с СКК крайне скудно представлены в отечественной и иностранной литературе.

Приводим клиническое наблюдение ребенка 13 лет спустя 10 лет от приобретения кишечной автономии с отдаленными последствиями пострезекционного СКК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик 13 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение Университетской детской клинической больницы (УДКБ) ПМГМУ им. И.М. Сеченова в октябре 2021 г. с жалобами на снижение аппетита, эпизодическую рвоту и неустойчивый стул, ноющие боли в верхних отделах живота, отставание в физическом развитии, быструю утомляемость и сниженную успеваемость, головокружение, ухудшение зрения, снижение чувствительности в ногах.

Ранний анамнез до 2 лет. Известны отрывочные сведения (ребенок приемный — в семье с 2 лет): информации о наследственности и течении родов, неонатального периода нет, к 2 годам отмечалась задержка моторного развития (пошел в 2 года), речевого развития (речь простыми предложениями с 3 лет). Профилактическая вакцинация по индивидуальному календарю (часто болеющий ребенок), аллергоанамнез не отягощен, детских инфекционных заболеваний не переносил. Мальчик наблюдается у эндокринолога с диагнозом «кишечная низкорослость».

Анамнез заболевания. В 1-е сутки жизни оперирован по поводу атрезии подвздошной кишки (резекция кишки), в послеоперационном периоде повторная резекция тонкой кишки (некроз выделенного участка тонкой кишки). На длительном ПП, синдром мальнутриции, мальдигестии, мальабсорбции. В 10 мес. перенес повторную операцию: разделение спаек, реконструкция тонко-толстокишечного анастомоза. Затем длительно наблюдался в Российской детской клинической больнице РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ с диагнозом: «Нарушение кишечного всасывания. Синдром короткой кишки пострезекционный. Состояние после многократных оперативных вмешательств — множественной резекции тонкой кишки. Низкорослость. Нутритивный дефицит II–III степени. Метаболическая болезнь костной ткани. Дисметаболическая нефропатия. Латентный дефицит железа». На длительном сочетанном энтерально-парентеральном питании. Центральный венозный катетер удален

в 2011 г. в связи с достижением кишечной автономии. Далее нерегулярное наблюдение амбулаторно. С 2019 г. периодически у пациента возникают боли в животе, тошнота, эпизоды рвоты на фоне погрешностей в диете, аппетит стойко снижен. В декабре 2019 г. находился на госпитализации в отделении гастроэнтерологии УДКБ Сеченовского Университета с диагнозом «Эрозивный рефлюкс-эзофагит. Эрозивный гастрит, Н. рулi-негативный. Стеатогепатоз. Спленомегалия. Дисфункция билиарного тракта. Реактивные изменения поджелудочной железы». В терапии: ингибитор протонной помпы (ИПП) эзомепразол, панкреатин микрокапсулированный, миотропные спазмолитики, пробиотики — с клиническим эффектом. При повторных госпитализациях в связи с изменениями в копрограмме (синдром колита), стойким абдоминальным болевым синдромом проведена илеколоноскопия — явления анастомозита. Также обращали внимание явления стеатогепатоза, гепатоспленомегалии, низкой непрямой гипербилирубинемии (общий билирубин до 35 мкмоль/л). К терапии (курс ИПП, микрокапсулированного панкреатина) дополнительно получил курс месалазина с тонкокишечным высвобождением, 40 мг/кг/сут. На фоне нарушений в диете (употребление молочных продуктов) отмечали возникновение тошноты и рвоты, болей в животе, головокружение, кратковременную потерю сознания. Мальчик был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с предварительным диагнозом «нарушение кишечного всасывания, обострение хронического гастрита», где после исключения острых причин нарушения сознания была рекомендована повторная плановая госпитализация в гастроэнтерологическое отделение УДКБ.

При поступлении: состояние средней тяжести. При осмотре отмечается задержка физического развития: рост 130 см (–2,74 SDS — низкорослость), вес 22,3 кг (–2,51 SDS), ИМТ 13,2 кг/м² (–2,63 SDS — нутритивная недостаточность II степени). Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Кожные покровы и слизистые оболочки бледно-розовые, чистые, эластичность и тургор кожи удовлетворительные. Периферические лимфоузлы — подчелюстные до 0,5 см, безболезненные, подвижные. При аускультации легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца не расширены, тоны сердца приглушены, ритмичны, функциональный шум в проекции верхушки сердца. Язык обложен бело-желтым налетом. Передняя брюшная стенка с множественными послеоперационными рубцами, без признаков воспаления и несостоятельности. Живот мягкий, болезненный в эпигастальной области, зоне Шоффара, точке Кера, чувствителен в правой подвздошной области. Размеры печени и селезенки пальпаторно не изменены. Стул оформленный, регулярный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный.

При рутинном лабораторном обследовании: в гемограмме — признаки гиперхромной макроцитарной средне-

тяжелой анемии (HCT 26,3%, HGB 88 г/л, MCH 38,5 пг, MCHC 333 г/л, MCV 115,7 фл, PLT 314 × 10⁹/л, RBC 2,28 × 10¹²/л, RDW 21,9%, цветовой показатель 1,16, WBC 4,8 × 10⁹/л, BAS 0%, LYM 72%, MON 5%, NEUT 21,2% (b 1%, s 17%), EOS 5%, ESR 5 мм/ч); показатели общеклинического анализа мочи, копрограммы, биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, общий белок, билирубина фракции, ЩФ, ГГТ, глюкоза, СРБ, сывороточное железо, ферритин, церулоплазмин, кальций, фосфор, протеинограмма), иммунограммы (IgA, IgM, IgG), коагулограммы (МНО, фибриноген, протромбин, АЧТВ) — в пределах референсных значений. Цианкобаламин крови 50 пг/мл (норма 187–883 пг/мл).

Реакция пассивной гемагглютинации с иерсинезным, сальмонеллезным, шигеллезным диагностикумом: Anti-Shigella flexneri I–V, VI и Anti-Shigella sonnei, Anti-Salmonella A, B, C1, C2, D, E, Anti-Yersinia pseudotuberculosis и Anti-Yersinia enterocolitica — не обнаружено.

Данные инструментального обследования. УЗИ органов брюшной полости — эхо-признаки диффузных изменений печени, спленомегалии, уплотнения стенок желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы, минимальных структурных изменений стенок толстой кишки. Илеоколоноскопия: зона анастомоза с множественными эрозиями и язвами, покрытыми фибрином (анастомозит). Слизистая слепой, ободочной, сигмовидной и прямой кишки бледно-розовая с четким сосудистым рисунком, сохранной анатомической структурой, равномерным просветом (морфологически: картина илеита умеренной активности).

Эзофагодуоденоскопия: эрозивный гастрит, недостаточность кардии нижней трети, гастрит антрального отдела. Хелпил-тест отрицательный (слизистая антрального отдела — нет уреазной активности).

Консультирован неврологом: В₁₂-ассоциированная полинейропатия, атаксия.

Осмотр эндокринолога: низкорослость алиментарная (кишечная).

