Children's Medicine of the North-West

2025 Том 13 № 1 Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Дмитрий Олегович Иванов — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Валерия Павловна Новикова — д. м. н., профессор, академик МАНЭБ, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Сагира Токсанбаевна Абдрахманова — д. м. н., профессор, Медицинский университет Астана (г. Астана, Казахстан)
Рауф Магсуд оглы Агаев — д. м. н., профессор, Научный центр хирургии имени академика М.А. Топчибашова; Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан)
Эркин Шакирович Алымбаев — д. м. н., профессор, Кыргызская государственная медицинская академия имени Исы Коноевича Ахунбаева (г. Бишкек, Кыргызстан)
Людмила Кузьминична Антонова — д. м. н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (г. Тверь, Российская Федерация)
Иннобат Мухамеджановна Ахмедова — д. м. н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (г. Ташкент, Узбекистан)
Ирина Анатольевна Бавыкина — д. м. н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж, Российская Федерация)
Георгий Отарович Багатурия — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Алексей Георгиевич Баиндурашвили — академик РАН, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Ясемин Балабан — д. м. н., профессор, Университет Хаджеттепе, медицинский факультет (г. Анкара, Турция)
Лариса Александровна Балыкова — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева (г. Саранск, Российская Федерация)
Тамара Владимировна Белоусова — д. м. н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)
Евгения Викторовна Бойцова — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Нина Викторовна Болотова — д. м. н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)
Татьяна Викторовна Бородулина — д. м. н., доцент, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Российская Федерация)
Максим Владимирович Гавщук — к. м. н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Марина Юрьевна Галактионова — д. м. н., профессор, Псковский государственный университет (г. Псков, Российская Федерация)
Наталья Васильевна Гончар — д. м. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Северин Вячеславович Гречаный — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Вера Людвиговна Грицинская — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Аитбай Ахметович Гумеров — д. м. н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Российская Федерация)
Маргарита Михайловна Гурова — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рецензируемый научно-практический журнал Children's Medicine of the North-West

Основан в 2005 году в Санкт-Петербурге.

ISSN 3034-6312 (Print)
ISSN 3034-6320 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

Издатели, учредители:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-80534 от 01 марта 2021 г.
(ранее ПИ № ФС77-21560 от 12 июля 2005 г.)

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 428-р от 11.12.2023).

Электронная версия
https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Chiidmed
http://elibrary.ru

Проект-макет: Титова Л.А.
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Барышева А.Ю.
Корректор: Кривоносикова К.В.
Верстка: Попова Я.В.

Адрес редакции:
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru novikova-vp@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed
lt2007@inbox.ru novikova-vp@mail.ru

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 33. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Заказ 29. Дата выхода 31.03.2025.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «Children's Medicine of the North-West» обязательна.

Йерней Долиншек — доктор медицины, Университетский медицинский центр, Отделение детской гастроэнтерологии и питания (г. Марибор, Словения)
Рашид Абдулович Жетишев — д. м. н., профессор, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова (г. Нальчик, Кабардино-Балкария, Российская Федерация)
Александр Алексеевич Звягин — д. м. н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж, Российская Федерация)
Николай Иванович Зрячкин — д. м. н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)
Андрей Константинович Иорданишвили — д. м. н., профессор, главный ученый секретарь МАНЭБ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Анатолий Владимирович Каган — д. м. н., профессор,Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Татьяна Ивановна Каганова — д. м. н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (г. Самара, Российская Федерация)
Аэлита Асхатовна Камалова — д. м. н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Российская Федерация)
Алтиной Турсуновна Камилова — д. м. н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан)
Татьяна Валерьевна Карцева — д. м. н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)
Рита Рафгатовна Кильдиярова — д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, Российская Федерация)
Алексей Сергеевич Колбин — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Тамара Васильевна Косенкова — д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Николай Юрьевич Коханенко — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Татьяна Кимовна Кручина — д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Диана Алексеевна Кузьмина — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Татьяна Ивановна Легонькова — д. м. н., профессор, Смоленский государственный медицинский университет (г. Смоленск, Российская Федерация)
Юрий Федорович Лобанов — д. м. н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет (г. Барнаул, Российская Федерация)
Юрий Владимирович Лобзин — академик РАН, д. м. н., профессор, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Валерия Ивановна Макарова — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Российская Федерация)
Анна Ивановна Малышкина — д. м. н., профессор, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова (г. Иваново, Российская Федерация)
Светлана Ивановна Малявская — д. м. н., профессор, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Российская Федерация)
Виталий Владимирович Маринич — к. м. н., доцент, Полесский государственный университет (г. Пинск, Республика Беларусь)
Ирина Юрьевна Мельникова — д. м. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Петр Иванович Миронов — д. м. н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Российская Федерация)
Лидия Ивановна Мозжухина — д. м. н., профессор, Ярославский государственный медицинский университет (г. Ярославль, Российская Федерация)
Михаил Альбертович Мурашко — д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, Российская Федерация)
Андрей Васильевич Налетов — д. м. н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького (г. Донецк, Российская Федерация)
Татьяна Константиновна Немилова — д. м. н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Александр Альбертович Нижевич — д. м. н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Российская Федерация)
Дмитрий Юрьевич Овсянников — д. м. н., профессор, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (г. Москва, Российская Федерация)
Елена Вячеславовна Павловская — д. м. н., Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (г. Москва, Российская Федерация)
Александра Сергеевна Панченко — д. м. н., доцент, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Российская Федерация)
Юрий Валентинович Петренко — к. м. н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Дмитрий Владимирович Печкуров — д. м. н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (г. Самара, Российская Федерация)
Лола Каримовна Рахманова — д. м. н., профессор, Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)
Леонид Михайлович Рошаль — д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Российская Федерация)
Наталья Викторовна Скрипченко — д. м. н., профессор, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Наталия Александровна Соколович — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Татьяна Викторовна Строкова — д. м. н., профессор, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (г. Москва, Российская Федерация)
Сергей Борисович Фищев — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Анатолий Ильич Хавкин — д. м. н., профессор, Московский областной центр детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства; Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Москва, г. Белгород, Российская Федерация)
Фуркат Мухитдинович Шамсиев — д. м. н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (г. Ташкент, Узбекистан)

Children's Medicine of the North-West

2025 Volume 13 N 1 Scientific and practical journal

HEAD EDITOR
Dmitry O. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

DEPUTY CHIEF EDITOR
Valeria P. Novikova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician ot the IAESS,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD
Sagira T. Abdrakhmanova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Rauf M. Agaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Scientific Center of Surgery named after
Academician M.A. Topchibashov;
Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Erkin Sh. Alimbaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Kyrgyz State Medical Academy
named after Isa Konoevich Akhunbaev
(Bishkek, Kyrgyzstan)
Lyudmila K. Antonova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tver State Medical University (Tver, Russian Federation)
Innobat M. Akhmedova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Pediatrics
(Tashkent, Uzbekistan)
Irina A. Bavykina — Dr. Sci. (Med.), Associate professor,
Voronezh State Medical University
named after N.N. Burdenko
(Voronezh, Russian Federation)
Georgiy O. Bagaturija — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Alexey G. Baindurashvili — Academician of the RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg
State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Yasemin Balaban — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Hacettepe University, Faculty of Medicine
(Ankara, Türkiye)
Larisa A. Balykova — Corresponding Member of the RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor, National Research Mordovian
State University named after N.P. Ogarev
(Saransk, Russian Federation)
Tamara V. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Novosibirsk State Medical University
(Novosibirsk, Russian Federation)
Evgeniya V. Boytsova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Nina V. Bolotova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(Saratov, Russian Federation)
Tatiana V. Borodulina — Dr. Sci. (Med.), Associate professor,
Ural State Medical University
(Yekaterinburg, Russian Federation)
Maksim V. Gavshchuk — Cand. Sci. (Med.), Associate professor,
Saint Petersburg State
Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Marina Yu. Galaktionova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pskov State University
(Pskov, Russian Federation)
Natalya V. Gonchar — Dr. Sci. (Med.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Severin V. Grechaniy — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State
Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Vera L. Gritsinskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)
Aitbay A. Gumerov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Bashkir State Medical University
(Ufa, Russian Federation)
Margarita M. Gurova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State
Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Peer-reviewed scientific and practical journal
Children's Medicine of the North-West

Founded in 2005 in Saint Petersburg.

ISSN 3034-6312 (Print)
ISSN 3034-6320 (Online)

Issued 4 times a year.

The journal is refereed by RJ VINITI.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Address: 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation)
NOI Foundation "Healthy Children — the Future of the Country"
(Address: 31, bldg. 2, apt. 53 Parashyutnaya str., Saint Petersburg 197371 Russian Federation).

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (ROSKOMNADZOR)
PI N FS77-80534 March 01, 2021
(previously PI N FS77-21560 July 12, 2005)

The Journal is in the **List of the leading academic journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)** publishing the results of doctorate theses (Order N 428-r 11.12.2023).

Electronic version:
https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Chiidmed
http://elibrary.ru

Layout project: Titova L.A.
Commissioning editor: Titova L.A.
Technical editor: Barysheva A.Yu.
Proof-reader: Krivonosikova K.V.
Layout: Popova Ya.V.

Address for correspondence:
2 Lithuania, Saint Petersburg
194100 Russian Federation.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru novikova-vp@mail.ru

Please send articles to:
https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed
lt2007@inbox.ru novikova-vp@mail.ru

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 33.
Circulation 100. Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation.
Order 29. Release date 31.03.2025.

Full or partial reproduction of materials contained in this publication is permitted only with the written permission of the editors. A reference to the journal "Children's Medicine of the North-West" is required.

EDITORIAL BOARD

Jernej Dolinšek — MD, PhD, University Medical Centre, Unit of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (Maribor, Sloveniya)
Rashid A. Zhetishev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Nalchik, Kabardino-Balkaria, Russian Federation)
Alexander A. Zvyagin — Dr. Sci. (Med.), Associate professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation)
Nikolay I. Zryachkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russian Federation)
Andrey K. Iordanishvili — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Secretary ot the IAESS Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russian Federation)
Anatoly V. Kagan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Tatiana I. Kaganova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)
Aelita A. Kamalova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)
Altinoy T. Kamilova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Tatiana V. Kartseva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation)
Rita R. Kildiyarova — Dr. Sci. (Med.), Professor, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
Alexei S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Tamara V. Kosenkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)
Nikolay Yu. Kokhanenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Tatiana T. Kruchina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)
Diana A. Kuzmina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Tatiana I. Legonkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russian Federation)
Yuri F. Lobanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation)
Yuri V. Lobzin — Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA (Saint Petersburg, Russian Federation)
Valeria I. Makarova — Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)
Anna I. Malyshkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov (Ivanovo, Russian Federation)
Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)
Vitaly V. Marinich — Cand. Sci. (Med.), Associate professor, Polesie State University (Pinsk, Belarus)
Irina Yu. Melnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
Petr I. Mironov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation)
Lydiya I. Mozzhukhina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation)
Mikhail A. Murashko — Dr. Sci. (Med.), Professor, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
Andrey V. Naletov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky (Donetsk, Russian Federation)
Tatiana K. Nemilova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Alexander A. Nizhevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation)
Dmitry Yu. Ovsyannikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russian Federation)
Elena V. Pavlovskaya — Dr. Sci. (Med.), Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russian Federation)
Alexandra S. Panchenko — Dr. Sci. (Med.), Associate professor, Chita State Medical Academy (Chita, Russian Federation)
Yuri V. Petrenko — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Dmitry V. Pechkurov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)
Lola K. Rakhmanova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
Leonid M. Roshal — Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology of the Moscow Department of Health (Moscow, Russian Federation)
Natalya V. Skripchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA (Saint Petersburg, Russian Federation)
Natalia A. Sokolovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Tatiana V. Strokova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russian Federation)
Sergey B. Fishchev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
Anatoly I. Khavkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood; Belgorod State National Research University (Moscow, Belgorod, Russian Federation)
Furkat M. Shamsiev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

7 **Юбилей клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (исторический очерк)**
Д.О. Иванов, Л.А. Федорова, Ю.В. Петренко, В.А. Резник, К.Е. Моисеева, А.В. Федоров

ЛЕКЦИИ

16 **Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 2. Клинические особенности COVID-19 у детей: легочные и внелегочные проявления, осложнения, в том числе мультисистемный воспалительный синдром**
Т.В. Косенкова, В.Н. Тимченко, В.П. Новикова, С.Л. Баннова, Т.М. Чернова, М.А. Шакмаева, О.В. Булина, И.А. Егорова, А.В. Полунина

39 **Химические ожоги верхних отделов пищеварительного тракта у детей (лекция для врачей)**
Ю.В. Кузнецова, А.В. Мешков, М.Л. Захарова

55 ***Klebsiella pneumoniae* как этиологический фактор при инфекционных процессах у детей**
Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, А.К. Коперсак, Н.В. Скрипченко, А.Н. Суворов

ОБЗОРЫ

69 **Медико-социальная реабилитация пациентов, страдающих детским церебральным параличом**
Г.А. Суслова, В.В. Кирьянова, О.В. Булина, В.М. Суслов, С.Р. Носачева, Е.И. Адулас, Л.Н. Либерман, М.Л. Безушко, Е.В. Петрова, А.И. Графова, Е.А. Ростачева, И.Б. Мизонова, Я.Н. Бобко, А.Я. Бобко, К.А. Цоллер, М.А. Альтавил

82 **Врожденная пневмония. Современное состояние проблемы**
С.Е. Павлова, Г.Н. Чумакова, А.С. Панченко, Л.А. Федорова, Е.В. Бем, И.В. Мызникова

94 **Диагностика недостаточности питания при муковисцидозе у детей и методы ее коррекции**
Е.В. Бойцова, А.В. Гоголев, Л.Е. Коновалова, Е.А. Турганова

108 **Актуальные патофизиологические механизмы и клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата при ожирении у детей**
М.М. Алимов, Н.Д. Горин, Д.А. Бочкарев, А.С. Шичкин

120 **Роль герпесвирусов в развитии хронического воспаления слизистой оболочки верхних отделов органов пищеварения у детей**
А.П. Листопадова, М.О. Цепилова, А.А. Горовая

129 **Вторичная фибромиалгия при остеоартрите и гипермобильности суставов у детей**
А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик

143 **Половые гормоны у девочек-подростков с ожирением. Обзор литературы**
Л.Д. Шогирадзе, А.Д. Титов, Н.В. Евдокимова

152 **Интенсивная терапия острых отравлений в педиатрической практике**
Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Г.Р. Эгамова, М.Т. Рысаева, В.А. Казиахмедов, М.А. Удальцов, И.В. Александрович, К.В. Середняков

CONTENTS

EDITORIAL

7 **Anniversary of the clinic of Saint Petersburg State Pediatric Medical University (historical essay)**
D.O. Ivanov, L.A. Fedorova, Yu.V. Petrenko, V.A. Reznik, K.E. Moiseeva, A.V. Fedorov

LECTURES

16 **Coronavirus infection and COVID-19 in children. Part 2. Clinical features of COVID-19 in children: pulmonary and extrapulmonary manifestations, complications, including multisystem inflammatory syndrome**
T.V. Kosenkova, V.N. Timchenko, V.P. Novikova, S.L. Bannova, T.M. Chernova, M.A. Shakmaeva, O.V. Bulina, I.A. Egorova, A.V. Polunina