Развернутый (полный) клинический диагноз. Основной диагноз: *Синдром короткой кишки, синдром нарушенного кишечного всасывания. Состояние после резекции тонкой кишки от 15.09.2008, наложения тонко-толстокишечного анастомоза от 10.05.2009.* Осложнения: *В₁₂-дефицитная анемия II степени. В₁₂-ассоциированная полинейропатия, атаксия. Низкорослость алиментарная. Нутритивная недостаточность III степени. Синдром избыточного бактериального роста, анастомозит.* Сопутствующий диагноз: *рефлюкс-эзофагит. Хронический гастрит, не ассоциированный с H. pylori, обострение. Стеатогепатоз. Дисфункция билиарного тракта. Реактивные изменения поджелудочной железы.*

Терапия: основной вариант стандартной диеты Стол № 5 с ограничением цельномолочных продуктов, пищевое страхование полимерными изокалорийными формулами в объеме 500 мл/сут, ИПП (эзомепразол 20 мг/сут), панкреатин микрокапсулированный, цианкобаламин 300 мкг/сут в подкожных инъекциях, фолиевая кислота 0,4 мг/сут, месалазин 1 г/сут.

Клинический эффект в виде купирования абдоминального болевого синдрома на 5-е сутки терапии. Осмотр через

1 мес после госпитализации: жалоб нет, активен, аппетит сохранен, +2 кг массы тела, в гемограмме — без патологических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении у ребенка с множественными оперативными вмешательствами — протяженной резекцией тонкой кишки, СКК и зависимостью от ПП в анамнезе в настоящее время, несмотря на достигнутую 10 лет назад кишечную автономию, наблюдается множество отдаленных осложнений в виде синдрома мальабсорбции, дефицитных состояний — осложненной В₁₂-дефицитной анемии, задержки физического развития (среднетяжелый нутритивный дефицит и низкорослость) [13]. Данные серии иностранных и отечественных наблюдений взрослых и детей с СКК показали ожидаемое при резекции подвздошной кишки, особенно ее терминального отдела, снижение всасывания жирорастворимых витаминов и витамина В₁₂, бивалентных катионов (кальция, магния, цинка, селена); нарушение обмена желчных кислот, липидов, повышения всасывания оксалата и снижение бактериальной ферментации углеводов [1, 2]. Задержка физического развития — частое и долгосрочное последствие кишечных резекций у детей: так, в ретроспективном катамнестическом поперечном исследовании взрослых, перенесших в детстве тонкокишечную резекцию, получавших ПП в течение в среднем 110 дней, низкорослость отмечалась у 78% исследуемых [15]. Синдром избыточного бактериального роста в условиях отсутствия илеоцекального угла и баугиниевой заслонки приводит к персистирующему анастомозиту.

Таким образом, детям с пострезекционным СКК после приобретения кишечной автономии по-прежнему требуется длительное наблюдение с контролем параметров физического развития, дефицитных состояний (уровней кальция, магния, калия, железа, витамина В₁₂, альбумина, гемоглобина, показателей коагулограммы), минеральной плотности костной ткани. После отказа от ПП показан режим длительного поддерживающего пищевого страхования формулами энтерального питания для профилактики формирования дефицитных состояний и задержки физического развития. Рост и развитие детей следует рассматривать в качестве первичных параметров исхода заболевания [2, 3, 13, 14].

Совет экспертов на тему «Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России», обсуждавший современное состояние проблемы в России, рекомендовал участие различных специалистов (детский хирург, гастроэнтеролог, диетолог, психотерапевт, реабилитолог, клинический психолог, врач по паллиативной медицинской помощи) в лечении детей с СКК [3]. Аналогичное мультидисциплинарное ведение таких пациентов практикуется и иностранными центрами кишечной реабилитации [7, 16]. Очевидно, что дальнейшее диспансерное наблюдение ребенка с СКК после приобретения независимости от ПП не завершается, состав команды и кратность наблюдения могут быть изменены с учетом клинической ситуации. Такой подход позволит своевременно провести эффективную коррекцию выявленных нарушений здоровья у этой сложной категории детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сухотник И.Г. Синдром короткой кишки у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017; 7(3): 99–116. [Sukhotnik I.G. Short bowel syndrome

in children. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2017; 7(3): 99–116. (in Russian)]

2. Аверьянова Ю.В., Вессель Лукас, Ерпулёва Ю.В. и др. Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом корот-

- кой кишки». *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 4(4): 92–108. [Averyanova Yu.V., Vessel Lucas, Erpulyova Yu.V. et al. Federal clinical recommendations «Treatment of children with the short bowel syndrome». *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014; 6(4): 92–108. (in Russian)]
3. Никонов Е.Л., Чубарова А.И., Аверьянова Ю.В. и др. Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9(3): 5–15. [Nikonov E.L., Chubarova A.I., Averyanova Yu.V. et al. Pediatric short bowel syndrome: state of the problem and current treatment in the Russian Federation. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020; 9(3): 5–15. (in Russian)]. DOI: 10.17116/dokgastro202090315
 4. Coran A.G., Spivak D., Teitelbaum D.H. An analysis of the morbidity and mortality of short-bowel syndrome in the pediatric age group. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1999; 9(4): 228–230. DOI: 10.1055/s-2008-1072250
 5. Buchman A.L. The medical and surgical management of short bowel syndrome. *Med. Gen. Med. Gastroenterology*. 2004; 6(2): 12.
 6. Sigalet D.L. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin. Pediatr. Surg.* 2001; 10(2): 49–55. DOI: 10.1053/spsu.2001.22382
 7. Stranger J.D., Oliveira C., Blackmore C. et al. The impact of multidisciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: a systematic review and metaanalysis. *J. Pediatr. Surg.* 2013; 48(5): 983–992. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.070
 8. Fullerton B.S., Sparks E.A., Hall A.M. et al. Enteral anatomy, cirrhosis, and long term transplant-free survival in pediatric intestinal failure patients. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51(1): 96–100. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.027
 9. Olieman J.F., Poley M.J., Gischler S.J. et al. Interdisciplinary management of infantile short bowel syndrome: resource consumption, growth, and nutrition. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45(3): 490–498. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.08.009
 10. Kim H.B., Fauza D., Garza J. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(3): 425–429. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50073
 11. Jeppesen P.B., Pertkiewicz M., Messing B. et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012; 143(6): 1473–1481.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007
 12. Goulet O., Nader E.A., Pigneur B., Lambe C. Short bowel syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: some insights into the management. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22(4): 303–329. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.4.303
 13. Pironi L., Boeykens K., Bozzetti F. et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2020, 39: 1645–1666. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.005
 14. Чубарова А.И., Костомарова Е.А., Жухарева Н.С. Синдром короткой кишки: оценка прогностических маркеров и эффективности реабилитации. *Российский вестник хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 7(4): 46–52. [Chubarova A.I., Kostomarova E.A., Zhikhareva N.S. Short bowel syndrome and chronic intestinal failure in children: assessment of prognostic markers and effectiveness of rehabilitation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017; 7(4): 46–52. (in Russian)]
 15. Olieman J.F., Penning C., Spoel M. et al. Long-term impact of infantile short bowel syndrome on nutritional status and growth. *Br. J. Nutr.* 2012; 107(10): 1489–1497. DOI: 10.1017/S0007114511004582
 16. Belza C., Wales P.W. Multidisciplinary management in pediatric ultrashort bowel syndrome. *J. Multidiscip. Healthc.* 2020; 13: 9–17. DOI: 10.2147/JMDH.S236130

Поступила / Received: 03.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.10.2022

Об авторах / About the authors

Яблокова Екатерина Александровна / Yablokova, E.A. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9347-8757. <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>. E-mail: catcom@list.ru

Зюзина Светлана Александровна / Zyuzina, S.A. — студентка 6-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5923-3069. <https://orcid.org/0000-0001-5609-1923>.