39 **Chemical burns of the upper gastrointestinal tract in children (lecture for doctors)**
Yu.V. Kuznetsova, A.V. Meshkov, M.L. Zakharova

55 ***Klebsiella pneumoniae* as an etiological factor in infectious processes in children**
N.V. Gonchar, K.D. Ermolenko, A.K. Kopersak, N.V. Skripchenko, A.N. Suvorov

REVIEWS

69 **Medical and social rehabilitation of patients suffering from cerebral palsy**
G.A. Suslova, V.V. Kiryanova, O.V. Bulina, V.M. Suslov, S.R. Nosacheva, E.I. Adulas, L.N. Liberman, M.L. Bezushko, E.V. Petrova, A.I. Grafova, E.A. Rostacheva, I.B. Mizonova, Ya.N. Bobko, A.Ya. Bobko, K.A. Tsoller, M.A. Altavil

82 **Congenital pneumonia. The current state of the problem**
S.E. Pavlova, G.N. Chumakova, A.S. Panchenko, L.A. Fedorova, E.V. Bem, I.V. Myznikova

94 **Diagnosis of malnutrition in children with cystic fibrosis and methods of its correction**
E.V. Boytsova, A.V. Gogolev, L.E. Konovalova, E.A. Turganova

108 **Current pathophysiological mechanisms and clinical manifestations of damage to the musculoskeletal system in obesity in children**
M.M. Alimov, N.D. Gorin, D.A. Bochkarev, A.S. Shichkin

120 **The role of herpes viruses in the development of chronic inflammation of the mucous membrane of the upper digestive organs in children**
A.P. Listopadova, M.O. Tsepilova, A.A. Gorovaya

129 **Secondary fibromyalgia in osteoarthritis and joint hypermobility in children**
A.V. Santimov, S.V. Grechaniy, G.A. Novik

143 **Sex hormones in obese adolescent girls. Literature review**
L.D. Shogiradze, A.D. Titov, N.V. Evdokimova

152 **Intensive therapy of acute poisoning in pediatric practice**
Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisnov, G.R. Egamova, M.T. Rysaeva, V.A. Kaziakhmedov, M.A. Udaltsov, I.V. Aleksandrovich, K.V. Serednyakov

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

165 Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у детей с экстремально низкой массой тела
О.Б. Бахметьева

176 Возможности и ограничения электронейромиографии в педиатрической практике: ретроспективный анализ собственных исследований (2015–2022)
А.Н. Халмурзина, М.Л. Крайнова, Е.М. Захарова, К.И. Степанова, П.О. Ляжьев

186 Автоматизированный калькулятор парентерального питания новорожденных: разработка и оценка эффективности в клинической практике
Ф.П. Романюк, И.М. Шатилло, Д.М. Конюхов

193 Оценка когнитивных способностей у подростков с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит в фазе субклинического гипотиреоза»
Н.В. Евдокимова, Л.С. Покидюк, Н.Г. Лукина

200 Изучение диагностических критериев кардиальной дисфункции при сепсисе у детей
П.И. Миночкин, А.Н. Пашаев

210 Проблема подготовки желудка к фиброгастроскопии в экстренной хирургии
М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, М.А. Протченков, И.И. Могилева, Ю.В. Кузнецова, А.М. Спирина

216 Особенности окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона с учетом формы заболевания
М.С. Вагин, Э.Н. Федулова, А.И. Хавкин

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

222 Диагностика и лечение ребенка с синдромом Криглера–Найяра I типа
Р.Р. Кильдиярова, Т.А. Скворцова, А.В. Чуканова, Т.А. Крючкова

233 Опыт успешного лечения ребенка с генерализованной формой столбняка в условиях отделения анестезиологии и реанимации
Н.Е. Ларина, М.Ю. Люхин, А.Р. Нестерова, С.Ю. Шишкин, О.А. Кульчицкий, В.А. Миловидов, А.А. Гаврилов, Е.О. Сырцова, А.А. Жилочкин, О.Н. Жилочкина, А.В. Ермишкин

240 Характер течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей с муковисцидозом (клинические случаи)
С.Л. Баннова, Д.Б. Пулукчу, Н.М. Соломатина, Ю.В. Пешехонова, О.Ф. Позднякова, А.С. Симаходский, Л.Д. Севостьянова, В.Н. Тимченко, В.П. Новикова

250 Клинический случай глициновой энцефалопатии у ребенка
А.Е. Кондратьева, А.Ю. Трапезникова, Т.В. Яковлева, И.С. Новикова

257 К 90-летнему юбилею Аллы Яковлевны Пучковой
Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней

ИНФОРМАЦИЯ

259 Правила для авторов

ORIGINAL PAPERS

165 Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia in children with extremely low body weight
O.B. Bakhmetyeva

176 Possibilities and limitations of electroneuromyography in pediatric practice: retrospective analysis of own studies (2015–2022)
A.N. Khalmurzina, M.L. Krainova, E.M. Zakharova, K.I. Stepanova, P.O. Lyazhiev

186 Automated calculator for parenteral nutrition in newborns: development and evaluation of effectiveness in clinical practice
F.P. Romanyuk, I.M. Shatillo, D.M. Koniukhov

193 Assessment of cognitive abilities in adolescents diagnosed with “autoimmune thyroiditis in the phase of subclinical hypothyroidism”
N.V. Evdokimova, L.S. Pokidiuk, N.G. Lukina

200 The study of diagnostic criteria for cardiac dysfunction when sepsis in children
P.I. Minochkin, A.N. Pashaev

210 The problem of preparing the stomach for fibrogastroscopy in emergency surgery
M.V. Gavshchuk, O.V. Lisovskii, M.A. Protchenkov, I.I. Mogileva, Yu.V. Kuznetsova, A.M. Spirina

216 Features of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn's disease, taking into account the form of the disease
M.S. Vagin, E.N. Fedulova, A.I. Khavkin

PRACTICAL NOTES

222 Diagnostics and treatment of a child with Crigler–Najjar syndrome type I
R.R. Kildiyarova, T.A. Skvortsova, A.V. Chukanova, T.A. Kryuchkova

233 The experience of successful treatment of a child with generalized tetanus in the anesthesiology and intensive care unit
N.Ye. Larina, M.Yu. Lyukhin, A.R. Nesterova, S.Yu. Shishkin, O.A. Kulchitsky, V.A. Milovidov, A.A. Gavrilov, E.O. Syrtsova, A.A. Zhilochkin, O.N. Zhilochkina, A.V. Yermishkin

240 The nature of the course of the new coronavirus infection (COVID-19) in children with cystic fibrosis (clinical cases)
S.L. Bannova, D.B. Pulukchu, N.M. Solomatina, Yu.V. Peshekhonova, O.F. Pozdnyakova, A.S. Simakhodsky, L.D. Sevostyanova, V.N. Timchenko, V.P. Novikova

250 Clinical case of glycine encephalopathy in a child
A.E. Kondratieva, A.Yu. Trapeznikova, T.V. Yakovleva, I.S. Novikova

257 To the 90th anniversary of Alla Yakovlevna Puchkova
The staff of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases

INFORMATION

259 Rules for autors

УДК 614.23+929+614.258.1+616-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.56.11.001

ЮБИЛЕЙ КЛИНИКИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК)

© Дмитрий Олегович Иванов, Лариса Арзумановна Федорова, Юрий Валентинович Петренко, Виталий Анатольевич Резник, Карина Евгеньевна Моисеева, Алексей Викторович Федоров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Лариса Арзумановна Федорова — к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. E-mail: arslarissa@rambler.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9747-762X SPIN: 5474-0902

Для цитирования:
Иванов Д.О., Федорова Л.А., Петренко Ю.В., Резник В.А., Моисеева К.Е., Федоров А.В. Юбилей клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (исторический очерк). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):7–15. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.56.11.001

Поступила: 18.12.2024 **Одобрена: 10.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. В 2025 году клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации исполняется 120 лет. Становление клиники от детской городской больницы до многопрофильного стационара неразрывно связано со страницами истории страны, пережившей тяжелые времена революции, Великой Отечественной войны, блокады Ленинграда. Стремительное развитие Выборгской детской больницы (она стала так называться в 1918 году) и реорганизация ее в Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества им. К. Цеткин в 1925 году позволило создать уникальное высшее учебное медицинское заведение — «больница–медвуз», что обеспечило интеграцию образовательной, клинической, научной и инновационной деятельности, необходимой для развития отечественного здравоохранения. В 1935 году «больницу–медвуз» реорганизуют в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ) — первое в мире специализированное учреждение для подготовки педиатров со студенческой скамьи. Героической страницей в истории клиники и вуза были годы Великой Отечественной войны (1941–1945). Ленинградский педиатрический медицинский институт и его клиника всю войну и блокаду продолжали работать в Ленинграде, отдавая все силы во имя спасения жизни детей, которых в блокированном городе оставалось более 400 тысяч. Эти страницы истории связаны с именами великих педиатров — академика А.Ф. Тура, профессоров Ю.А. Менделевой, А.Б. Воловика, С.С. Мнухина. В послевоенные годы клиника стремительно развивалась и совершенствовалась, создавались новые отделения, внедрялись прогрессивные методики лечения. Становление педиатрической и хирургической помощи обязано талантливым врачам — детскому хирургу, профессору Г.А. Баирову, педиатру, профессору И.М. Воронцову и многим другим. Новый виток развития и совершенствования клиники Педиатрического университета произошел со второго десятилетия XXI века, когда были открыты Центр эндокринной хирургии, Международный центр детской ревматологии, а в 2013 году — Перинатальный центр, на базе которого успешно развивается неонатальная, фетальная хирургия, кардиохирургия, позволяющие оказывать своевременную помощь детям с различными пороками развития. Отмечая свой 120-летний юбилей, клиника ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России продолжает оставаться крупнейшим многопрофильным медицинским учреждением, оказывающим помощь детям всех регионов России на базе мощнейшего научного потенциала и вековых традиций ленинградской школы детских врачей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *юбилей, история, клиника, педиатрия, научные достижения, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.56.11.001

ANNIVERSARY OF THE CLINIC OF SAINT PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY (HISTORICAL ESSAY)

© Dmitry O. Ivanov, Larisa A. Fedorova, Yuri V. Petrenko, Vitali A. Reznik, Karina E. Moiseeva, Alexey V. Fedorov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Larisa A. Fedorova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Additional Postgraduate Education. E-mail: arslarissa@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9747-762X SPIN: 5474-0902

For citation:
Ivanov DO, Fedorova LA, Petrenko YuV, Reznik VA, Moiseeva KE, Fedorov AV. Anniversary of the clinic of Saint Petersburg State Pediatric Medical University (historical essay). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):7–15. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.56.11.001

Received: 18.12.2024 **Revised: 10.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. In 2025, the clinic of the the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation turns 120 years old. The development of the clinic from a children's city hospital to a multidisciplinary hospital is inextricably linked with the pages of the history of the country, which was going through the difficult times of the revolution, the Great Patriotic War, and the siege of Leningrad. The rapid development of the Vyborg Children's Hospital (it became so called in 1918) and its reorganization into the Research Institute of Maternal and Child Health named after K. Zetkin in 1925 made it possible to create a unique higher medical education institution — "Hospital–Medical University". Close interaction between the clinic and science in the concept of "children's hospital — medical university" ensured the integration of educational, clinical, scientific and innovative activities necessary for the development of domestic healthcare. In 1935, the "Hospital–Medical University" was reorganized into the Leningrad Pediatric Medical Institute (LPMI) — the first specialized institution in the world for training pediatricians from the student bench. A heroic page in the history of the clinic and the university were the years of the Great Patriotic War of 1941–1945. The Leningrad Pediatric Medical Institute and its clinic remained in Leningrad throughout the war and the blockade, giving all their strength to save the lives of children, of whom more than 400 thousand remained in the blockaded city. These pages of history are associated with the names of great pediatricians — Academician A.F. Tur, Professors Yu.A. Mendeleva, A.B. Volovik, S.S. Mnukhin. In the post-war years, the clinic rapidly developed and improved, new departments were created, progressive treatment methods were introduced. The development of pediatric and surgical care is due to talented doctors — pediatric surgeon Professor G.A. Bairov, pediatrician Professor I.M. Vorontsov and many others. A new round of development and improvement of the clinic of the Pediatric University occurred in the second decade of the XXI century, when the endocrine surgery center, the International Center for Pediatric Rheumatology were opened, and in 2013 — the Perinatal Center, on the basis of which neonatal, fetal surgery, cardiac surgery are successfully developing, allowing to provide timely assistance to children with various developmental defects. Celebrating its 120th Anniversary, the Clinic of the St. Petersburg State Pediatric Medical University continues to be the largest multidisciplinary medical institution providing assistance to children of all regions of Russia based on the most powerful scientific potential and centuries-old traditions of the Leningrad school of pediatricians.

KEYWORDS: *anniversary, history, clinic, pediatrics, scientific achievements, St. Petersburg State Pediatric Medical University*

В 2025 году клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации исполняется 120 лет. История клиники неразрывно связана с городской детской больницей «В память священного коронования их Императорских Величеств», открытой 25 мая 1905 года в Санкт-Петербурге на Литовской улице, проходящей по бывшему здесь когда-то огороду лейб-гвардии Литовского полка. Отсюда и произошло название улицы.

Изначально комплекс зданий городской детской больницы был создан архитектором М.И. Китнером, а в 1916 году к нему добавились здания, построенные С.С. Кричинским. В настоящее время комплекс исторических зданий бывшей городской детской больницы признан памятником архитектуры и охраняется государством [1, 2]. Строительство многопрофильного детского стационара, рассчитанного на 650 коек (самого крупного в те годы в России), было обусловлено высокими показателями детской и младенческой смертности, а также дефицитом коечного фонда педиатрического профиля. Так, на рубеже XIX и XX веков общий коэффициент смертности в России составлял примерно 35‰, и в значительной степени общая смертность была обусловлена смертностью детей в возрасте до 5 лет, которые составляли более 55% общего числа умерших, а доля детей до 1 года — 33% [3–9]. Благодаря Обществу русских врачей и великих педиатров сформировалось движение за снижение детской и младенческой смертности, стремительно наращивались темпы развития системы здравоохранения. В 1901 году по инициативе педиатра Н.П. Гундобина была создана официальная комиссия для изучения детской смертности. Несколькими годами позже, в 1904 году, врач Н.А. Русских организует «Союз борьбы с детской смертностью в России». Позднее, в 1913 году, после Первого съезда детских врачей по предложению педиатра К.А. Раухфуса было создано «Всероссийское попечительство об охране материнства и детства». В рамках этого движения, все более ориентирующегося на решение конкретных проблем массового оздоровления населения, создается концепция будущей системы охраны материнства и младенчества [2, 4, 8–11].