Борисова Елена Васильевна / Borisova, E.V. — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0003-4893-6185>. E-mail: bor-len@yandex.ru



Понтоцеребеллярная гипоплазия типа 2А

Н.В. Чебаненко^{1, 2}✉, В.П. Зыков¹, М.Б. Миронов¹, Л.Ю. Денисова³, П.Л. Соколов⁴, П.А. Романов⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 143 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: показать значимость генетической диагностики у детей с двигательными нарушениями.

Основные положения. Понтоцеребеллярные гипоплазии (ПЦГ) представляют собой гетерогенную группу аутосомно-рецессивных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся пренатальным началом замедления роста мозжечка, лобных и затылочных областей коры больших полушарий, микроцефалией. Наиболее часто описывается тип ПЦГ2А, который клинически характеризуется появлением с рождения умеренных нарушений дыхания и вскармливания, дискинезиями покоя, хореическими гиперкинезами, мышечной спастичностью, резистентной эпилепсией, прогрессирующей микроцефалией. К настоящему моменту описаны около 80–100 случаев. Представлено собственное наблюдение пациентки с ПЦГ2А. В клинической картине отмечаются медленно прогрессирующее нарушение двигательного, речевого и психического развития тяжелой степени, эпилептические приступы и экстрапирамидные пароксизмы.

Заключение. Своевременная генетическая диагностика у детей с фенотипом микроцефалии и церебрального паралича позволяет выйти на этиологический диагноз, определить тактику лечения, реабилитационный прогноз и помогает в дальнейшем планировать рождение в семье здоровых детей.

Ключевые слова: понтоцеребеллярная гипоплазия типа 2А, ген *TSEN54*, вторичная пароксизмальная дискинезия, церебральный паралич, эпилепсия, прогноз.

Вклад авторов: Чебаненко Н.В. — разработка концепции статьи, работа с пациенткой, написание клинической части статьи, утверждение рукописи для публикации; Зыков В.П. — разработка концепции статьи, утверждение рукописи к публикации; Миронов М.Б. — обзор литературы по теме статьи, редактирование текста рукописи, рекомендации; Денисова Л.Ю. — обзор литературы по теме статьи, работа с пациенткой, написание клинической части статьи; Соколов П.Л., Романов П.А. — редактирование текста рукописи, рекомендации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Миронов М.Б., Денисова Л.Ю., Соколов П.Л., Романов П.А. Понтоцеребеллярная гипоплазия типа 2А. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 68–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-68-74



Pontocerebellar Hypoplasia Type 2A

N.V. Chebanenko^{1, 2}✉, V.P. Zykov¹, M.B. Mironov¹, L.Yu. Denisova³, P.L. Sokolov⁴, P.A. Romanov⁴

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

³ State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Polyclinic № 143 of the Moscow Department of Healthcare”; 5 Aviakonstruktorskaya Milya, build. 1, Moscow, Russian Federation 109156

⁴ V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spicalized Medical Care for Children; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

ABSTRACT

Objective of the Paper: Show the importance of genetic diagnosis in children with movement disorders.

Key points. Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a heterogeneous group of autosomal recessive neurodegenerative diseases. They are characterized by a beginning in the prenatal period, a slowdown in the growth of the cerebellum, frontal and occipital cortex of the cerebral hemispheres, and microcephaly. The disease manifests itself from birth and is steadily progressing. PCH2A is the most part of the described variant of the disease. It is characterized by moderate respiratory disorders, swallowing disorders, dyskinesia at rest, choreic hyperkinesias, muscle spasticity, pharmacoresistant epilepsy and progressive microcephaly. To date, about 80–100 cases have been described. An own observation of a patient with pontocerebellar hypoplasia of type 2A is presented. The girl noted a slowly progressive violation of motor, speech and mental development of a severe degree of severity, epileptic seizures and extrapyramidal paroxysms.

Conclusion. Timely genetic diagnosis in children with the phenotype of microcephaly and cerebral palsy allows reaching an etiological diagnosis, determining treatment tactics, rehabilitation prognosis and helps in the future to plan the birth of healthy children in the family.

Keywords: pontocerebellar hypoplasia type 2A, *TSEN54* gene, secondary paroxysmal dyskinesia, cerebral palsy, epilepsy, prognosis.

Contributions: Chebanenko, N.V. — work with the patient, writing the clinical part of the article, review concept, approval of the manuscript for publication; Zykov, V.P. — review concept, approval of the manuscript for publication; Mironov, M.B. — review of thematic publications, editing

✉ Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — E-mail: nataqwe@yandex.ru

the text of the manuscript, recommendations; Denisova, L.Yu. — review of thematic publications, work with the patient, writing the clinical part of the article; Sokolov, P.L., Romanov, P.A. — editing the text of the manuscript, recommendations.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Chebanenko N.V., Zykov V.P., Mironov M.B., Denisova L.Yu., Sokolov P.L., Romanov P.A. Pontocerebellar Hypoplasia Type 2A. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 68–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-68-74

ВВЕДЕНИЕ

Понтоцереbellарные гипоплазии (ПЦГ) представляют собой гетерогенную группу аутосомно-рецессивных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся пренатальным началом замедления роста мозжечка, лобных и затылочных областей коры больших полушарий, гипоплазией варолиева моста и ядра олив, микроцефалией, нарушением двигательного и психического развития тяжелой степени и эпилептическими приступами [1].

Термин ПЦГ был впервые предложен R. Brun в 1917 году при описании пороков развития головного мозга [2]. Клиническая картина впервые подробно описана в 1926 году S. Koster [3]. В настоящее время, исходя из особенностей клинической картины и наследования, выделяются одиннадцать подтипов заболевания [4]. При всех наблюдаются прогрессирующая микроцефалия, выраженные нарушения моторного, психического и речевого развития. Распространенность, по данным I.H. Rasheva и соавт., составляет 1 : 200 тыс. новорожденных [5].

Характерные для заболевания дыхательные нарушения, дискинезия, хорея, эпилепсия, тяжелые нарушения развития на фоне прогрессирующей микроцефалии обуславливают неблагоприятный прогноз, в том числе высокую вероятность смерти в позднем младенчестве или в раннем детстве [4, 6, 7]. Плохой прогноз при прогредиентном течении имеет и ПЦГ типа 2А (ПЦГ2А) [8].

Три варианта ПЦГ — типы 2А, 4 и 5 — являются аллельными, обусловленными различными мутациями в гене *TSEN54* (здесь и далее — данные в формате международной баз данных OMIM). Выделение этих трех генетических вариантов основано на различии в тяжести клинических проявлений и типах мутаций в гене *TSEN54* [4, 8].

Наибольшей злокачественностью отличается течение ПЦГ5. Показано, что на долю этой группы приходится около половины всех случаев аутосомно-рецессивных вариантов заболевания [9].

Чаще других подтипов встречается ПЦГ2А, характеризующаяся экстрапирамидными расстройствами и развитием генерализованных дискинезий и хореоатетоидных движений. К настоящему моменту описаны около 80–100 случаев [5].

В исследованиях последних лет показано, что наследуется ПЦГ2А чаще по аутосомно-рецессивному типу [8, 10, 11]; 90% пациентов несут миссенс-мутацию с.919G>T (p.A307S) в гене *TSEN54*, локализованном на 17-й хромосоме, определяющем клиническую форму заболевания (OMIM 608755). Другие типы ПЦГ2 (ПЦГ2В, ПЦГ2С и ПЦГ2D) вызваны мутациями в разных генах, таких как *TSEN2*, *TSEN34* и *SEPSECS* соответственно [10, 11].

Ген *TSEN54* кодирует субъединицу эндонуклеазного комплекса сплайсинга транспортной РНК, который катализирует удаление интронов из предшественников транспортной РНК [8]. Молекулы РНК имеют большое значение для нормального функционирования нейронов. Ген *TSEN54* участвует в синтезе и обработке молекул РНК и является «строителем» нейронов мозжечка, варолиева моста и оливарного комплекса.

Механизмы развития фенотипа ПЦГ в настоящее время активно изучаются. По мнению R. Battini и соавт. и I.L. Rudaks и соавт., в основе развития фенотипа ПЦГ лежит, вероятно, аномальный синтез РНК [12, 13].

Наиболее распространенный и относительно менее злокачественный вариант ПЦГ — ПЦГ2А. Он манифестирует с рождения, но характеризуется умеренными нарушениями дыхания и вскармливания, дискинезиями, хореическими гиперкинезами, мышечной гипотонией, спастичностью, эпилептическими приступами, прогрессирующей микроцефалией и отсутствием структурных изменений в спинном мозге. Показано, что на долю этого генетического варианта приходится около половины всех случаев аутосомно-рецессивных ПЦГ [12–14].

Клинические проявления могут фиксироваться внутриутробно, обычно же заболевание проявляет себя уже в 1-е сутки после рождения видимой микроцефалией, неонатальными эпилептическими приступами, спастическим тетрапарезом и выраженными дыхательными нарушениями, как правило, требующими ИВЛ [11]. Часто дети рождаются с контрактурами конечностей и погибают в период новорожденности или в грудном возрасте, но в ряде случаев доживают до пубертата. По мере развития заболевания микроцефалия усугубляется, и все более прогрессируют нарушения моторного, психического и речевого развития вплоть до тяжелой степени выраженности [11].

Эпилептические припадки отмечаются в большинстве случаев ПЦГ2 (81,5%, по данным Y. Namavag и соавт.), и вероятность их развития увеличивается с возрастом [8]. В некоторых случаях обилие дистонического компонента в картине припадка затрудняет его дифференцировку с дискинезиями экстрапирамидной природы.

Упомянутые выше нарушения структуры головного мозга выявляются при проведении МРТ в виде гипоплазии мозжечка (наиболее выраженной в области гемисфер) и ствола мозга. В 40% случаев они сочетаются с атрофией коры больших полушарий и истончением мозолистого тела [15].

Специфическое лечение ПЦГ2 в настоящее время не разработано. Существенные сложности вызывает подбор противосудорожной терапии. Причиной тому является сочетание в патогенезе элементов нарушений нейрональной миграции в пренатальном онтогенезе с прогрессирующей атрофией коры головного мозга в постнатальном периоде. Это определяет высокую частоту фармакорезистентных случаев эпилептического процесса при данной патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем описание клинического случая ПЦГ2А пациентки 4 лет 5 месяцев с тяжелым, медленно прогрессирующим нарушением двигательного и психического развития, с эпилептическими и экстрапирамидными пароксизмами. Девочка обследована на базе ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 143 ДЗМ», период наблюдения — 2017–2021 гг.

При обращении основные жалобы матери были на длительные приступы напряжения мышц рук, ног, туловища девочки и вычурные движения пальцами, возникающие как в покое, так и при перемене положения тела, длительностью

от 20–30 минут до 5 часов с частотой 2–3 раза в неделю. Ее также беспокоили практически недоступный контакт с ребенком, почти полное отсутствие произвольных движений, сходящееся косоглазие, нарушение глотания твердой пищи, девочка плохо следила глазами за движущейся игрушкой, не переворачивалась, плохо держала голову в положении на животе, у нее практически отсутствовала речь.

Перинатальный анамнез не отягощен. Ребенок от 1-й беременности, в третьем триместре выявлены признаки преждевременного старения плаценты, на сроке 28 недель — вагинальный гарднереллез. Роды срочные, самопроизвольные, с эпидуральной анестезией. Масса тела — 3480 г, оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Состояние при рождении расценивалось как удовлетворительное.

Однако в динамике состояние ребенка ухудшилось. С первых суток жизни возникли признаки угнетения ЦНС, нарушение дыхания (апноэ), пневмопатия, тонико-клонические эпилептические приступы. Переведена в ОРИТ, назначена вальпроевая кислота в каплях. Затем девочку направили на второй этап выхаживания с диагнозом синдрома угнетения ЦНС, неонатальных тонико-клонических приступов, пневмопатии, где она находилась до 1,5 месяцев.

На МРТ головного мозга в возрасте 4 дней — гипоплазия мозжечка. Нейросонографически — существенное расширение большой мозговой цистерны (до 13 мм).

На МРТ головного мозга от 17.11.2014 г. (в возрасте 2 недель жизни): умеренная наружная регионарная гидроцефалия (транзиторная?). Гипогенезия мозжечка.

МРТ всех отделов позвоночника и спинного мозга от 17.11.2014 г. (в возрасте 2 недель) не позволила выявить структурную патологию.

До 3 месяцев пациентку кормили через назогастральный зонд. С 3 месяцев гипотония постепенно трансформировалась в гипертонус. Присоединились ежедневные приступы напряжения мышц рук и ног с элементами торсионной дистонии с хореоатетозными движениями длительностью до 5 часов, возникавшими в покое и при изменении положения тела. Получала плановое стационарное лечение с диагнозом: *Последствия перинатального поражения ЦНС, спастический тетрапарез тяжелой степени выраженности, вторичная пароксизмальная дискинезия, врожденная гипоплазия мозжечка, ретроцеребеллярная киста, задержка психомоторного развития.*

После самостоятельной отмены матерью вальпроевой кислоты в каплях у девочки в 4 месяца появились эпилептические спазмы. Прием вальпроевой кислоты был возобновлен. С 6 месяцев на фоне применения вальпроевой кислоты в дозе 400 мг в сутки (50 мг/кг/сут) отмечались тонические эпилептические пароксизмы, серийные, до 20 раз в серию, до 3–6 серий в сутки.

Тандемная масс-спектрометрия от 26.05.2015 г. (в возрасте 6 месяцев): данные о наследственных аминокислотах, органических ацидуриях, дефектах митохондриального β-окисления не выявлены.

Цитогенетическое исследование от 06.06.2015 г. (в возрасте 7 месяцев): 46 XX.

С 8-месячного возраста видимые припадки не фиксировались.

В 10 месяцев поставлен диагноз: *Церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма, мультифокальная эпилепсия, клиническая ремиссия. Вторичная пароксизмальная дискинезия. Псевдобульбарный синдром. Частичная атрофия зрительных нервов. Гипоплазия мозжечка. Нарушения психического и речевого развития тяжелой степени.*

МРТ головного мозга в динамике от 07.07.2015 г. (в возрасте 10 месяцев): на T2-взвешенных изображениях гиперинтенсивные участки в перивентрикулярном белом веществе с распространением в подкорковые структуры с обеих сторон (задние бедра внутренних капсул и подушки зрительных бугров), наводящие на мысль о гипомиелинизации. В трех проекциях отчетливо прослеживаются признаки диффузной атрофии вещества больших полушарий конечного мозга (рис. 1); заместительная наружно-внутренняя сообщающаяся гидроцефалия, расширение субарахноидальных пространств по конвексу лобно-теменных областей, увеличение боковых желудочков (рис. 2). Сагиттальные и фронтальные срезы демонстрируют истончение мозолистого тела, истончение ствола головного мозга и гипоплазию моста (рис. 3), гипоплазию мозжечка с преобладанием поражения его полушарий и относительной сохранностью червя — феномен «стрекозы» (рис. 4). Заместительно увеличена церебелломедуллярная цистерна (рис. 5). В сравнении с МРТ от 17.11.2014 г. — отрицательная динамика.