Большой вклад в совершенствование системы помощи детям внес профессор медицины Петр Сергеевич Медовиков, который наряду с ведущими профессорами (Н.П. Гундобин, А.Н. Шкарин, К.А. Раухфус, А.А. Руссов, А.Д. Зотов, Д.О. Отт и др.) участвовал в разработке программы снижения снижения летальных исходов у детей, входил в состав правления «Союза для борьбы с детской смертностью в России» [10, 12]. В книге П.С. Медовикова «В чем должна состоять борьба с детской смертностью», изданной в 1916 году, не только анализируются причины летальных исходов, но и приводятся конкретные меры по борьбе с ними [10]. Медовиков пишет о необходимости создания научно-учебных учреждений для теоретического и практического изучения причин и средств предотвращения и лечения болезней детей. Приводим цитату из его книги, отражающую актуальность и необходимость внедрения комплекса мероприятий по улучшению медицинской помощи детям: «Ведь, страшно сказать, в России ежегодно гибнет больше 1.200.000 детей в возрасте до одного года. Как расцветет наша Родина, если разумными мероприятиями удастся сохранить хотя бы необходимую часть этого количества детей». И далее: «Чтобы поставить дело борьбы с детской смертностью на верный путь, прежде всего необходимо, чтобы различные вопросы, касающиеся этой борьбы, разрабатывались и освещались в научно-поставленных учреждениях. Таковыми учреждениями должны служить прежде всего специальныя кафедры по детским болезням при Университетах» [10].

Детская больница «В память священного коронования их Императорских Величеств» (ныне клиника Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета) в Санкт-Петербурге была спроектирована по павильонной системе и обошлась городской казне в 1,7 миллиона рублей. В ее проектировании, устройстве и оборудовании принимали участие такие видные врачи-педиатры, как К.А. Раухфус, В.Н. Коровин и В.Н. Рейтц; она считалась лучшей в Петербурге. Штатных кроватей в больнице было 650, а служебный персонал состоял из 24 штатных и 4 сверхштатных врачей, 2 фельдшеров, 56 сестер милосердия, 2 массажисток, 232 сиделок, 22 палатных служителей, 6 служителей при дезинфекционной камере и 149 низших служащих [1, 2]. Учитывая высокую заболеваемость детей инфекционной патологией, помимо терапевтического и хирургического отделений, было открыто инфекционное отделение, расположенное в отдельных павильонах (для больных корью, оспой, дифтерией, скарлатиной и др.) с целью предотвращения внутрибольничного заражения детскими инфекциями. Отделения были оснащены лучшим медицинским оборудованием, аппаратурой и мебелью. Больница

заняла ведущее место в государственном здравоохранении Санкт-Петербурга, оказывая помощь детям всех возрастных групп. Первым главным врачом больницы стал известный профессор-педиатр Дмитрий Александрович Соколов — заведующий кафедрой детских болезней в Женском медицинском институте (ныне Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова). С 1907 по 1923 годы больницу возглавлял доктор медицины Александр Дмитриевич Зотов. С первых дней в ней работали замечательные врачи и выдающиеся ученые: Н.Э. Берг, П.С. Медовиков, Б.Ф. Знаменский, М.Г. Данилевич, Ю.Н. Садыкова, приват-доцент С.И. Златогоров, В.А. Тарнухин, магистр фармации В.Е. Брем и др. [1, 2]. Они не только внесли огромный вклад в развитие и совершенствование медицинской помощи самой больницы «В память священного коронования их Императорских Величеств», но и распространили систему практического здравоохранения в концепции «больница–медвуз» по всей России. Так, доктор медицины Петр Сергеевич Медовиков, приглашенный в 1905 году врачом в больницу, впоследствии получил приват-доцентуру при кафедре детских болезней Военно-медицинской академии, где вместе с начальником кафедры, профессором Александром Николаевичем Шкариным открыл первую в России консультацию для грудных детей. В 1905 году П.С. Медовиков в звании профессора создал кафедру детских болезней Петроградского института для усовершенствования врачей. А в 1930 году Петр Сергеевич Медовиков возглавил кафедру детского туберкулеза в Ленинградском НИИ охраны материнства и младенчества им. К. Цеткин. С преобразованием НИИ в Ленинградский педиатрический медицинский институт кафедра приобрела статус учебной, где впервые стали проводить курс по детской фтизиатрии [1, 12].

После Великой Октябрьской революции больница вместе со страной переживала трудные времена, связанные со многими лишениями, но коллектив врачей практически не изменился, все честно исполняли свой гражданский и врачебный долг. С января 1925 года началось стремительное развитие Выборгской детской больницы (она стала так называться в 1918 году), и в ходе реорганизации возник НИИ охраны материнства и младенчества им. К. Цеткин. Этот статус сохранился до 1932 года. На вновь созданных кафедрах — физиологии, социальной гигиены женщины и ребенка, гигиены и диететики раннего возраста, патологии детского возраста, рентгенологии, детского туберкулеза, острых детских инфекций — развертывается интенсивная педагогическая и научная деятельность [1, 2]. В 1932 году НИИ преобразовался в высшее учебное медицинское заведение — «больница–медвуз». Стране требовались квалифицированные врачи-педиатры — детская смертность оставалась высокой. Необходимо было расширить сеть детских лечебных и профилактических учреждений, наладить медицинское обслуживание в детских домах и колониях для беспризорников. В 1935 году «больницу–медвуз» реорганизовали в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ) — первое в мире специализированное учреждение для подготовки педиатров со студенческой скамьи. Авторами проекта и организаторами института были известные педиатры М.С. Маслов, А.Я. Гольдфельд, З.О. Мичник, А.Л. Антонов, В.О. Мочан (директор института), П.С. Медовиков, Л.И. Эрлих, П.И. Люблинский, А.В. Попова и др. С 1925 по 1949 годы институтом руководила Ю.А. Менделева — талантливый организатор, а главным врачом больницы был Д.С. Тумаркин [1, 2, 12]. На базе уже имевшихся и вновь открывшихся отделений и лабораторий создавались кафедры, что способствовало активизации научной деятельности, работы по усовершенствованию подготовки врачей и среднего медицинского персонала. В эти годы в больнице был создан родильный дом, появились новый анатомический корпус и здание инфекционной клиники. Коечный фонд стационара достиг 800 коек. Сотрудниками проводились исследования значительного спектра патологических состояний детского возраста, что позволило добиться выдающихся результатов в лечении и профилактике различных заболеваний у детей, улучшить качество оказания медицинской помощи, внедрить новые организационные формы работы, снизить заболеваемость и смертность в учреждениях и клиниках института, города и страны. К 1940 году больница имела уже 1215 коек и включала соматическое, хирургическое, инфекционное, невропатологическое, туберкулезное, венерическое, акушерское и гинекологическое отделения. Особое внимание уделялось профилактике внутрибольничных инфекций [1, 2, 12].

Героической страницей в истории клиники и вуза были годы Великой Отечественной войны 1941–1945 годов. Ленинградский педиатрический медицинский институт и его клиника всю войну и блокаду продолжали работать в Ленинграде, способствуя успешному решению основных задач по охране материнства и детства. Несмотря на артил-

лерийские обстрелы и бомбежки, работа не прекращалась ни на один день. На немецких картах Педиатрический институт значился как подлежащий уничтожению объект № 708 [14]. Все долгие годы войны сотрудники больницы и института сражались на фронте, трудились в тылу, шли на огромные жертвы и лишения, отдавая все силы во имя Великой Победы, спасения жизни детей. В блокированном городе остались неэвакуированными более 400 тысяч детей, и многие из них обязаны своей жизнью самоотверженной работе врачей-педиатров. В исключительно тяжелых условиях, под градом бомбежек и артиллерийских обстрелов, врачи оказывали помощь детям, получившим ранения, принимали роды, лечили и выхаживали новорожденных, больных и истощенных детей и матерей.

Изменилась тематика научных исследований, она стала отвечать нуждам военного времени. Ученые иисследовали особенности патологии военного времени, особое внимание уделялось дистрофии, авитаминозам, пневмонии, туберкулезу, детским инфекционным заболеваниям. Разрабатывались новые методы лечения, режимы дня для детей разного возраста, были созданы уникальные витаминные и питательные смеси из сои, солода, натурального масла из олифы, проводились действенные организационные мероприятия по профилактике эпидемий в детских коллективах. Клиника Педиатрического института в своем составе создала молочно-пищевую станцию с отделениями: отдел питания (отдел прикорма, главная кухня), витаминный отдел, молочная станция, а в июле 1942 года при Горздравотделе начал действовать Совет детского питания, председателями которого стали профессоры Ю.А. Менделева и А.Ф. Тур. Тогда же, в 1942 году, в связи с необходимостью принятия оперативных организационных решений Ленинградский Горздравотдел ввел должность главного педиатра города. С 1942 по 1952 годы эту должность занимал профессор А.Ф. Тур [1, 13, 14].

Александра Федоровича Тура по праву считают одним из основоположников неонатологии, детской гематологии и эндокринологии, диететики. ЛПМИ взял на себя разработку режима питания детей, введения новых блюд из различных заменителей и веществ, ранее не применявшихся для детского питания. Для спасения маленьких ленинградцев от голода было разработано 18 заменителей молока из сои, солода и других продуктов. Молочная станция института ежедневно обслуживала до 8 тысяч детей. За время войны молочно-пищевая станция ЛПМИ отпустила 487 132 порции всякой продукции. Смесь № 3 во время войны готовилась в количестве 1500 л/сут (в мирное время — 90–100 л), каши — до 500 л/сут (в мирное время — 30–40 л). 23 октября 1942 года при Педиатрическом институте была организована молочная ферма из трех породистых коров. До конца года они дали 870 л молока, а в следующем году надой составил 12 000 литров. В 1943 году ферма получила пополнение из 7 коров [1, 13, 14].

В первые же дни войны были развернуты госпитали для больных и раненых воинов, а также для гражданского населения, в них большую работу вели опытнейшие врачи института. В годы войны в институте были организованы курсы по обучению врачей переливанию крови, по подготовке к работе по системе «единого педиатра», по повышению квалификации государственных санитарных инспекторов, врачей-педиатров по диететике больного и здорового ребенка, курсы для районных педиатров, для врачей отделения новорожденных, по инфекционным болезням, курсы повышения квалификации школьных врачей и др. Дважды в месяц для педиатров города проводились учебные обходы больных в клиниках. Кроме того, в институте готовили сандружинниц из числа работниц фабрик и заводов города [1, 13, 14]. Подвигу врачей-педиатров блокадного Ленинграда посвящен памятник и мемориальная доска на территории вуза, куда студенты и сотрудники возлагают цветы в память о жертвах блокады.

Продолжалась работа Общества детских врачей. Так, в 1942 году было проведено 17 заседаний, в 1943 году — 18 заседаний. Тематика заседаний и доклады выдающихся врачей и ученых того времени демонстрируют самые актуальные задачи, стоящие перед медиками блокадного Ленинграда: профессором А.Ф. Туром были представлены доклады «Пеллагра у детей», «Режим жизни и питания детей в условиях войны и блокады», «Лечение алиментарных дистрофий у детей», «О развитии, выживаемости недоношенных детей и постановке дела в палате для новорожденных детей». Профессором А.Б. Воловиком представлены доклады «Лечение тяжелых дистрофий у детей», «Характер заболеваний у детей в условиях блокады Ленинграда»; профессором А.С. Розенбергом — «Дистрофические и инфекционные заболевания». Выдающийся детский психиатр профессор С.С. Мнухин выступил с докладом «О психических нарушениях при алиментарной

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

дистрофии»; тема доклада профессора А.Н. Филатова — «Кровозамещающие растворы Ленинградского института переливания крови и их значение в клинике внутренних болезней». Сотрудники клиники и кафедры туберкулеза детского возраста (профессор С.И. Волчок, врачи А.Э. Певзнер, С.Б. Адельберг, Ц.Л. Бибикова) представили доклад «Особенности течения туберкулеза у детей в условиях блокады г. Ленинграда» [11, 13]. Во время войны не переставал издаваться журнал «Педиатрия», основанный в 1922 году профессором Г.Н. Сперанским. Весь четвертый номер журнала «Педиатрия» за 1944 год составлен из работ ленинградских педиатров. Редакционная коллегия журнала писала: «Пусть этот номер "Педиатрии" останется историческим памятником самоотверженной работе детских врачей Ленинграда на пользу детей того многострадального города, стремлению педиатров к научной работе, которому не могли помешать никакие внешние условия. Честь и слава героическим врачам-педиатрам города Ленина!» (из лекции профессоров Н.П. Шабалова, Л.В. Эрмана «Детское здравоохранение в блокадном Ленинграде»).

В послевоенные годы клиника стремительно развивалась и совершенствовалась, создавались новые отделения, внедрялись прогрессивные методики лечения. В клинике Педиатрического института в 1950-х годах было создано новое хирургическое отделение для оказания экстренной хирургической помощи, а также для детей с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В это же время профессор Г.А. Баиров начал лечение врожденных сколиозов; в 1955 году была выполнена первая операция по поводу атрезии пищевода и тогда же проведен первый эндотрахеальный наркоз у новорожденного. В 1955 году в клинике проведена первая в СССР тимпанопластика. В 1960 году сотрудниками ЛОР-отделения совместно с Туберкулезным институтом была изменена методика вакцинации новорожденных от туберкулеза (ранее вакцинация проводилась *per os*), что позволило устранить такие осложнения, как BCG-отит. В 1960-е годы внедрены новые методы лечения синуситов у детей, совершенствуются техники тимпанопластики, в кожно-венерологическом отделении вводятся новые методы лечения врожденного ихтиоза. В 1966 году организовано отделение анестезиологии-реанимации, в 1968 году — хирургическое отделение для лечения гнойных заболеваний [1]. В 1970 году кафедру пропедевтики детских болезней возглавил профессор И.М. Воронцов, который за последующие 35 лет с коллективом педиатрического отделения № 3 внедрили самые современные и прогрессивные методы лечения детей с различной патологией, впервые в стране стали применяться цитостатики для лечения ревматологических заболеваний, внедрены методы гипосенсибилизации и комплексной реабилитации. В сентябре 1989 года при академии на базе поликлиники на улице Александра Матросова открылся Консультативно-диагностический центр для Северо-Западного региона РФ. Детей с сочетанной и наиболее сложной патологией наблюдают специалисты, назначают им комплекс реабилитационных мероприятий, проводятся современные диагностические исследования, включая методы лучевой диагностики, ЭЭГ-мониторинг, фиброгастроскопия, аудиометрия, спирометрия и др. В 1980-е годы разработаны новые методы реконструктивной хирургии гортани при стенозах и врожденных пороках развития, внедрены методики микрохирургии уха. В 1987 году открыто отделение ангиомикрохирургии, проведены исследования по аутотрансплантации тканей. С 1995 года в хирургическом отделении № 2 активно внедряются реконструктивно-пластические операции на крупных суставах с применением метода артроскопии, активно развиваются эндовидеохирургические методы лечения. С 2007 года функционирует центр эндокринной хирургии, выполняются операции на щитовидной железе и других органах эндокринной системы. В 2011 году на базе педиатрического отделения № 3 организован Международный центр детской ревматологии, в клинику поступают пациенты со всех регионов страны.

В апреле 2013 года произошло знаменательное событие: открылся Перинатальный центр (ПЦ) — стационар на 116 коек, в составе которого имеются родильное отделение, отделение реанимации новорожденных на 12 коек, отделение кардиореанимации на 6 коек, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей на 50 коек, отделение репродуктивных технологий. В состав ПЦ также входит консультативно-диагностическое отделение. В ПЦ успешно развивается неонатальная, фетальная хирургия, кардиохирургия, позволяющие оказывать своевременную помощь детям с различными пороками развития. В декабре 2021 года было открыто отделение онкогематологии для лечения детей со злокачественными новообразованиями со всей России [1, 12].