Рис. 1. Диффузная атрофия вещества больших полушарий конечного мозга. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Diffuse atrophy of the substance of the cerebral hemispheres. All photos in the paper courtesy of the authors

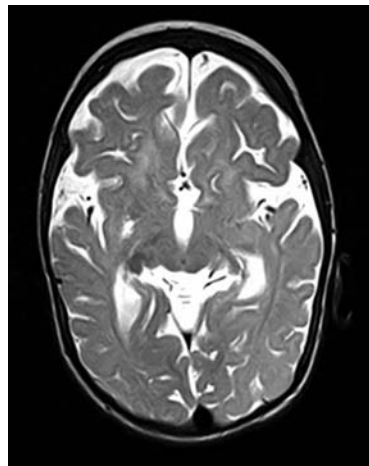
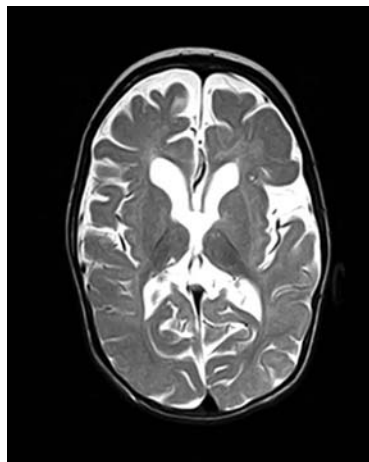


Рис. 2. Расширение субарахноидальных пространств по конвексу лобно-теменных областей, увеличение боковых желудочков

Fig. 2. The expansion of subarachnoid spaces in the frontoparietal areas is revealed



С 10 до 14 месяцев жизни не регистрировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. В возрасте 14 месяцев у пациентки усилились приступы напряжения мышц рук и ног с элементами торсионной дистонии с хореоатетозными движениями длительностью до 6 часов в сутки, ежедневно воз-

Рис. 3. Истончение ствола головного мозга и гипоплазия моста

Fig. 3. Thinning of the brain stem and hypoplasia of the bridge

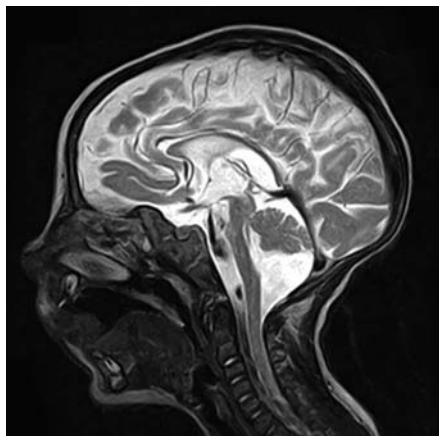


Рис. 4. Феномен «стрекозы»

Fig. 4. The “dragonfly” phenomenon

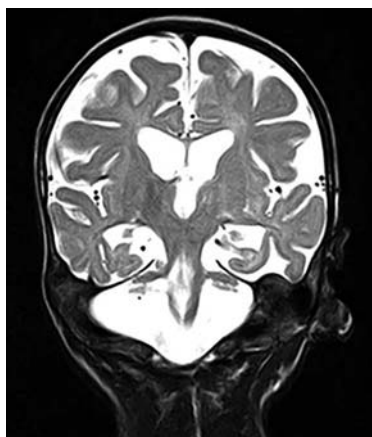
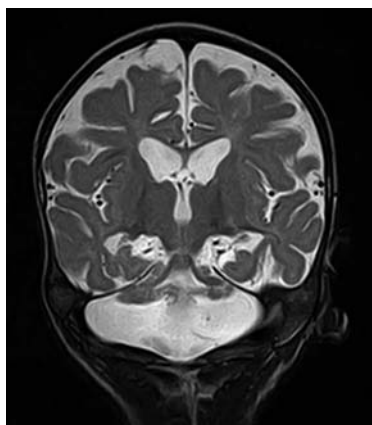


Рис. 5. Заместительно увеличенная церебелломедулярная цистерна

Fig. 5. Substitutive enlarged cerebellomedullary cistern



никавшими в покое. При проведении ЭЭГ-видеомониторинга в 14 месяцев выявлены два вида пароксизмов: дистонические пароксизмы и эпилептические приступы субклинического характера.

С этого времени девочка последовательно получала в возрастных дозировках зонисамид (отменен из-за вялости, снижения массы), леветирацетам (на фоне приема отмечено улучшение в эмоциональном статусе при нарастании эпилептиформной активности на ЭЭГ), клоназепам и вигабатрин — без эффекта. Ламотриджин вызвал повышение тонуса, тромбоцитопению, увеличение шейных лимфатических узлов. Дистонические пароксизмы сохранились.

Зрительные вызванные потенциалы 15.04.2016 г. (в возрасте 1,5 года): признаки деафферентации по зрительным путям на исследованных уровнях.

Зрительные вызванные потенциалы от 26.05.2017 г. (в возрасте 2,5 года): данные о признаках деафферентации по зрительным путям на исследованных уровнях. Острота зрения на уровне 0,01–0,03. По сравнению с предыдущим исследованием от 15.04.2016 г. отмечена положительная динамика. Прогноз для улучшения функции проводящих путей зрительного анализатора благоприятный.

По результатам секвенирования ДНК (панель «Наследственные эпилепсии»), проведенного в медико-генетическом центре «Геномед» 01.02.2017 г. (в возрасте 2 лет 3 месяца), найдена ранее описанная гомозиготная мутация в экзоне 8 гена *TSEN54* (chr17:73518081G>T, rs113994152), приводящая к замене аминокислоты в 307 позиции белка (p.Ala307Ser, NM_207346.2). Мутация описана в гомозиготной форме и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими мутациями у пациентов с ПЦГ типов 2А, 4 и 5 (OMIM: 608755#0001). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,1229%. По совокупности сведений, мутацию следует расценивать как патогенную.

Анализ жалоб (медленное прогрессирующее ухудшение моторного, психического и речевого развития, приступы торсионной дистонии с хореическими гиперкинезами, возникающими в покое), анамнеза (неотягощенный перинатальный анамнез, доношенный ребенок с оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов, рожденный в удовлетворительном состоянии с нормальной массой и длиной тела), клинической картины и данных параклинического обследования (отрицательная динамика на МРТ головного мозга, гомозиготная мутация в экзоне 8 гена *TSEN54*) позволили выставить диагноз: *Понтоцеребеллярная гипоплазия 2А типа. Статический тетрапарез. V уровень по Gross Motor Function Classification System. Псевдобульбарный синдром. Вторичная пароксизмальная дискинезия. Мультифокальная эпилепсия, клиническая ремиссия. Выраженное нарушение психического развития тяжелой степени. Отсутствие экспрессивной и импрессивной речи.*

Результаты ЭЭГ-видеомониторинга от 06.12.2018 г. (возраст — 4 года 1 месяц): во время бодрствования и во сне зарегистрирована мультифокальная эпилептиформная активность, в проекции левой лобной доли — с выраженной тенденцией к распространению на близлежащие отделы полушария, контралатерально, с формированием разрядов комплексов «пик — медленная волна». Эпилептиформная активность регистрировалась в структуре устойчивого продолженного дельта-замедления корковой ритмики; в проекции левой задневисочно-затылочной области (T5-01) и, независимо, в правой затылочно-задневисочной области (T6-02) — с тенденцией к диффузному распространению

в виде биокципитальных разрядов, сгруппированных комплексов «пик — медленная волна» различной степени синхронизации с выраженной тенденцией к диффузному распространению.