За долгую историю существования клинику возглавляли: 1950–1957 годы — Нина Георгиевна

Синявская; 1957–1965 годы — Мариам Хусаиновна Максутова; 1965–1983 годы — Вера Сидоровна Морозова; 1983–2004 годы — Нина Валентиновна Кременецкая; 2004–2005 годы — Татьяна Петровна Веревитина; 2005–2007 годы — Виктор Михайлович Кононов; 2007–2015 годы — Игорь Алексеевич Комиссаров; 2015–2019 годы — Андрей Геннадьевич Кулев. В настоящее время главным врачом клиники является Виталий Анатольевич Резник [1, 12].

В стенах Ленинградского педиатрического института (Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета) и его клиники трудились выдающиеся врачи и ученые, внесшие значительный вклад в развитие как фундаментальных наук, так и клинических дисциплин. В ЛПМИ сформировались и продолжают развиваться научные школы действительных членов АМН СССР М.С. Маслова и А.Ф. Тура, члена-корреспондента АМН СССР Г.А. Баирова, профессоров И.М. Воронцова, Н.П. Шабалова, С.С. Мнухина, М.Г. Данилевича, А.Б. Воловика, Э.К. Цыбулькина, В.И. Гордеева и многих других. Коллективами этих школ были разработаны практические рекомендации по диагностике и лечению самых разных заболеваний у детей, получившие мировое признание, ряд из которых используется и в настоящее время. Действительным членом АМН СССР Михаилом Степановичем Масловым и его соратниками было обосновано и внедрено функционально-биохимическое направление в изучении особенностей организма ребенка в норме и при патологии, установлены биохимические маркеры, определяющие здоровье и болезнь, создано понятие об индивидуальной реактивности на основе конституции ребенка. Такой методологический подход при изучении заболеваний детского возраста стал достоянием всех ученых-педиатров. Профессор Н.П. Шабалов — выдающийся врач-педиатр и неонатолог, верный ученик А.В. Тура, не только продолжил научные направления своего учителя, но и стал признанным лидером в области перинатологии, обеспечил вместе с профессором Э.К. Цыбулькиным научно-методическое руководство впервые созданного самостоятельного центра патологии новорожденных на базе городской многопрофильной больницы, являлся одним из разработчиков первой в России автоматизированной системы дистанционного наблюдения за новорожденными. Профессор Игорь Михайлович Воронцов, ученик А.Ф. Тура и А.Б. Воловика, является основателем нового направления исследований — физиологии акселерационного фенотипа — учения о роли темпа роста и созревания ребенка в норме и при патологии. Член-корреспондент АМН СССР Гирей Алиевич Баиров — лидер научной школы детских хирургов. Г.А. Баиров стоял у истоков хирургии новорожденных в нашей стране, в том числе хирургии врожденных пороков развития. Его по праву можно назвать одним из основоположников неонатальной хирургии [1, 12]. Особого внимания заслуживает создание научной школы психиатрии детского возраста, оказавшей влияние на всю систему психиатрической службы в городе и во всей стране. Огромная роль в развитии и совершенствовании этого направления принадлежит профессору Самуилу Семеновичу Мнухину, который возглавлял кафедру психиатрии с 1942 по 1970 годы. Научные и клинические исследования в концепции данной школы были посвящены вопросам психопатологических, соматических и нервных расстройств в их целостной взаимосвязи, проблемам детского аутизма, умственной отсталости, ранней детской шизофрении, была разработана клинико-патофизиологическая систематика эпилепсии, олигофрении. Научные разработки внедрены в систему практического здравоохранения города: помимо психоневрологических диспансеров базой кафедры является старейшее учреждение города — Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина, созданный на территории Императорской Николаевской детской больницы, открытой в Санкт-Петербурге еще в 1834 году [1, 15].

На современном этапе клиника ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России остается крупнейшим многопрофильным медицинским учреждением, оказывающим помощь детям всех регионов России. Двадцать семь профильных стационарных отделений на 843 койки, включая 3 педиатрических, 4 хирургических, эндокринологическое, гастроэнтерологическое, 2 инфекционных, кожно-венерологическое, а также отделения анестезиологии-реанимации, онкогематологии, оториноларингологии, психоневрологии, консультативно-диагностический центр для детей и консультативно-диагностическое отделение для женщин оказывают помощь пациентам из любого региона страны. Клиника оснащена современной диагностической аппаратурой: мультиспиральным компьютерным томографом, магнитно-резонансным томографом, ультразвуковым сканерами экспертного класса, установкой для рентгенхирургии, современной радиоизотопной лабораторией. Клинико-биохимическая, бактериологическая,

иммунологическая лаборатории позволяют выполнять весь спектр высокотехнологичных медицинских исследований.

Ежегодно в клинике получает лечение более 100 тысяч пациентов, проводится более 15 тысяч операций. Университетская клиника имеет все кадровые и материальные ресурсы для оказания высококвалифицированной специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям с любыми заболеваниями, беременным, роженицам и родильницам, женщинам с нарушением репродуктивной функции. Клиника СПбГПМУ специализируется в том числе на оказании помощи новорожденным с различной патологией, включая врожденные аномалии развития. Активно применяются новые технологии хирургического лечения, методики фетальной хирургии, выхаживания глубоко недоношенных детей. Современное оснащение операционных блоков позволяет выполнять оперативные вмешательства любой сложности. Благодаря сохраняющейся традиции концепции «больница — медицинский вуз» в Университете продолжается использование эффективной системы взаимодействия научной, педагогической и практической деятельности. Проводятся научные исследования, происходит обучение студентов и врачей факультета последипломного образования, широко внедряются новые методы лечения, что позволяет совершенствовать систему оказания помощи детям в целом по всей стране.

Заслуги ученых и врачей Педиатрического университета по праву получили высокую оценку Правительства и медицинского сообщества. Так, в 2024 году в рамках проведения III национального конгресса с международным участием «Национальное здравоохранение — 2024» победителями Всероссийского конкурса врачей с присвоением почетного звания «Лучший хирург» удостоился врач микрохирургического отделения клиники, главный внештатный детский хирург Ленинградской области Андрей Петрович Иванов, а в номинации «Лучший неонатолог» победителем стала заведующая отделением патологии новорожденных и детей грудного возраста Ирина Владимировна Мызникова. 5 декабря 2024 года губернатор Санкт-Петербурга отметил высокие заслуги врачей Педиатрического университета и вручил медали Луки Крымского детскому хирургу Роману Адриановичу Ти и заведующему отделением анестезиологии-реанимации для беременных, рожениц и родильниц Александру Владимировичу Филиппову.

Ярким образцом эффективного взаимодействия в системе «больница — медицинский вуз» служит пример ректора Педиатрического университета Дмитрия Олеговича Иванова, совмещающего высокий пост руководителя Университета с работой в должности Главного неонатолога страны. За время служения в этой должности Дмитрий Олегович неоднократно отмечен правительственными наградами, почетными грамотами, а в 2024 году министр здравоохранения М.А. Мурашко в приветственном слове на XVII Региональном форуме «Мать и дитя» отметил заслуги Д.О. Иванова в достижении исторического минимума младенческой смертности в России: «Безусловно, это результат системной работы всей отрасли и службы, созданной главным неонатологом, по координации регионов, учреждений, обеспечению условий для спасения и выхаживания детей».

Отмечая свой 120-летний юбилей, клиника ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России продолжает оставаться крупнейшим многопрофильным медицинским учреждением, оказывающим помощь детям всех регионов России на базе мощнейшего научного потенциала и вековых традиций ленинградской школы детских врачей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. и др., ред. Иванов Д.О. Клиника Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета. СПб.: СПбГПМУ; 2022.
2. Грекова Т.И., Голиков Ю.П. Медицинский Петербург: очерки, адресованные врачам и их пациентам. СПб.; 2001.
3. Губерт В.О. Современное состояние вопроса о детской смертности в России и борьбе с нею. Журнал Русского общества охранения народного здравия. 1911:9–10.
4. Гундобин Н.П. Детская смертность в России и борьба с ней. СПб.; 1906.
5. Глебовский С.А., Гребенщиков В.И. Детская смертность в России. Общественное и частное призрение в России. СПб.; 1907.
6. Никитенко В.П. Детская смертность в Европейской России за 1893–1896 годы. СПб.; 1901.
7. Новосельский С.А. Обзор главнейших данных по демографии и санитарной статистике России. Календарь для врачей на 1916 год. Под ред. П. Булатова. Часть II. Петроград; 1916: 66–67.
8. Бессер Л., Баллод К. Смертность, возрастной состав и долговечность православного населения обоего пола в России за 1851–1890 годы. 1897.
9. Историческая демография: сборник статей. Под ред. М.Б. Денисенко, И.А. Троицкой. 2-е изд. Демографические исследования. Вып. 14. М.: МАКС Пресс; 2010: 13–72.
10. Медовиков П.С. Причины детской смертности. СПб.; 1916.
11. Воронцов И.М., Шабалов Н.П. 120-летие Общества детских врачей Санкт-Петербурга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007;3(52):64–67.
12. Микиртичан Г.Л. К 75-летию Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии 1925–2000. СПб.; 2000.
13. Шабалов Н.П. Александр Федорович Тур в блокадном Ленинграде. Детская больница. 2014;2(56):4–6.
14. Иванов Д.О., Микиртичан Г.Л., Савина И.А. и др. Объект 708: подвиг ленинградских педиатров. СПб: СПбГПМУ; 2021.
15. Колесин А.Н. История учреждения. Сайт СПбГКУЗ ЦВЛ «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина. 2022. Доступно по: http://cvldp.ru (дата обращения: 03.02.2025).

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A. i dr., red. Ivanov D.O. Clinic of the St. Petersburg Pediatric Medical University. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2022. (In Russian).
2. Grekova T.I., Golikov Ju.P. Medical Petersburg: Essays addressed to doctors and their patients. Saint Petersburg; 2001. (In Russian).
3. Gubert V.O. Current state of the issue of infant mortality in Russia and the fight against it. Zhurnal Russkogo obshchestva okhraneniya narodnogo zdraviya. 1911;9–10. (In Russian).
4. Gundobin N.P. Infant mortality in Russia and the fight against it. Saint Petersburg; 1906. (In Russian).
5. Glebovskij S.A., Grebenshhikov V.I. Infant mortality in European Russia in 1893–1896. Saint Petersburg; 1907. (In Russian).
6. Nikitenko V.P. Infant mortality in European Russia in 1893–1896. Saint Petersburg; 1901. (In Russian).
7. Novosel'skij S.A. Review of the most important data on demography and sanitary statistics of Russia. Calendar for doctors for 1916. Pod red. P. Bulatova. Chast' II. Petrograd; 1916: 66–67. (In Russian).
8. Besser L., Ballod K. Mortality, age composition and longevity of the Orthodox population of both sexes in Russia for 1851–1890. 1897. (In Russian).
9. Historical demography: Collection of articles. Pod red. M.B. Denisenko, I.A. Troickoj. 2-ye izd. Demograficheskiye issledovaniya. Vyp. 14. Moscow: MAKS Press; 2010: 13–72. (In Russian).
10. Medovikov P.S. Causes of infant mortality. Saint Petersburg; 1916. (In Russian).
11. Voroncov I.M., Shabalov N.P. 120th anniversary of the Society of Pediatric Doctors of St. Petersburg. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2007;3(52):64–67. (In Russian).
12. Mikirtichan G.L. On the 75th Anniversary of the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy 1925–2000. Saint Petersburg; 2000. (In Russian).
13. Shabalov N.P. Aleksandr Fedorovich Tour in Blockaded Leningrad. Children's Hospital. 2014;2(56):4–6. (In Russian).
14. Ivanov D.O., Mikirtichan G.L., Savina I.A. i dr. Object 708: the feat of Leningrad pediatricians. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2021. (In Russian).
15. Kolesin A.N. History of the institution. Website SPbGKUZ TSVL "Detskaya psikhiatriya" im. S.S. Mnukhina. 2022. Available at: http://cvldp.ru (accessed: 03.02.2025) (In Russian).

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

УДК 578.834.1+616-036.21+616-053.2-06
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.54.93.002

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И COVID-19 У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ДЕТЕЙ: ЛЕГОЧНЫЕ И ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

© Тамара Васильевна Косенкова[1], Владимир Николаевич Тимченко[2], Валерия Павловна Новикова[2], Светлана Леонидовна Баннова[2], Татьяна Маратовна Чернова[2], Мария Александровна Шакмаева[2], Оксана Владимировна Булина[2], Ирина Анатольевна Егорова[2, 3], Анна Владимировна Полунина[2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[3] Городская поликлиника № 24, детское поликлиническое отделение № 18. 190013, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 123, Российская Федерация

Контактная информация
Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6022-3420
SPIN: 3719-3172

Для цитирования:
Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Новикова В.П., Баннова С.Л., Чернова Т.М., Шакмаева М.А., Булина О.В., Егорова И.А., Полунина А.В. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 2. Клинические особенности COVID-19 у детей: легочные и внелегочные проявления, осложнения, в том числе мультисистемный воспалительный синдром. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):16–38. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.54.93.002

Поступила: 02.12.2024 **Одобрена: 21.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Во второй части лекции представлены данные о клинической картине заболевания у детей. Указаны периоды и стадии течения новой коронавирусной инфекции, дана характеристика клинических вариантов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания с выделением основных параклинических, биохимических, рентгенологических маркеров и данных коагулограммы. Представлены факторы, способствующие более тяжелому течению инфекции и приведены показания к госпитализации пациентов. Подробно описаны внелегочные проявления COVID-19: поражение сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит развитие эндотелиита и протромботических эффектов с последующими кровоизлияниями и тромбозом сосудов; гастроинтестинальные симптомы, которые определяют более продолжительное течение заболевания и могут быть единственным проявлением инфекции у детей; поражение эндокринной системы, особенно поджелудочной железы с возможностью развития сахарного диабета; дана характеристика дерматологического синдрома с описанием различных вариантов сыпей в зависимости от степени тяжести заболевания, при этом все виды сыпей иллюстрированы фотографиями; описаны симптомы поражения нервной и мочевыделительной систем. Перечислены основные осложнения COVID-19 с подробным описанием мультисистемного воспалительного синдрома, его патогенеза, патоморфологии, классификации и клинической характеристики с указанием основных диагностических критериев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *COVID-19, дети, клиническая картина заболевания, легочные и внелегочные проявления, осложнения*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.54.93.002

CORONAVIRUS INFECTION AND COVID-19 IN CHILDREN. PART 2. CLINICAL FEATURES OF COVID-19 IN CHILDREN: PULMONARY AND EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS, COMPLICATIONS, INCLUDING MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME

© Tamara V. Kosenkova[1], Vladimir N. Timchenko[2], Valeria P. Novikova[2], Svetlana L. Bannova[2], Tatyana M. Chernova[2], Maria A. Shakmaeva[2], Oksana V. Bulina[2], Irina A. Egorova[2, 3], Anna V. Polunina[2]

[1] Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[3] City Polyclinic N 24 Children's Polyclinic Department N 18. 123 Obvodny Canal emb., Saint Petersburg 190013 Russian Federation

Contact information
Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases with the Clinic at the Institute of Medical Education. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6022-3420 SPIN: 3719-3172

For citation:
Kosenkova TV, Timchenko VN, Novikova VP, Bannova SL, Chernova TM, Shakmaeva MA, Bulina OV, Egorova IA, Polunina AV. Coronavirus infection and COVID-19 in children. Part 2. Clinical features of COVID-19 in children: pulmonary and extrapulmonary manifestations, complications, including multisystem inflammatory syndrome. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):16–38. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.54.93.002

Received: 02.12.2024 **Revised: 21.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. The second part of the lecture presents data on the clinical picture of the disease in children. The periods and stages of the course of the new coronavirus infection are indicated, the characteristics of the clinical variants of COVID-19 depending on the severity of the disease are given, with the identification of the main paraclinical, biochemical, radiological markers and coagulogram data. Factors contributing to a more severe course of infection are presented and indications for hospitalization of patients are given. Extrapulmonary signs of COVID-19 are described in detail: damage to the cardiovascular system, which is based on the development of endotheliitis and prothrombotic effects with subsequent hemorrhages and thrombosis of blood vessels; gastrointestinal manifestations, which determine a longer course of the disease and may be the only symptom of infection in children; damage to the endocrine system, especially the pancreas with the possibility of developing diabetes mellitus; the characteristics of the dermatological syndrome are given with a description of various types of rashes depending on the severity of the disease, while all types of rashes are illustrated with photographs; Symptoms of damage to the nervous and urinary systems are described. The main complications of COVID-19 are listed with a detailed description of multisystem inflammatory syndrome, its pathogenesis, pathomorphology, classification and clinical characteristics with an indication of the main diagnostic criteria.

KEYWORDS: *COVID-19, children, clinical picture of the disease, pulmonary and extrapulmonary manifestations, complications*

ВВЕДЕНИЕ

Данная статья является продолжением лекции «Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей»[1].

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией, указав на быстрое распространение вируса SARS-CoV-2, определившего клиническую симптоматику новой коронавирусной инфекции. Это создало серьезную глобальную угрозу для здоровья населения всего земного шара и вызвала необходимость у мирового научного сообщества в изучении состояний, ассоциированных с новым возбудителем, клинических и иммунологических изменений, связанных с развитием инфекционного процесса в организме заболевших, коморбидностью патологии, а также поиском новых подходов, методов диагностики и лечения не только COVID-19, но и его последствий. В настоящее время очевидно, что тяжесть клинического течения COVID-19 зависит от штаммов SARS-CoV-2, наличия сопутствующей патологии, возраста, расы, пола, генетических факторов, а также особенностей иммунного ответа пациента.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

В начале пандемии мировая статистика свидетельствовала о том, что дети и подростки менее подвержены заболеванию, т.к. доля подтвержденных случаев COVID-19 у них составляла от 2 до 10% в структуре пациентов с диагностированной инфекцией. Так, в базе данных COVerAGE-DB (база данных с открытым доступом из более чем 103 стран) зарегистрировано 56,9 млн случаев COVID-19 среди детей и подростков в возрасте до 20 лет с распространенностью от 0 до 37% [1], из которых 63% — подростки от 10 до 19 лет, а 37% — дети в возрасте от 0 до 9 лет; в отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний о 72 314 лабораторно подтвержденных или предполагаемых (на основании истории контакта) случаях инфицирования SARS-CoV-2 дети в возрасте <19 лет составили 2% общего числа случаев; в Англии в период с 16 января по 3 мая 2020 года дети составили 1,1% из 129 704 случаев заражения SARS-CoV-2; в Италии к марту 2020 года дети в возрасте младше 18 лет составляли всего 1%; в Онтарио с 15 января 2020 года по 29 декабря 2020 года дети составили 5,1% общего числа подтвержденных случаев COVID-19. Последующие исследования показали, что дети и подростки восприимчивы к SARS-CoV-2, однако у большинства из них заболевание протекает либо бессимптомно, либо в легкой форме, что затрудняет диагностику, а истинная заболеваемость недооценивается из-за низкого уровня тестирования детей. В 2021 году после появления штамма Дельта отмечалась более быстрая манифестация симптомов, увеличилось количество среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а доля детей возросла до 11% [2]. С 2022 года после начала распространения штамма Омикрон отмечался всплеск заболевания, и значительно возросло число зарегистрированных случаев COVID-19 среди детей, которые составили почти 25% [2]. Только в США в период с 1 января по 12 мая 2022 года было диагностировано более 5 млн случаев заболеваний детей, что соответствовало росту с 10 до 30% [3–5]. При этом в феврале 2022 года 75% детей и подростков, заболевших COVID-19, имели серологические признаки предыдущего инфицирования SARS-CoV-2 [6]. Штамм Омикрон реплицируется в основном в верхних дыхательных путях, вызывая чаще всего локальную инфекцию, и реже — поражение нижних отелов органов дыхания, что проявляется более легким течением заболевания, в том числе у детей, невакцинированных лиц и пациентов без ранее существовавшего адаптивного иммунитета [7–9]. Однако в ряде случаев отмечается тяжелое течение: так, среди детей, госпитализированных с COVID-19 в США, от 28 до 40% были помещены в отделение интенсивной терапии (ОИТ), от 6 до 18% нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких, при этом 3% умерли [10]. По мере развития пандемии число инфицированных детей значительно увеличилось, что было связано с улучшением не только тестирования на SARS-CoV-2, но и диагностики COVID-19 на основании расширения знаний о симптомах болезни.

Считается, что *дети болеют COVID-19 легче*, чем взрослые, потому что: имеют здоровые дыхательные пути; у них меньше сопутствующих заболеваний (гипертония, сахарный диабет, хронические заболевания легких и др.) [11]; имеют более высокий уровень антител к сезонным коронавирусам, которые у детей и молодых людей могут обеспе-

[1] Первая часть статьи была опубликована в журнале «Children's Medicine of the North-West». Т. 12, № 4, 2024 (Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Чернова Т.М., Шакмаева М.А., Булина О.В., Егорова И.А. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 1. Эпидемиология, этиология, патогенез. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 21–38).

чить некоторую защиту и от COVID-19; часто заражаются от взрослых членов семей, т.е. вторым или третьим поколением вируса, который может иметь меньшую патогенность [12, 13]; характеризуются меньшей зрелостью и функцией ACE2 [12, 14], экспрессия которого в назальном эпителии увеличивается с возрастом: наименьшие значения зафиксированы у детей младше 10 лет, в группе детей от 10 до 17 лет экспрессия ACE2 была выше, но существенно меньше, чем у взрослых пациентов [14–16]; имеют возрастные особенности врожденного иммунитета (лимфоциты, особенно NK-клетки, конституционально определяются у детей в большем количестве, чем у здоровых взрослых) [17]; у новорожденных выражена высокая активность регуляторных Т-клеток, что позволяет в большинстве случаев избежать тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 вследствие ограничения синтеза провоспалительных цитокинов [18]; частые вирусные инфекции и живые вакцины у детей могут индуцировать активацию врожденного иммунитета, что приводит к более эффективной защите от различных вирусных патогенов [19]; у детей на слизистых оболочках верхних дыхательных путей часто определяется несколько вирусов, одновременное присутствие которых усиливает их конкуренцию за взаимодействие с рецепторами, что может снижать вероятность того, что в этой борьбе «победит» именно вирус SARS-CoV-2; дети могут генерировать более высокий противовирусный ответ на самых ранних стадиях инфекции [18].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела, общая слабость, утомляемость; головная боль, боль в горле, ринорея, заложенность носа, миалгия, кашель сухой или с небольшим количеством мокроты, конъюнктивит, кожные проявления. Среди первых симптомов могут быть также спутанность сознания, сердцебиение, диарея, потеря аппетита, рвота, боль в животе. Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии/агевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб, в силу возраста, дети часто не предъявляют. В легких и среднетяжелых случаях выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель, однако возможно достаточно длительное выделение вируса (в течение 7–17 дней) после полного разрешения симптомов. У 15% инфицированных детей развивается тяжелая форма COVID-19 с ковид-пневмонией, сопровождающейся одышкой и гипоксией, а у 5% пациентов — тромбоз, септический шок и полиорганная недостаточность из-за цитокинового шторма, возникающего в результате аномального чрезмерного ответа иммунной системы [18, 19].

Выделяют периоды инфекционного процесса при COVID-19: инкубационный период (2–14 дней); начальный (1–7 день); разгара (8–14 дней); реконвалесценции (14 дней — 3–6 месяцев). Продолжительность периодов заболевания может варьировать, а инфекционный процесс — оборваться

Таблица 1. Классификация COVID-19 у детей, рекомендованная ВОЗ

Table 1. WHO recommended classification of COVID-19 in children

Признаки / Signs	**Бессимптомная форма / Asymptomatic form**	**Легкое течение / Mild course**	**Средне-тяжелое течение / Moderate course**	**Тяжелое течение / Severe course**	**Крайне тяжелое течение/ Extremely severe course**
Симптомы острых респираторных вирусных инфекций и/или гастроинтестинальные симптомы / Symptoms of acute respiratory viral infections and/or gastrointestinal symptoms	–	+	+	+	+
Аускультативные изменения в легких / Auscultatory changes in the lungs	–	–	+/–	+	+
Дыхательная недостаточность / Respiratory failure	–	–	–	+	+++
Изменения на компьютерной томограмме / Changes in the computed tomography scan	–	–	+	++	+++
SpO_2 <92%	–	–	–	+	+++
Острый респираторный дистресс-синдром / Acute respiratory distress syndrome	–	–	–	–	+

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

на любой стадии, но возможно пролонгирование в зависимости от наличия у ребенка сопутствующей хронической патологии. У подростков течение заболевания может быть таким же, как у взрослых. В любом периоде могут возникать признаки обострения или декомпенсации сопутствующей хронической патологии, что требует повышенного внимания и коррекции плана обследования и лечения ребенка.

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- гастроинтестинальная форма;
- пневмония без дыхательной недостаточности (ДН);
- пневмония с дыхательной недостаточностью;
- мультисистемный воспалительный синдром (МСВС) (в остром периоде COVID-19).

Согласно рекомендациям ВОЗ, COVID-19 у детей может протекать в бессимптомной, легкой, среднетяжелой, тяжелой и критической формах (табл. 1).

В зависимости от степени тяжести заболевание может иметь различную клиническую симптоматику (табл. 2).

Поражение легких при COVID-19 обусловлено развитием в легочной ткани васкулита, микротромбозов, системного воспаления и проявляется в тяжелых случаях в виде одышки, ощущения заложенности в грудной клетке, симптомов острого бронхита/бронхиолита с синдромом бронхиальной обструкции или без него, с ДН или без нее, а также ковидной пневмонии. У части пациентов поражение легких может не сопровождаться физикальными данными и протекать бессимптомно, а степень поражения легочной ткани определяется только по данным компьютерной томографии (КТ) легких.

Выделяют стадии течения заболевания. *На первой стадии* (первые 3–7 суток) происходит репликация SARS-CoV-2, который может инициировать патологический ответ иммунной системы, достигающий уровня цитокинового шторма, что приводит к активации системы гемостаза с диффузным тромбообразованием — *вторая стадия* COVID-19, которая длится около 7 суток. Тромбозы могут происходить в любых органах, но типичной локализацией тромбов являются сосуды легких. *Третья стадия* COVID-19 наступает после 14–15 суток и характеризуется либо выздоровлением пациента (при благоприятном течении заболевания), либо развитием осложнений, например МСВС [20].

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у детей: наличие врожденного порока сердца; неврологических, генетических или метаболических состояний; хронической болезни почек; нарушений иммунитета при трансплантации органов; первичного иммунодефицита; ВИЧ/СПИД; ожирения; серповидно-клеточной анемии; сахарного диабета 1-го и 2-го типов; хронических заболеваний легких (муковисцидоз и др.); артериальной гипертензии; заболеваний печени [18]. Но дети без сопутствующих заболеваний также могут переносить COVID-19 в тяжелой форме.

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительным повреждением легочной ткани, вплоть до образования гиалиновых мембран, что приводит к нарушению вентиляционной функции легких и гипоксемии [21], которая лежит в основе периферической вазоконстрикции, увеличения сердечной пред- и постнагрузки, изменения реполяризации желудочков, и как следствие — к дисфункции эндотелия сосудов и ишемии миокарда [22, 23]. Наиболее достоверными, чувствительными и специфичными маркерами тяжести COVID-19 у детей являются температура тела, одышка, SpO_2, уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), IL-6, фибриногена, альбумина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лимфоцитов, а также КТ-картина легких.

Одной из групп риска тяжелого течения COVID-19 в начале пандемии считались *пациенты с бронхиальной астмой* (БА), но клинические наблюдения показали, что у таких детей выявлена сниженная экспрессия ACE2 в клетках дыхательных путей, а базисная противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами снижает выраженность воспалительного процесса в эпителии дыхательных путей, изменяя синтез провоспалительных цитокинов [24, 25].

В госпитализации в стационар нуждаются, как правило, дети с тяжелой и критической формами COVID-19, а также с осложнениями, в том числе МСВС.

Особенностью COVID-19 у новорожденных и детей раннего возраста является неспецифичность клинических проявлений заболевания, особенно у недоношенных: отмечается лабильность температуры; респираторные симптомы могут включать тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, усиленную работу дыхательных мышц, апноэ, кашель; вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (слабое сосание, вялость, срыгивания, диарея, вздутие живота, колит, редко гемоколит). При этом для младенцев характерна высокая виремия в верхних дыхательных путях при низкой экспрессии ACE2, что приводит

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)
2025 N 1 Том 13

Таблица 2. Клинические особенности COVID-19 у детей в зависимости от степени тяжести заболевания [19]

Table 2. Clinical features of COVID-19 in children depending on the severity of the disease [19]

Степень тяжести / Severity	**Клинические проявления / Clinical manifestations**	**Лабораторные данные / Laboratory data**			**КТ / СТ**
		клинический анализ крови / clinical blood test	**биохимический анализ крови / biochemical blood test**	**коагулограмма / coagulogram**	
Бессимптомная форма / Asymptomatic form	Клинические признаки заболевания отсутствуют. Результаты лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 положительные / There are no clinical signs of the disease. Laboratory test results for the presence of SARS-CoV-2 RNA are positive	Редко — умеренная лейкопения / лимфопения / Rare — moderate leukopenia / lymphopenia	СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений / CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin within reference values	Все показатели в пределах референсных значений / All indicators within reference values	–
Легкое течение / Mild course	Повышение температуры тела <38 °С, симптомы интоксикации (слабость, миалгия) и поражения верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа). При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. В некоторых случаях может не быть лихорадки или наблюдаются только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания. SpO_2 >95% / Fever <38 °C, symptoms of intoxication (weakness, myalgia) and upper respiratory tract damage (cough, sore throat, nasal congestion). On examination: changes in the oropharynx; There are no auscultatory changes in the lungs. In some cases, there may be no fever or only gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhoea) or only skin rashes. SpO_2 >95%	Редко — умеренная лейкопения / лимфопения / Rare — moderate leukopenia / lymphopenia	СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений / CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin within reference values	Все показатели в пределах референсных значений / All indicators within reference values	–
Среднетяжелое течение / Moderate course	Повышение температуры тела >38 °С; частота дыхательных движений >22/мин; кашель (главным образом сухой непродуктивный). Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), одышка при физической нагрузке; гипоксемии нет, SpO_2 составляет >93%. Клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей может не быть / Increased body temperature >38 °C; respiratory rate >22/min; cough (mainly dry unproductive). Auscultation may reveal wheezing (dry or wet), dyspnea during physical exertion; no hypoxemia, SpO_2 is >93%. There may be no clinical symptoms of lower respiratory tract damage	Нет изменений или умеренная лейкопения /лимфопения / No change or moderate leukopenia / lymphopenia	СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений или умеренно повышены, прокальцитонин <0,25 нг/мл / CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin within reference values or moderately elevated, procalcitonin <0.25 ng/ml	Нормокоагуляция, возможно незначительное повышение уровня D-димера и фибриногена крови / Normocoagulation, a slight increase in the level of D-dimer and fibrinogen of blood is possible	1–2