Множественно в состоянии бодрствования — короткие эпизоды быстроволновой ритмической активности (fast activity) на фоне диффузного электродекремента серийного характера.

Указанные ЭЭГ-паттерны не ассоциировались с убедительными отчетливо видимыми клиническими проявлениями и расценены как субклинические паттерны. Индекс представленности эпиактивности во время бодрствования в пределах средних, на отдельных эпохах — ближе к высоким значениям. Во сне отмечено нарастание индекса до высоких значений.

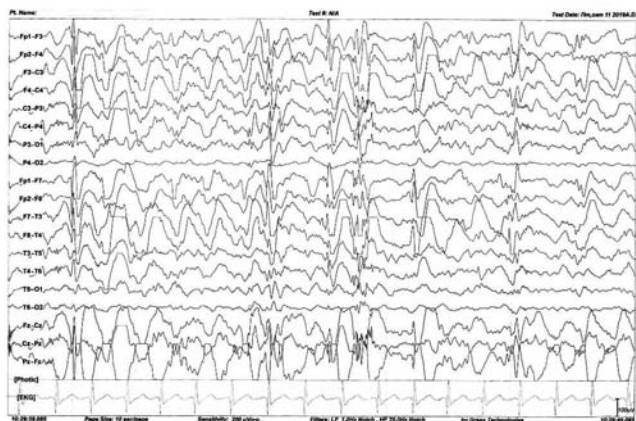
На рисунках 6–8 представлены эпохи видео-ЭЭГ-мониторинга пациентки с ПЦГ2А в возрасте 4 лет 1 месяца.

Объективно: ребенок 4 лет 5 месяцев, пониженного питания (гипотрофия II), масса — 15 кг. В сознании, но дезориентирована, контакту мало доступна. Менингеальной симптоматики нет. Грубое отставание в психическом и речевом развитии. В речи — элементы гуления. Интеллект существенно снижен. Дифференцирует близких, иногда улыбается.

Микроцефалия (окружность головы — 44 см), «плавающие» движения глазных яблок, двустороннее сходящееся косоглазие. Гиперсаливация. Гипомимия. Проявления псевдобульбарного синдрома. В двигательной-рефлекторной сфере — спастический тетрапарез с акцентом в верхних конечностях.

Оценка тонуса мышц по шкале Ashworth — 3 балла симметрично в руках и ногах. Контрактур нет. Гипотрофии мышц средней степени выраженности. Отмечались кратковременные приступы напряжения мышц рук и ног с элементами торсионной дистонии с хореоатетозными движениями, которые провоцировались изменением положения тела. Контроль за тазовыми функциями отсутствует. В положении лежа голову удерживает временно. Не переворачивается.

Рис. 6. В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируются продолженные бифронтальные, бифронтно-центро-темпоральные и диффузные разряды различной степени билатеральной синхронизации комплексов «острая — медленная волна», «полипик — волна» на фоне фронтальной периодической ритмической дельта-активности Fig. 6. Bilateral synchronously acute-slow waves and polyspike-waves in frontal, central and temporal cortex projections. FIRDA phenomenon (frontal intermitted delta-activity) is also present



Будучи посаженной, сидит с поддержкой «с круглой спиной» непродолжительное время.

На основании полученных данных осмотра и в соответствии с диагнозом, верифицированным генетически в 2 года 3 месяца, терапия была дополнена перампанелом в дозировке 4 мг/кг/сут. При длительных (более 2 часов) пароксизмальных дискинезиях был рекомендован диазепам *per rectum* в возрастной дозе.

После установления диагноза девочка наблюдалась у нас еще 3 года. На фоне терапии отмечена положительная

Рис. 7. В период проведения видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируются короткие диффузные разряды низкоамплитудной быстроволновой активности, возникающие на фоне кратковременной супрессии корковой ритмики — ЭЭГ-паттерн тонического спазма. Указанные паттерны протекали субклинически Fig. 7. Short periods of low-amplitude fast-wave activity on the background of short-term suppression of cortical activity. These changes are similar to the tonic spasm pattern. There are no motor equivalents of these discharges

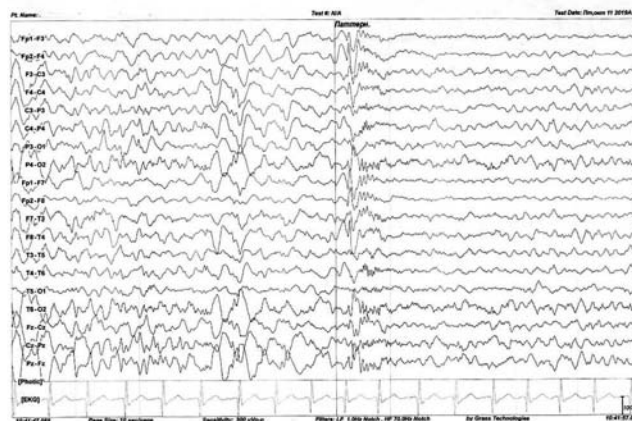
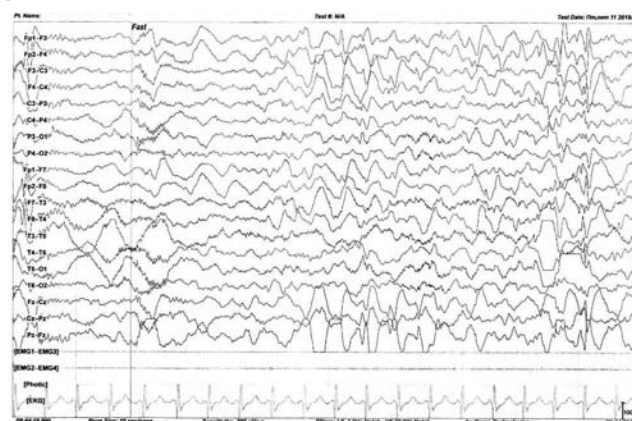


Рис. 8. В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга выявляются диффузное и бифронтальное дельта-замедление, короткие диффузные разряды низкоамплитудной быстроволновой активности, мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность Fig. 8. Diffuse and bifrontal delta slowdown and short diffuse periods of LAFA-activity, Diffuse and multi-regional epileptic activity



динамика в виде уменьшения частоты и продолжительности вторичных пароксизмальных дискинезий с 2 раз до 1 раза в неделю, длительностью от нескольких минут (купирующихся самостоятельно) до нескольких часов (купирующихся диазепамом). Однако медленно прогрессировало нарушение психического развития тяжелой степени. Экспрессивная и импрессивная речь по-прежнему отсутствовала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя представленный клинический случай, мы выделили клинические и нейровизуализационные признаки, по которым можно заподозрить ПЦГ2А на первом году жизни. Нормально протекающая беременность, доношенность, росто-весовые показатели в норме, высокий балл по шкале Апгар, однако фенотип первичной микроцефалии, в первые сутки жизни — дыхательные расстройства в виде эпизодов апноэ, судороги, двигательные нарушения, вторичные дистонии, задержка психомоторного развития, при нейровизуализации определяется гипоплазия мозжечка.