Продолжение табл. 2 / Continuation of the Table 2

Степень тяжести / Severity	**Клинические проявления / Clinical manifestations**	**Лабораторные данные / Laboratory data**			**КТ / СТ**
		клинический анализ крови / clinical blood test	**биохимический анализ крови / biochemical blood test**	**коагулограмма / coagulogram**	
Тяжелое течение / Severe course	Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта — диареей. Заболевание прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), частота дыхательных движений >30/мин; SpO_2 ≤93%; PaO_2/FiO_2 ≤300 мм рт.ст. Снижение уровня сознания, ажитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час); лактат артериальной крови >2 ммоль/л; qSOFA >2 баллов / Symptoms of an acute respiratory infection at the onset of the disease (fever, cough), which may be accompanied by symptoms from the gastrointestinal tract — diarrhea. The disease progresses within a week, signs of respiratory failure appear (dyspnea with central cyanosis), respiratory rate >30/min; SpO_2 ≤93%; PaO_2/FiO_2 ≤300 mm Hg Decreased level of consciousness, agitation; unstable hemodynamics (systolic BP less than 90 mm Hg or diastolic BP less than 60 mm Hg, diuresis less than 20 ml/h); arterial blood lactate >2 mmol/L; qSOFA >2 points	Лейкопения / лейкоцитоз, лимфопения / Leukopenia / leukocytosis, lymphopenia	Нарастание уровня СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина сыворотки крови, повышение уровня тропонина I и КФК-МВ до пороговых значений или в пределах 2 норм. Прокальцитонин может быть >2 нг/мл / An increase in the level of CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin, an increase in the level of troponin I and CPK-MB to threshold values or within 2 norms. Procalcitonin can be >2 ng/mL	Высокий уровень D-димера крови и фибриногена / High levels of blood D-dimer and fibrinogen	3–4
Крайне тяжелое течение / Extremely severe course	Критическая форма — мультисистемный воспалительный синдром (МСВС, цитокиновый шторм, Кавасаки-подобный синдром). Стойкая фебрильная лихорадка >24 ч, вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляции легких); септический шок; полиорганная недостаточность. *Мультисистемный воспалительный синдром:* • *МСВС с признаками острой COVID-19;* • *МСВС, развивающийся через 3–4 недели (ПЦР «+»);* • *МСВС, развивающийся через 3–4 недели после перенесенной острой COVID-19, с признаками синдрома Кавасаки (ПЦР «–»);* • *МСВС с миокардитом, шоком, полиорганным поражением и высоким ферритином (на любом этапе болезни).*	Нарастание СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз / тромбоцитопения / ESR increase, neutrophilic leukocytosis, thrombocytosis / thrombocytopenia	Повышение уровня СРБ ≥ 100 мг/л, ферритина ≥ 500 нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови > 2 норм, уровня IL-6 крови; гипоальбуминемия; при повреждении миокарда — повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МБ фракции >2 норм; возможно повышение прокальцитонина >2 нг/мл. При развитии полиорганной недостаточности —		

	Гиперкоагуляция, ДВС-синдром, возможны тромбозы и тромбоэмболические осложнения. Возможно развитие теплого вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина. При ультразвуковом исследовании сердца регистрируют: дилатацию полости левого желудочка и снижение фракции выброса, недостаточность митрального клапана, дилатацию коронарных артерий, утолщение их стенки и в ряде случаев формирование аневризм коронарных артерий. / The critical form is multisystem inflammatory syndrome (MSVS, cytokine storm, Kawasaki-like syndrome). Persistent febrile fever >24 h, involvement of various organs (damage to the heart, kidneys, central nervous system, respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms, hematological disorders, skin rashes, myalgias, arthralgias); acute respiratory distress syndrome (ARDS) with the need for respiratory support (invasive ventilation); septic shock; multiple organ failure. *Multisystem inflammatory syndrome:* *1. with signs of acute COVID-19;* *2. developing in 3-4 weeks (PCR "+");* *3. developing 3-4 weeks after acute COVID-19, with signs of Kawasaki syndrome (PCR "–");* *MSVS with myocarditis, shock, multiple organ lesions, and high ferritin (at any stage of the disease).* *Hypercoagulability, DIC syndrome*, thrombosis and thromboembolic complications are possible. The development of warm vasoplegic shock is possible, refractory to the correction of the circulating blood volume, requiring the administration of norepinephrine. Ultrasound examination of the heart records: dilatation of the left ventricular cavity and a decrease in ejection fraction, mitral valve insufficiency, dilatation of the coronary arteries, thickening of their wall and, in some cases, the formation of coronary artery aneurysms		значительное повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови / An increase in the level of CRP ≥ 100 mg/l, ferritin ≥ 500 ng/ml, LDH, ALT, AST of blood serum > 2 norms, the level of IL-6 of the blood; hypoalbuminemia; in case of myocardial damage — an increase in the level of troponin, NT-proBNP, CFC-MB fraction >2 norms; An increase in procalcitonin >2 ng/ml is possible. With the development of multiple organ failure - a significant increase in the level of GGT, ALT, AST, urea, uric acid, creatinine in the blood serum	Повышение D-димера, фибриногена > 2 норм / An increase in D-dimer, fibrinogen > 2 norms	4
	Гемофагоцитарный синдром (ГФС): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, ОРДС, лимфаденопатия, полиорганная недостаточность. В лабораторных анализах возможны: значительное повышение уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, триглицеридов сыворотки крови, гипонатриемия, гипербилирубинемия, повышение	Снижение СОЭ, трехростковая цитопения / Decreased ESR, trilinear cytopenia	Повышение уровня ферритина сыворотки крови более 500 нг/мл, повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, триглицеридов сыворотки крови	Снижение фибриногена крови ≤360 мг/дл, повышение уровня D-димера, продуктов деградации	

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Степень тяжести / Severity	**Клинические проявления / Clinical manifestations**	**Лабораторные данные / Laboratory data**			**КТ / СТ**
		клинический анализ крови / clinical blood test	**биохимический анализ крови / biochemical blood test**	**коагулограмма / coagulogram**	
	прокальцитонина в сыворотке крови, повышение уровня D-димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, двух- или трехростковая цитопения, коагулопатия потребления / *Haemophagocytic syndrome* (HFS): febrile fever refractory to antimicrobial therapy, ARDS, lymphadenopathy, multiple organ failure. In laboratory tests, the following are possible: a significant increase in the level of CRP, ferritin, LDH, AST, ALT, serum triglycerides, hyponatremia, hyperbilirubinemia, an increase in serum procalcitonin, an increase in the level of D-dimer, blood fibrin degradation products, hypofibrinogenemia, a rapid decrease in ESR and leukocyte count, despite high inflammatory activity, thrombocytopenia, two- or triple-germ cytopenia, consumption coagulopathy		>156 мг/дл, гипонатриемия, гипербилирубинемия, значительное нарастание СРБ / An increase in the level of serum ferritin more than 500 ng/ml, an increase in the activity of AST, ALT, LDH, serum triglycerides >156 mg/dL, hyponatremia, hyperbilirubinemia, significant increase in CRP	фибрина, удлинение АЧТВ и тромбинового времени / Decreased blood fibrinogen ≤360 mg/dL, increased D-dimer, fibrin degradation products, prolongation of APTT and thrombin time	
Осложнения / Complications	*Сепсис*. Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и с не менее чем одним из проявлений органных дисфункций в виде нарушенного сознания, гипоксемии, вариабельного пульса, а также повышения сывороточного лактата / *Sepsis*. The presence of an infectious process with systemic manifestations of inflammation in combination with hyper- or hypothermia, tachycardia and with at least one of the manifestations of organ dysfunction in the form of impaired consciousness, hypoxemia, variable pulse, as well as an increase in serum lactate				
	Септический шок. Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии / *Septic shock*. Severe sepsis in association with hypotension refractory to massive fluid therapy				
	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Быстрое развитие тяжелой дыхательной недостаточности («шоковое легкое» или диффузное альвеолярное повреждение) / *Acute respiratory distress-syndrome (ARDS)*. Rapid development of severe respiratory failure («shock lung» or diffuse alveolar injury)				
	Тромбогеморрагический синдром (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболии / Thrombohemorrhagic syndrome (DIC syndrome), thrombosis and thromboembolism				
	Синдром полиорганной недостаточности / Multi-organ failure syndrome				

Примечание: АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.
Note: BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; APTT — activated partial thromboplastin time; GGT — gamma-glutamyl transferase; CPK-MB — creatine phosphokinase-MB; LDH — lactate dehydrogenase; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein.

к низкому показателю инфицирования. При анализе лабораторных данных обнаруживалось повышение СРБ >10 мг/л, ПКТ >0,5 нг/мл; наиболее часто отмечалось повышение D-димера и IL-6. Критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться: наличие хотя бы одного клинического симптома; изменения на томограмме грудной клетки, включая односторонние или двусторонние изменения по типу «матового стекла»; наличие среди членов семьи или лиц, осуществляющих уход за больным, людей с подтвержденной инфекцией COVID-19 или тесный контакт с людьми с подтвержденной инфекцией COVID-19 либо пациентами с тяжелой пневмонией [26–28].

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС). В основе повреждения миокарда при COVID-19 может лежать как прямое вирусное поражение эндотелиальных клеток, так и развитие *эндотелиита* и *протромботических эффектов* (коагулопатия) вследствие массивного высвобождения цитокинов [29]. Вирус SARS-CoV-2 через носоглотку вначале попадает в легкие, инициируя воспалительный процесс в альвеолах, а благодаря своему сродству к ACE2 эндотелия сосудов вызывает там локальное острое повреждение с активацией местных, а затем системных воспалительных реакций и привлечением гуморальных и клеточных компонентов, следствием чего и является развитие *эндотелиита* с последующей *эндотелиальной дисфункцией* и клеточным некрозом, кровоизлияниями, тромбозами интрамуральных артерий, а также сужением мелких сосудов за счет снижения выработки сосудорасширяющих факторов, что может лежать в основе тромбоза легочных сосудов и легочной гипертензии [30, 31].

Прямое повреждение эндотелия сосудов и миокарда вирусом может увеличивать свертываемость крови, т.к. острая воспалительная реакция в сосудистом русле при COVID-19 приводит к потере защитного антикоагулянтного эндотелиального и гликокаликсного интерфейса, что способствует возникновению микрососудистых тромботических последствий, а также вызывает гибель клеток (апоптоз) [32]. При этом высвобождаются и другие прокоагулянтные факторы, включая фактор Виллебранда, усиливающие гиперкоагуляционный ответ, который проявляется, в том числе, признаками активации системы комплемента (повышенные sC5b9-биомаркера, связанного с повреждением кровеносных сосудов), что соответствует клинико-диагностическим критериям *тромботической микроангиопатии* — синдрома, включающего свертывание крови в мелких кровеносных сосудах и идентифицированного как потенциальная причина поражения ССС и тяжелого течения COVID-19 [33]. Одними из механизмов повреждения миокарда при COVID-19 могут быть подавление экспрессии ACE2 и, как следствие, повышение ангиотензина II с активацией пути калликреин-брадикинин, что приводит к увеличению проницаемости сосудов [34], а также эффекты некоторых противовирусных препаратов и лекарств, используемых для предотвращения чрезмерной активации иммунной системы, которые могут повреждать миокард и приводить к сердечной недостаточности и аритмии. Искусственная вентиляция легких у детей в критическом состоянии является еще одной возможной причиной поражений ССС, приводящей к снижению сердечного выброса, дисфункции правого и нарушению растяжимости левого желудочка [35].

Предсуществующие у ребенка сердечная недостаточность, а также пороки сердца могут способствовать развитию бактериальной суперинфекции при COVID-19, которая, с одной стороны, способна индуцировать легочную гипертензию, увеличивая нагрузку на правый желудочек, с другой — при любой ОРВИ в легочной ткани происходит нарушение газообмена, приводящее к гипоксемии и повреждению кардиомиоцитов [36].

У детей с COVID-19 при поражении ССС встречались нарушения ритма в виде наджелудочковой тахиаритмии, преждевременных предсердных и желудочковых комплексов, атриовентрикулярной блокады I степени и неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Среди лабораторных маркеров определялось повышение сердечных ферментов (креатинфосфокиназа (КФК), ЛДГ), а также тропонина в сочетании с высокими уровнями цитокинов (IL-6, IL-4, IL-10 и TNFα) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP/BNP) [37, 38].

В 38% случаев COVID-19 даже легкого и бессимптомного течения ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения ССС у детей, что может привести к проблемам во взрослой жизни, включая гипертонию, легочную гипертензию, инсульт и хроническую болезнь почек [37].

Поражение почек. Почки являются одной из частых мишеней для SARS-CoV-2 вследствие коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 в почечной ткани. Острое

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

повреждение почек обычно развивается в течение 7–14 дней после госпитализации пациента. «COVID-19-ассоциированный нефрит» (низкая концентрация антитромбина III, тяжелая гипоальбуминемия, гематурия, альбуминурия, лейкоцитурия) может сопровождаться развитием острой почечной недостаточности [38].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 12–66% пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, отмечаются *гастроинтестинальные симптомы* (анорексия, тошнота и/или рвота, диарея и боли в животе), которые связаны с более продолжительным течением заболевания [39, 40] и могут регистрироваться раньше других клинических проявлений COVID-19 или быть единственными симптомами и не сопровождаться респираторными признаками [41]. Диарея встречалась почти у половины детей с ЖКТ-симптомами (49,5%), была связана с более высокой частотой положительного результата исследования кала на вирусную RNA (48,1%) [42, 43], определялась даже при отрицательных результатах исследования образцов из носа и горла (ОТ-ПЦР). Длительность обнаружения RNA SARS-CoV-2 в фекальных массах варьировала от 33 до 47 дней [44]. У пациентов с исключительно ЖКТ-симптомами наблюдалась задержка в диагностике заболевания, что делает таких больных источником вирусной диссеминации.

Пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 чаще указывали на симптомы диареи, тошноты или рвоты [45–47], а в анализах у них отмечались нейтрофильный лейкоцитоз, высокие уровни СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина [48, 49]. Сообщалось об остром геморрагическом колите, ЖК-кровотечениях, которые сопровождали заболевание [50–52]. У пациентов с желудочно-кишечными проявлениями время между появлением симптомов и клиренсом вируса было значительно больше, чем у больных только с респираторными признаками [53, 54].

Высокая частота гастроинтестинальных симптомов связана с экспрессией ACE2 на протяжении всего кишечного тракта, что подтверждается идентификацией вируса в цитоплазме эпителиальных клеток желудка и кишечника, тонкой и толстой кишки, а также длительным выделением вируса или его фрагментов с фекальными массами [55–57]. Экспрессия ACE2 играет значимую роль в гомеостазе и функциях кишечника: регулирует перфузию кровотока; усиливает выработку слизистой оболочкой окиси азота, которая влияет на свойства эпителиального барьера; модулирует ионный транспорт и вне/околоклеточную проницаемость; стимулирует абсорбцию натрия и воды; опосредует всасывание аминокислот в кишечнике и выработку антимикробных пептидов, перистальтику кишечника и кишечную микробиоту; влияет на электрофизиологические и синаптические функции нейронов энтеральной нервной системы, изменяя моторику, чувствительность и механизмы воспаления в ЖКТ и др. И поэтому нарушение экспрессии или функции ACE2 в эпителиоцитах потенциально является активатором развития дисбиоза кишечника, в том числе при COVID-19 [58, 59]. В отличие от слизистой оболочки дыхательных путей, в эпителиальных клетках кишечника экспрессируются сразу две сериновые протеазы — TMPRSS2 и TMPRSS4, а их совместная коэкспрессия способствует наиболее выраженной агрессии со стороны SARS-CoV-2 [47], что может объяснить очень частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, с кишечных проявлений.

SARS-CoV-2 может вызывать поражения ЖКТ путем прямой вирусной инвазии в клетки-мишени либо в результате иммуноопосредованного повреждения — путем воздействия на энтероциты активированных в легочной ткани вирусом эффекторных $CD4^+$ Т-клеток, которые достигают тонкой кишки через ось «кишечник–легкие» и вызывают иммунное повреждение с появлением соответствующих клинических симптомов [60]. Следовательно, ЖКТ, особенно у детей, является местом активной репликации SARS-CoV-2 и может функционировать как долгосрочный резервуар вируса, который обнаруживался в кишечнике в течение 1 года и более после перенесенной острой инфекции. При гистологическом исследовании у пациентов с COVID-19 выявлялась плазмоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация с интерстициальным отеком, преимущественно в желудке, двенадцатиперстной и прямой кишке, а также очаговая лимфоцитарная инфильтрация в пищеводе [61].

Поражение эндокринной системы. Экспрессия ACE2 обнаружена в *гипоталамусе, гипофизе* [62], а ACE2 и TMPRSS2 — *в надпочечниках* при наиболее высокой экспрессии в стромальных клетках и в мелких капиллярах и низкой — в стероидпродуцирующих клетках. При этом само повреждение клеток надпочечников вирусом SARS-CoV-2 не приводит к надпочечниковой недостаточности, но кровотечения и инфаркты, связанные с COVID-19, могут быть следствием поражения надпочечников,

в сосудах которых выявлены отложения фибрина и микротромбы [63, 64].

COVID-19 может привести к *сахарному диабету (СД) и гипергликемии*, что значительно ухудшает прогноз течения заболевания и повышает риск смерти у пациентов. В поджелудочной железе отмечается высокая экспрессия ACE2 (в основном в β-клеточных и экзокринных протоках), что повышает чувствительность тканей к SARS-CoV-2 и вызывает поражение поджелудочной железы с последующим нарушением секреции инсулина и развитием гипергликемии даже у пациентов без предсуществующего СД. При этом инсулинпродуцирующие β-клетки являются восприимчивыми к прямому действию SARS-CoV-2, следствием чего является дегрануляция, нарушение секреции инсулина, де- или трансдифференцировка и гибель клеток. Вызванное SARS-CoV-2 воспаление и цитокиновый шторм могут приводить к периферической инсулинорезистентности и ухудшать функцию β-клеток поджелудочной железы, что подавляет секрецию инсулина. Все это способствует возникновению порочного круга в развитии и прогрессировании гипергликемии у пациентов с COVID-19. Кроме того, SARS-CoV-2 может увеличивать высвобождение липазы поджелудочной железы, вызывающей липолиз, а также ненасыщенных жирных кислот, которые повреждают митохондрии клеток поджелудочной железы и инициируют чрезмерную выработку провоспалительных цитокинов [65–68].

SARS-CoV-2 часто обнаруживался *в жировой ткани* у пациентов с COVID-19, следствием чего являлось ее поражение и развитие липотоксичности. Было высказано предположение, что жировая ткань может выступать в качестве резервуара для вирусов, как это было ранее показано для гриппа А [65–68].

Яичко имеет высокую экспрессию ACE2, при этом коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 обнаружена в сперматоцитах, сперматидах, клетках Сертоли, канальцах яичек и интерстиции. *В яичниках* коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 была выявлена преимущественно в ооцитах и частично в гранулезных клетках. Высокая экспрессия ACE2 коррелирует с выработкой ангиотензина 1–7, который стимулирует рост фолликулов яичников, созревание ооцитов и овуляцию. Экспрессия ACE2 в яичниках ниже, чем в яичках, что может указывать на более высокую восприимчивость мужских гонад к SARS-CoV-2, чем женских [69, 70].

Экспрессия ACE2 в щитовидной железе была выявлена у 90% умерших пациентов с COVID-19, в то время как в нормальной ткани щитовидной железы у пациентов без инфицирования SARS-CoV-2 экспрессия ACE2 отсутствовала [71]. Вирус может напрямую поражать клетки щитовидной железы, т.к. после перенесенного COVID-19 были зарегистрированы случаи атипичного подострого тиреоидита с отрицательным результатом на антитела к щитовидной железе и аутоиммунного тиреоидита. Пациенты с контролируемым гипо- и гипертиреозом не имеют худшего прогноза при инфицировании SARS-CoV-2 [71–73].

У детей с тяжелой формой COVID-19 могут развиваться *неврологические симптомы*, чаще у пациентов с фоновыми заболеваниями ЦНС: головная боль (8–42%), головокружение (12%), миалгия и/или усталость (11–44%), анорексия (40%), аносмия (5%) и агевзия (5%), энцефалит, энцефаломиелит, кровоизлияния в мозг. Редко у пациентов может регистрироваться синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome — PRES) — редкий острый неврологический синдром, который развивался чаще у пациентов с тяжелой формой COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, имели плохо контролируемую артериальную гипертензию и принимали иммуносупрессивные препараты [74, 75].

Дерматологические проявления при COVID-19. Поражения кожи, которые во время пандемии впервые были зарегистрированы в Китае (0,2–1,2%), затем в Италии (20,4%) и Индии (7,25%), могут встречаться у пациентов в любом возрасте [76, 77], предшествовать (10%), совпадать (44%) или следовать за симптомами COVID-19; появляться как у мало-/бессимптомных пациентов, так и у пациентов с тяжелым течением заболевания [78]; быть единственным клиническим признаком болезни (21%) [79]. В большинстве случаев сыпь появлялась в пределах «воспалительной фазы COVID-19», т.е. между 7-м и 12-м днями [80, 81]. У 76,7% пациентов кожные высыпания были ассоциированы с различными симптомами COVID-19: респираторными (33,9%), кишечными (27%), лихорадкой (28%), головной болью (5,5%), астенией (3,5%) и болью в суставах (2%) [82]. Продолжительность сыпей варьировала, но для большинства подтипов кожных элементов длилась от 7 до 14 дней, при этом крапивница разрешалась быстрее всего (6,7 дня) [83]. Большинство кожных проявлений при COVID-19 проходили самостоятельно. Морфологические элементы, связанные с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, появлялись на более поздних этапах заболевания.

У детей с распространенными поражениями кожи не наблюдалось существенных отклонений в биохимических показателях крови, за исключением незначительного повышения уровней D-димера. При этом ПЦР мазков из носоглотки была отрицательной у большинства пациентов (73%) при наличии антител класса IgG и IgM к SARS-CoV-2 (23,7%) [82, 84].

Морфологический спектр кожных проявлений, ассоциированных с COVID-19, неоднороден. Так, французские и итальянские исследователи выделяют 6 групп высыпаний: акральные (псевдообморожения (51%), везикулы (15%), уртикарии (9%), макуло-папулезные (9%), петехиальные (3%), ретикулярное ливедо (1%) и другие (15%)) [82]. C. Casas и соавт. выделяют пять групп: макуло-папулезная сыпь (47%), крапивница (19%), псевдообморожения (19%), везикулы (9%) и ливедо или некроз (6%) [85]. S. Farajzadeh и соавт. выделяют 10 разновидностей сыпей: акральная папуло-везикулярная сыпь, уртикарные поражения, невоспалительная пурпура и некроз, акроишемия, акральный васкулит, псевдообморожения, акральная многоформная эритема, поражение кожи кисти и стопы, связанное с мультисистемным воспалительным синдромом у детей [72]. При этом наиболее распространенными кожными паттернами являются: *эритематозные макуло-папулезные экзантемы*, *псевдообморожения*, *везикулярные и уртикарные высыпания*. Однако Tunç Özen и соавт. [86] считают, что наиболее часто при COVID-19 встречаются *периорбитальная эритема и отек* (63,6%), которые остаются недооцененными среди кожных находок у детей с COVID-19 и которые связаны с более тяжелым течением заболевания (рис. 1).



Рис. 1. Периорбитальная эритема и отек (адаптировано из [84])

Fig. 1. Periorbital erythema and edema (adapted from [84])



Рис. 2. Очаги гиперемии, красно-пурпурные папулы с акральным цианозом (адаптировано из [87])

Fig. 2. Foci of hyperemia, red-purple papules with acral cyanosis (adapted from [87])

Высыпания по типу псевдообморожений — воспалительно-ишемические поражения кожи — темные, отечные, эритематозно-фиолетовые пятна, узелки, бляшки, реже буллезные образования на акральных поверхностях конечностей (рис. 2), характеризуются болью, ощущением жжения, зуда, похолоданием конечностей [88, 89]; длятся в среднем от 12,7 до 18,5 дней, чаще регистрируются у детей, подростков, молодых людей и девочек; являются поздними проявлениями COVID-19 и сопровождают более легкое течение заболевания [88].

Везикулярные высыпания встречались у детей в 11–18% случаев, характеризовались небольшими, мономорфными пузырьками, которые могли разрастаться в геморрагические буллы; сопровождались *зудом* (который мог быть основным и единственным симптомом заболевания, но мог отсутствовать или быть слабовыраженным), *болью или жжением*; регистрировались как до появления (15%), так и с началом, и даже после развития основных симптомов COVID-19 (рис. 3, 4) [90, 91].

Крапивница составляет от 4 до 26% дерматологических проявлений, связанных с COVID-19 [90, 91]; преимущественно поражает туловище мигрирующими, зудящими, отечными, разного размера волдырями, которые проходят в течение 24 ч и не оставляют синяков или гиперпигментации (рис. 5). Уртикарные элементы могут сочетаться с ангионевротическим отеком [89].



Рис. 3. Папуло-везикулезные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей (адаптировано из [87])

Fig. 3. Papulo-vesicular rashes on the skin of the trunk, upper and lower extremities (adapted from [87])



Рис. 4. Акральное папуло-везикулярное и крупные волдырные образования, связанные с COVID-19 (адаптировано из [92])

Fig. 4. Acral papulo-vesicular and large blisters associated with COVID-19 (adapted from [92])



Рис. 5. Уртикарные элементы на коже ребенка с COVID-19 (адаптировано из [89])

Fig. 5. Urticarial elements on the skin of a child with COVID-19 (adapted from [89])



Рис. 6. Макуло-папулезная сыпь на коже нижних конечностей (адаптировано из [87])

Fig. 6. Maculopapular rash on the skin of the lower extremities (adapted from [87])

Макуло-папулезная (кореподобная) сыпь чаще встречалась у взрослых (16–70%) [77, 86], а у детей – в 4,3% случаев [91]; включала кореподобные, бляшечные и розовые эритематозные или отрубевидные высыпания; характеризовалась зудом (57%) (рис. 6); локализовалась преимущественно на туловище, ягодицах и конечностях; возникала до (редко), чаще одновременно или после других симптомов COVID-19 [91]; длилась 7–9 дней [78]; не поражала слизистую оболочку, ладони и подошвы [93].

Ливедо – симметричные, нефиксированные кружевные темные пятна, образующие бледно-центрированные кольца вдоль кровеносных сосудов. Вызваны частичным или прерывистым снижением притока крови к коже (*Livedo racemosa)* [89]; редко встречается у пациентов с COVID-19 (от 0,6 до 3,5%) [90]; чаще регистрируется у взрослых, чем у детей [94], для которых характерно более легкое течение ливедо. *Livedo reticularis* проявляется стойкими эритематозными разорванными кольцами, которые редко бывают некротическими или язвенными [91].

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

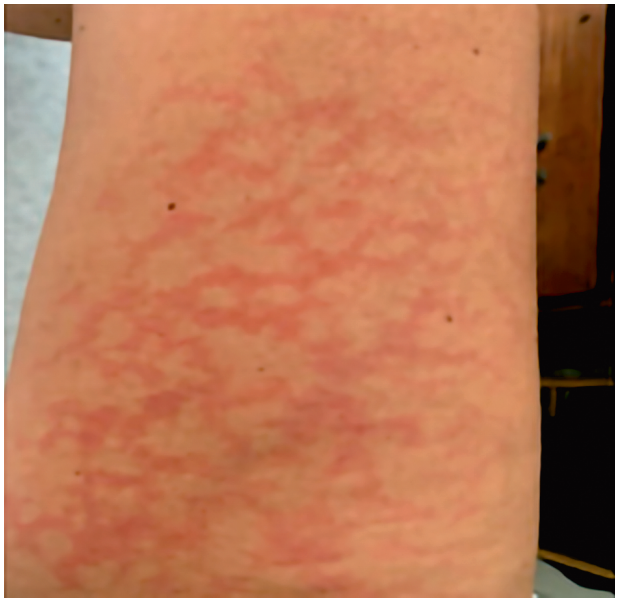


Рис. 7. *Livedo reticularis* на руке (адаптировано из [84])

Fig. 7. *Livedo reticularis* on the hand (adapted from [84])



Рис. 8. Петехиальная сыпь (адаптировано из [95])

Fig. 8. Petechial rash (adapted from [95])



Рис. 9. Очаг эритемы на коже левого лучезапястного сустава, умеренная отечность левой кисти у пациента 7 лет с мультисистемным воспалительным синдромом (адаптировано из [87])

Fig. 9. Erythema focus on the skin of the left wrist joint, moderate swelling of the left hand in a 7-year-old patient with multisystem inflammatory syndrome (adapted from [87])



Рис. 10. Мишенеподобная папула на указательном пальце (адаптировано из [89])

Fig. 10. Target-like papule on the index finger (adapted from [89])

Обычно ливедо появляется после возникновения основных симптомов заболевания, локализуется на акральных участках и длится около 10 дней [93] (рис. 7).

Петехиально-пурпурные высыпания могут встречаться у пациентов как при легком, так и при тяжелом течении COVID-19; локализуются преимущественно на ягодицах, в проксимальном отделе передней поверхности бедер, нижней части живота, а также в подколенной ямке [91]. Гистологически характеризуются тромбогенной васкулопатией с отложением C5b-9 и C4d компонентов комплемента и колокализацией спайковых гликопротеинов COVID-19 и C5b-9 и C4d в коже [84] (рис. 8).

Поражения кожи в виде эритематозных мишенеподобных, сливающихся макул, папул и бляшек разных размеров с кровоизлияниями и корочками в центре, которые состоят из двух (атипичные) или трех (типичные) колец, часто наблюдаются на дистальных участках конечностей, включая ладони,

стопы, локти и колени [89, 96] (рис. 9, 10). Очаги эритемы располагаются симметрично, сопровождаются плотным отеком кистей и стоп [97, 98]. У некоторых пациентов наблюдалось вовлечение в процесс слизистой оболочки полости рта (нёбные макулы и петехии, а также эрозивный хейлит), у 58,3% высыпания сопровождались зудом и болевыми ощущениями [88].