Названные клинические и нейровизуализационные отличия согласуются с описанием отечественных авторов клинической картины и результатов нейровизуализации у пяти пациентов с ПЦГ2А [16].

Мутация *TSEN54* p.Ala307Ser является самой частой при ПЦГ2А. В статье авторы предлагают при подозрении на любую ПЦГ применять следующий диагностический алгоритм: «... диагностика начинается с анализа мутации с.919G>T (p.Ala307Ser). При ее обнаружении в гомозиготном состоянии диагноз считается уточненным. При обнаружении мутации в гетерозиготном состоянии поиск этиологического фактора необходимо продолжить с помощью секвенирования экзона нового поколения» [16].

Проведение видео-ЭЭГ-мониторинга позволило в нашем случае дифференцировать эпилептический и экстрапирамидный генез пароксизмов и вывести на первый план неэпилептические моторные расстройства. Согласно литературным данным, эффективным для лечения экстрапирамидных расстройств было применение препаратов леводопы [11], однако в нашем случае удалось добиться значимого клини-

ческого эффекта назначением перампанела, подавляющего глутаматергическую передачу импульсов на постсинаптическом уровне, селективно связывающегося с ионотропными α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионат глутаматными рецепторами на постсинаптических нейронах. Данный факт может указывать на своеобразие патогенеза двигательных расстройств при рассматриваемой патологии за счет участия в нем глутаматергической системы мозга.

Важна своевременная дифференциальная диагностика церебрального паралича с клинически сходными генетическими заболеваниями [17, 18]. Верификация диагноза в 2 года у нашей пациентки позволила внести ясность в течение и прогноз болезни [15]. Родители информированы о клиническом прогнозе ПЦГ2А, что улучшило комплаенс.

Реабилитация не была противопоказана. Родители проводили реабилитацию в полном объеме, что позволило избежать формирования контрактур и облегчить уход. Мать пациентки владеет приемами Войт-терапии.

Данный клинический случай демонстрирует важность своевременного генетического обследования для назначения адекватной медикаментозной терапии и своевременной физической реабилитации.

В нашем случае родители обратились к генетику и верифицировали генетический диагноз у ребенка в 2 года, так как планировали деторождение и хотели определить риск болезни у будущих детей. Семье был разъяснен 25% риск повторного рождения больного ребенка с ПЦГ вне зависимости от пола [19]. Родителей информировали о возможности проведения доимплантационной (с ЭКО) или дородовой (на сроке беременности 10–11 недель) ДНК-диагностики [20–22]. Родители учли наши рекомендации, в настоящее время проходят ЭКО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная генетическая диагностика у детей с фенотипом микроцефалии и церебрального паралича позволяет выйти на этиологический диагноз, определить тактику лечения, реабилитационный прогноз и помогает в дальнейшем планировать рождение в семье здоровых детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bierhals T., Korenke G.C., Uyanik G., Kutsche K. Pontocerebellar hypoplasia type 2 and *TSEN2*: review of the literature and two novel mutations. *Eur. J. Med. Genet.* 2013; 56(6): 325–30. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.03.009
- Brun R. Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. *Epikritische Bemerkungen zur Entwicklungspathologie, Morphologie und Klinik der umschriebenen Entwicklungshemmungen des Neozerebellums.* *Schweiz Arch. Neurol. Psychiatr.* 1917; 1: 48–105.
- Koster S. Two cases of hypoplasia ponto-neocerebellaris. *Acta Psychiatr. (Københ).* 1926; 1: 47–76.
- Dijk T., Baas F., Barth P.G., Poll-The B.T. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 92. DOI: 10.1186/s13023-018-0826-2
- Pacheva I.H., Todorov T., Ivanov I., Tartova D. et al. *TSEN54* Gene-related pontocerebellar hypoplasia type 2 could mimic dyskinetic cerebral palsy with severe psychomotor retardation. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 1. DOI: 10.3389/fped.2018.00001
- Coolen M., Altin N., Rajamani K., Pereira E. et al. Recessive *PRDM13* mutations cause fatal perinatal brainstem dysfunction with cerebellar hypoplasia and disrupt Purkinje cell differentiation. *Am. J. Hum. Genet.* 2022; 109(5): 909–27. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.03.010
- Steinlin M., Klein A., Haas-Lude K., Zafeiriou D. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007; 11(3): 146–52. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.11.012
- Sekulovski S., Devant P., Panizza S. et al. Assembly defects of human tRNA splicing endonuclease contribute to impaired pre-tRNA processing in pontocerebellar hypoplasia. *Trowitzsch S. Nat. Commun.* 2021; 12(1): 5610. doi: 10.1038/s41467-021-25870-3.
- Cassandrini D., Biancheri R., Tessa A., Di Rocco M. et al. Pontocerebellar hypoplasia: clinical, pathologic, and genetic studies. *Neurology.* 2010; 75(16): 1459–64. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88173
- Laugwitz L., Buchert R., Groeschel S., Riess A. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 11: Does the genetic defect determine timing of cerebellar pathology? *Eur. J. Med. Genet.* 2020; 63(7): 103938. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.103938
- Sánchez-Albisua I., Frölich S., Barth G.P., Steinlin M. et al. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 70. DOI: 10.1186/1750-1172-9-70
- Battini R., D'Arrigo S., Cassandrini D., Guzzetta A. et al. Novel mutations in *TSEN54* in pontocerebellar hypoplasia type 2. *J. Child Neurol.* 2014; 29(4): 520–5. DOI: 10.1177/0883073812470002
- Rudaks I.L., Moore L., Shand K.L., Wilkinson C. et al. Novel *TSEN54* mutation causing pontocerebellar hypoplasia type 4. *Pediatr. Neurol.* 2011; 45(3): 185–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.009
- Ermakova O., Orsini T., Fruscoloni P., Chiani F. et al. Three-dimensional X-ray imaging of β -galactosidase reporter activity by micro-CT: implication for quantitative analysis of gene expression. *Brain Sci.* 2021; 11(6): 746. DOI: 10.3390/brainsci11060746

15. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srour M. Diagnostic approach to cerebellar hypoplasia. *Cerebellum*. 2021; 20(4): 631–58. DOI: 10.1007/s12311-020-01224-5
16. Дадали Е.Л., Акимова И.А., Семенова Н.А., Гусева Д.М. и др. Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутациями в гене TSEN54 (OMIM: 277470). Нервно-мышечные болезни. 2019; 9(2): 30–6. [Dadali E.L., Akimova I.A., Semenova N.A., Guseva D.M. et al. Clinical and genetic characteristics of ponto-cerebellar hypoplasia caused by mutations in the TSEN54 gene (OMIM: 277470). *Neuromuscular Diseases*. 2019; 9(2): 30–6. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-30-36
17. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Канивец И.В. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. Русский журнал детской неврологии. 2020; 15(3–4): 65–77. [Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Zykov V.P., Kanivets I.V. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. *Russian Journal of Child Neurology*. 2020; 15(3–4): 65–77. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
18. Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Зыков В.П. и др. Врожденный спастический церебральный паралич: генетические аспекты патогенеза. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(3): 28–39. [Prityko A.G., Chebanenko N.V., Sokolov P.L., Zykov V.P. et al. Genetic aspects of pathogenesis of congenital spastic cerebral paralysis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(3): 28–39. (in Russian)]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.4
19. Greenbaum L., Maya I., Sagi-Dain L., Sukenik-Halevy R. et al. Chromosomal microarray analysis in pregnancies with corpus callosum or posterior fossa anomalies. *Neurol. Genet*. 2021; 7(3): e585. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000585
20. Xia M., Yang X., Fu J., Teng Z. et al. Application of chromosome microarray analysis in prenatal diagnosis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 696. DOI: 10.1186/s12884-020-03368-y
21. Zou Z., Huang L., Lin S., He Z. et al. Prenatal diagnosis of posterior fossa anomalies: additional value of chromosomal microarray analysis in fetuses with cerebellar hypoplasia. *Prenat. Diagn*. 2018; 38(2): 91–8. DOI: 10.1002/pd.5190
22. Mastromoro G., Guadagnolo D., Khaleghi Hashemian N., Marchionni E. et al. Molecular approaches in fetal malformations, dynamic anomalies and soft markers: diagnostic rates and challenges—systematic review of the literature and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(3): 575. DOI: 10.3390/diagnostics12030575

Поступила / Received: 19.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 04.07.2022

Об авторах / About the authors

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

Зыков Валерий Петрович / Zykov, V.P. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2588-4349. <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>. E-mail: zykov_vp@mail.ru

Миронов Михаил Борисович / Mironov, M.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1144-7120. <https://orcid.org/0000-0003-4844-8042>. E-mail: mironovmb@mail.ru

Денисова Лариса Юрьевна / Denisova, L.Yu. — врач-невролог ГБУЗ «ДГП № 143 ДЗМ». 109156, Россия, г. Москва, ул. Авиастроителя Миля, д. 5, корп. 1. <https://orcid.org/0000-0001-7143-1439>. E-mail: larissa.71@list.ru

Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psc.sci@gmail.com

Романов Павел Анатольевич / Romanov, P.A. — заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 5383-2770. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: npc_romanov@mail.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ — артериальная гипертензия	РНК — рибонуклеиновая кислота
АД — артериальное давление	СОЭ — скорость оседания эритроцитов
АЛТ — аланинаминотрансфераза	УЗИ — ультразвуковое исследование
АСТ — аспартатаминотрансфераза	ФНО — фактор некроза опухоли
ДИ — доверительный интервал	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС — центральная нервная система
ДЦП — детский церебральный паралич	ЧДД — частота дыхательных движений
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ЧСС — частота сердечных сокращений
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ИЛ — интерлейкин	ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
ИМТ — индекс массы тела	ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиограмма
ЛПНП — липопротеины низкой плотности	ЭЭГ — электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
МКБ — Международная классификация болезней	СРБ — С-реактивный белок
МРТ — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	СРАР — Constant Positive Airway Pressure, режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция	FiO ₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии	Ig — иммуноглобулин
ОШ — отношение шансов	SpO ₂ — насыщение крови кислородом

Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции у детей

16 сентября 2022 г. состоялась XIV Всероссийская научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», проводимая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России. На ней обсуждались современные достижения в области изучения этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней в практике детских врачей разных специальностей. В рамках конференции освещалась проблема менингококковой инфекции, которая занимает лидирующее место как причина смертности среди вакциноуправляемых инфекций.

Менингококковая инфекция (МИ) — это потенциально смертельное инфекционное заболевание, начинающееся с неспецифических клинических симптомов, оно отличается неожиданностью возникновения и непредсказуемостью течения, характеризуется чрезвычайным полиморфизмом клинических проявлений от бессимптомных до крайне тяжелых генерализованных форм (ГФМИ), приводящих к летальному исходу в течение нескольких часов¹. Менингококк из года в год остается основным возбудителем гнойных бактериальных менингитов (ГБМ), на долю которого в 2020 г. приходилось 46% всех случаев ГБМ в РФ².

МИ свойственна периодичность эпидемического процесса. Заболеваемость МИ в РФ имела тенденцию к снижению в 1990–2016 гг., однако в 2017–2019 гг. отмечен рост заболеваемости³. Показатель смертности в группе заболевших детей до 5 лет в 2020 г. в РФ превысил средний показатель смертности в 9 раз⁴.

На фоне ограничительных мероприятий, связанных с распространением COVID-19, заболеваемость многими вакциноуправляемыми инфекциями в 2020 г. снизилась. Но в 2021 г. уже зарегистрирован рост частоты ГФМИ⁵, который продолжается и в 2022 г., и, по данным за январь — май текущего года, число зарегистрированных случаев ГФМИ в РФ выросло на 153% относительно аналогичного периода 2021 г. (в том числе на 75% среди детей до 14 лет)⁶. Заболеваемость ГФМИ в г. Москве устойчиво превышает среднероссийские показатели.

Причиной летальных исходов при МИ в подавляющем большинстве случаев является развитие гипертоксических форм болезни с молниеносным течением, когда смерть наступает в первые сутки заболевания даже при своевременной диагностике и назначении адекватной терапии. Среди выздо-

ревших 70% нуждаются в длительной реабилитационной терапии⁷. У 20% пациентов, выживших после перенесенной ГФМИ, развиваются необратимые серьезные осложнения: глухота, потеря зрения, задержка умственного и физического развития, эпилепсия, некроз кожи, ампутация конечностей. Дети, переболевшие ГФМИ, сталкиваются с последствиями и снижением качества жизни чаще, чем взрослые.

Применение поливалентных конъюгированных вакцин против серогрупп А, С, W и Y имеет высокий потенциал снижения частоты инфекций. Конъюгированные вакцины, в отличие от полисахаридных, иммуногенны у детей первых лет жизни, уменьшают частоту носительства в популяции и формируют популяционный иммунитет.

В соответствии с СанПиН 3.3686-21 (часть «Профилактика менингококковой инфекции»), дети до 5 лет относятся к группе риска в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе и подлежат вакцинации в плановом порядке в межэпидемический период вакцинами с наибольшим набором серогрупп возбудителя, позволяющими обеспечить максимальную эффективность иммунизации и формирование популяционного иммунитета. С учетом складывающейся эпидемической ситуации важно своевременно реагировать на возможные угрозы. В связи с этим назрел вопрос о модернизации национального, а также региональных календарей профилактических прививок с включением профилактики МИ начиная с первого года жизни.

Самым эффективным способом контроля МИ является иммунопрофилактика⁸. Поскольку изменения эпидемиологии МИ в РФ непредсказуемы, для проведения вакцинации считается целесообразным использовать современные конъюгированные менингококковые вакцины с наиболее широким охватом серогрупп возбудителя. ■

По материалам XIV Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»

¹ Мазанкова Л.Н., Королева И.С., Моисеенкова Д.А., Гусева Г.Д. Менингококковая инфекция у детей: этиология, патогенез, клиника, неотложная помощь, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие. М.: 2015. 66 с.

² Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2020». М.: 2021.

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 256 с.

⁴ Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2020»...

⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.

⁶ Инфекционная заболеваемость за январь — май 2022 г. URL: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij> (дата обращения — 15.09.2022).

⁷ Королёва И.С., Королёва М.А., Мельникова А.А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации. Эпидемиология инфекционных болезней. Актуальные вопросы. 2017; 6: 63–8.

⁸ WHO. Meningitis factsheet. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis> (дата обращения — 06.09.2022).