Поражения кожи в виде некроза, ливедо и ретиформной эритемы связаны с коагулопатией и более тяжелым течением COVID-19. Для этих пациентов характерен аномальный профиль свертывания крови и тромботическая васкулопатия, а поражения кожи в виде псевдообморожений с локализацией на пальцах рук или ног обычно возникают как часть фазы разрешения и указывают на более легкое течение заболевания.

ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Мультисистемный воспалительный синдром. В начале 2020 года были впервые зарегистрированы тяжелые случаи COVID-19 у детей и подростков, которые первоначально описывались как синдром Кавасаки, Кавасаки-подобная болезнь или синдром токсического шока. Через 2 месяца после начала пандемии появились сообщения из Великобритании, США, Италии и других стран о том, что через 2–6 недель после заражения SARS-CoV-2 у детей может развиться тяжелый воспалительный синдром, имеющий черты атипичной болезни Кавасаки, который был назван **мультисистемным воспалительным синдромом** (MIS-C, МСВС), ассоциированным с SARS-CoV-2. (В англоязычной литературе используются термины pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS или PIM-S, pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS, или multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, определение CDC наиболее часто используемое в настоящее время.)

Согласно существующим клиническим консенсусам, у детей, инфицированных SARS-CoV-2, выделяют два редких тяжелых состояния: гипервоспаление/цитокиновый шторм во время острой фазы заболевания и МСВС, который чаще является поздним проявлением COVID-19 — редкое острое жизнеугрожающее иммунопатологическое состояние, протекающее с лихорадкой, мультисистемным поражением органов, с развитием полиорганной дисфункции в виде артериальной гипотензии/шока, системного васкулита сосудов мелкого и среднего калибра, поражения кожи и слизистых оболочек, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервной системы, легких и почек [60, 62, 99–104].

МСВС может развиваться как *в острый период*, так и после перенесения COVID-19. Если МСВС развивается в остром периоде, то характеризует тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания. При развитии МСВС *через 2–6 недель* после COVID-19 дети могут иметь как положительный, так и отрицательный результат ПЦР-теста на наличие RNA SARS-CoV-2, а также сформированные IgG к вирусу, что свидетельствует об осложнении заболевания. Развитие МСВС возможно даже после бессимптомно перенесенной инфекции. Задержка заболевания на 2–6 недель от начала COVID-19 указывает на вовлечение в воспалительный процесс аутоантител, которые связываются с эндотелиальными, интерстициальными и иммунными клетками, что позволяет рассматривать МСВС как своеобразную форму вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания. Имеются данные о способности SP SARS-CoV-2 напрямую активировать Т-клетки вследствие наличия в его структуре мотива, который может индуцировать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Предполагается, что при МСВС анти-SARS-CoV-2-антитела индуцируют провоспалительный фенотип иммунного ответа за счет механизмов антителозависимого усиления [60, 62, 99–104].

Примерно у половины детей с МСВС имеется сопутствующая патология: избыточная масса тела/ожирение (у 1/4 больных); аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, пищевая или лекарственная аллергия, поллиноз) — у 1/6 детей; реже встречается эндокринная патология (СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит); врожденные пороки развития.

Патоморфологическая картина при МСВС характеризуется развитием тромбовоспаления, генерализованной микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного вирусного васкулита и коагулопатии с вторичным поражением кожи, внутренних органов, центральной нервной системы (ЦНС), гемофагоцитозом. Основными органами-мишенями являются легкие (признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения), сердце (признаки миокардита), почки («шоковые» почки), головной мозг (отек, васкулит). Поражения сосудов протекают в виде полиангиита, преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. Морфологическим выражением МСВС являются многочисленные воспалительные инфильтраты (преимущественно лимфо-моноцитарно-макрофагальные, в меньшей

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

степени гранулоцитарные) в различных органах [60, 62, 99–104].

Основные клинические проявления МСВС у детей: *персистирующая лихорадка* (обычно фебрильная), которая характеризуется рефрактерностью к антибактериальной терапии и может сохраняться в течение 1–2 недель после начала заболевания или иметь волнообразный характер, возобновляясь после «светлого» промежутка; *системное воспаление* с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем; *дерматологические симптомы* (полиморфная сыпь, чаще пятнистая, пятнисто-папулезная); возможно *развитие поражения глаз* (конъюнктивит, склерит); *лимфаденопатия; отечность ладоней и стоп* (как проявление кардиоваскулярных осложнений, сближающих фенотип МСВС с болезнью Кавасаки (БК) (чаще неполной формы). Чем младше ребенок, тем чаще проявления МСВС у него соответствуют БК. У 79,3% пациентов с МСВС обнаруживались *сердечно-сосудистые проявления:* боль в области сердца, за грудиной, иррадиирущая в спину, левое плечо, шею; тахикардия; гипотензия; часто развивается циркуляторный шок, поражение миокарда и коронарных артерий с формированием их дилатации или аневризмы (6–24%); возможно обнаружение аномалий движения стенок сосудов, обратимой ишемии и даже инфаркта миокарда, а также коронарного васкулита и бивентрикулярной дисфункции [105, 106]. При этом кардиоваскулярные осложнения могут развиваться как в начале заболевания, так и на фоне нарастания цитокинового шторма. Острое повреждение миокарда сопровождалось повышением тропонина, NT-proBNP или BNP и характеризовалось изменениями на ЭхоКГ в виде снижения фракции выброса, коронарита, эктазии, аневризмы коронарных артерий, перикардиального выпота. *Поражение легких у детей с МСВС* проявлялось в виде кашля, одышки, усиливающихся в горизонтальном положении; десатурации; плеврального выпота. При этом респираторные симптомы при МСВС чаще всего являются следствием недостаточности кровообращения, шока, а не истинного поражения легочной ткани, вызванного SARS-CoV-2. У большинства пациентов с МСВС результаты рентгенографии органов грудной клетки в норме, иногда могут определяться небольшой плевральный выпот, признаки разрешающейся или перенесенной пневмонии. *Гастроинтестинальные симптомы* могут быть одним из основных проявлений МСВС у детей и включают боль в животе, рвоту, тошноту, диарею, одинофагию (боль за грудиной при глотании), в ряде случаев симптомы могут симулировать острый аппендицит, что требует лапароскопии. Возможно развитие серозного перитонита. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ) брюшной полости могут определяться скопление свободной жидкости, асцит, а также воспаление кишки и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную лимфаденопатию и перихолецистический отек, по данным колоноскопии — колит. В биохимическом анализе крови определяется повышение АЛТ, АСТ. *Поражение печени* развивается у подавляющего большинства пациентов с гемофагоцитарным синдромом (ГФС), варьируя от бессимптомного течения с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови до развития острого поражения печени, печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома, спонтанного возникновения веноокклюзионной болезни. Возможно развитие серозного перитонита. У ряда пациентов могут отмечаться возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания, возбуждение; развитие цереброваскулита, ишемического/геморрагического инсульта [60, 62, 99–104]. У детей до 5 лет чаще, по сравнению с другими возрастными группами, регистрируются кожные и кожно-слизистые симптомы, в то время как у подростков МСВС чаще манифестировал в виде миокардита или неврологических симптомов.

Определение случая МСВС включает шесть критериев:

1) тяжесть состояния пациента, требующая госпитализации;
2) лихорадка (температура тела >38,0 °C) не менее 24 ч;
3) повышение уровня маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, ПКТ, D-димер);
4) мультисистемное воспаление (с участием не менее двух систем/органов);
5) возраст менее 18 лет;
6) лабораторно подтвержденная инфекция COVID-19.

Прогрессирование МСВС у детей с тяжелым течением COVID-19 может привести к развитию синдрома активации макрофагов — *вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз* (ГФС), который представляет собой вариант вирус-индуцированного цитокинового шторма, проявляющегося массированной, неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GCSF и др.) и

нарастанием маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин и др.). Неконтролируемое течение МСВС у детей может осложниться шоком, сепсисом, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), привести к полиорганной недостаточности и гибели пациента. У детей, перенесших МСВС, отмечается повышенная частота проявлений со *стороны ЛОР-органов*, таких как дисфония, дисфагия и аносмия/гипосмия, сохраняющихся более 6 недель и требующих проведения оториноларингологического скрининга. *Прогноз при МСВС* остается до конца не определенным, частота летальных исходов в разных странах составляет от 0,4 до 1,7%.

ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Сепсис. Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и с не менее чем одним из проявлений органных дисфункций: нарушенное сознание, гипоксемия, повышение сывороточного лактата, вариабельный пульс. *Септический шок*. Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии. *ОРДС* — быстрое развитие тяжелой дыхательной недостаточности («шоковое легкое» или диффузное альвеолярное повреждение). У детей, выживших после ковидной пневмонии, может развиться долгосрочное осложнение в виде *фиброзирующего интерстициального заболевания легких*. Довольно распространенным осложнением COVID-19 является *острое почечное повреждение,* которое развивалось в течение 7–14 дней после госпитализации пациента. Типичными для COVID-19 являются *инфекционные нозокомиальные и тромбоэмболические осложнения,* а также полиорганная дисфункция (СПОН), развившиеся в результате этих осложнений [60, 62, 99–104].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. COVID-19 confirmed cases and deaths the United Nations Children's Fund (UNICEF). Available at: https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/ (accessed: June 28, 2022).
2. Chiodo F., Bruijns S.C.M., Rodriguez E., Li R.J.E., Molinaro A., Silipo A., Di Lorenzo F. et al. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. BioRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.05.13.092478.
3. Children and COVID-19: state-level data report. American Academy of pediatrics. Available at: https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/ (accessed: June 24, 2022).
4. COVID data tracker/demographics. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home. (accessed: June 28, 2022).
5. COVID-19 dashboard by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Johns Hopkins University, center for systems science and engineering. 2022. Available at: https://coronavirus.jhu.edu/map.html (accessed: June 28, 2022).
6. Clarke K.E.N., Jones J.M., Deng Y., Elise Nycz, Adam Lee, Ronaldo Iachan et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies — United States, september 2021-february 2022. Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(17):606–608. DOI: 10.15585/mmwr.mm7117e3.
7. Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA. 2020;323(18):1848–1849. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
8. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell

engagement stem cell rev. Rep., Stem Cell Rev Rep. 2020;16(3):434–440. DOI: 10.1007/s12015-020-09976-7.
9. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2018; 4:22–30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30.
Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Belova O.A., Salmina A.B. Polyfunctionality of CD147 and new possibilities for diagnostics and therapy. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2018; 4:22–30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30.
10. Waghmare A., Hijano D.R. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children. Clin Chest Med. 2022;44(2):359–371. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.014.
11. Steenblock Ch., Toepfner N., Beuschlein F., Perakakis N., Anjana R.M., Mohan V. et al. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(4):101761. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101761.
12. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C., Pinheiro S.V.B., Silva D.A., Silva A.L. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. Reprod Sci. 2009;16(3):247–56. DOI: 10.1177/1933719108327593.
13. Cui P., Chen Z., Wang T., Dai J., Zhang J., Ding T. et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028225.
14. Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian M. Mbano, Vincent N. Miao, Constantine N. Tzouanas et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon- Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. Cell. 2020;28,181(5):1016–1035. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
15. Scorzolini L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastri E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;16:ciaa445. DOI: 10.1093/cid/ciaa445.
16. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154:23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089.
17. Soll D., Beer F., Spranger L., Linna Li, Spranger J., Mai K. Effects of weight loss on adipose and muscular neuropilin 1 mRNA expression in obesity: potential implication in SARS-CoV-2 infections? Obes Facts. 2022;15(1):90–98. DOI: 10.1159/000520419.
18. Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Борзакова С.Н., Юдина А.Е., Миронова А.К., Винокуров А.В. Особенности клинических проявлений и терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей раннего возраста в период распространения варианта «Омикрон». Практика педиатра. 2022;2:60–64.
Osmanov I.M., Mazankova L.N., Borzakova S.N., Yudina A.E., Mironova A.K., Vinokurov A.V. Features of clinical manifestations and therapy of a new coronavirus infection (COVID-19) in young children during the spread of the Omicron variant. Praktika pediatra. 2022;2:60–64.
19. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версии 1-18 (2020–2023).
Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, Versions 1-18 (2020–2023).
20. Османов И.М., Алексеева Е.И., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н. и др.; А.И. Хрипун, ред. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2021.
Osmanov I.M., Alekseeva E.I., Mazankova L.N., Zakharova I.N. et al.; A.I. Khripun, ed. Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Moscow: NIIOZMM DZM; 2021.
21. Xu Z., Shi L., Wang Y., Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med. 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
22. Xiao H.-H., Wang X., Xu Y., Wang C. Research advances in cardiovascular system damage caused by SARS-CoV-2 in children. 2020;22(4):299–304. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003086.
23. Morand J., Arnaud C., Pepin J.-L., Godin-Ribuot D. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Sci Rep. 2018;8(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-018-21064-y.
24. Kimura H., Francisco D., Conway M., Martinez F.D., Vercelli D., Polverino F. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):80–88.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
25. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O’Connor G.T., Wood R.A.et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARSCoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):203–206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
26. Spoulou V., Noni M., Koukou D., Kossyvakis A., Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and

young infants. Eur J Pediatr. 2021:1–5. DOI: 10.1007/s00431-021-04042-x.
27. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020;174(7):722–5. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
28. Sobolewska-Pilarczyk M., Pokorska-Śpiewak M., Stachowiak A., Marczyńska M., Talarek E., Ołdakowska A. et al. COVID-19 infections in infants. Sci Rep. 2022;12(1):7765. DOI: 10.1038/s41598-022-11068-0.
29. Burkert F.R., Niederreiter L., Dichtl W., Mayr A., Virgolini I., Andrea Klauser et al. Case report of a COVID-19-associated myocardial infarction with no obstructive coronary arteries: the mystery of the phantom embolus or local endothelitis. Eur Heart J Case Rep. 2021;5(2):ytaa521. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa521.
30. Norderfeldt J., Liliequist A., Eksborg S., Frostell C., Eriksson M.J., Adding C. et al. Severe Covid-19 and acute pulmonary hypertension: 24-month follow-up regarding mortality and relationship to initial echocardiographic findings and biomarkers. Acta Anaesthesiol. Scand. 2022:1–7. DOI: 10.1111/aas.14168.
31. Verma A., Ramayya T., Upadhyaya A., Valenta I., Lyons M., Marschall J. et al. Post COVID-19 syndrome with impairment of flow-mediated epicardial vasodilation and flow reserve. Eur J Clin Invest. 2022;52(12):e13871.
32. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
33. Levy J.H., Iba T., Connors J.M. Vascular injury in acute infections and COVID-19: everything old is new again. Trends Cardiovasc Med. 2021;31(1):6–7.
34. Wang Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decadelong structural studies of SARS[J]. J Virol, 2020. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
35. Li B, Yang J, Zhao F, Wang X, Liu L, Bi Z et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109:531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
36. Sanna G., Serrau G., Bassareo P.P., Neroni P., Fanos V., Marcialis M.A. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. Eur J Pediatr. 2020;179(7):1079–1087. DOI: 10.1007/s00431-020-03699-0.
37. Lakkireddy D.R., Chung M.K., Gopinathannair R., Patton K.K., Gluckman T.J., Turagam M. et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Heart Rhythm. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.028.
38. Lara D., Young T., Del Toro K., Chan V., Ianiro C., Hunt K. et al. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 infection. Pediatrics. 2020;146(2):e20201509. DOI: 10.1542/peds.2020-1509.
39. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д. 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. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.
Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D. et al. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. Pediatricheskaya farmakologiya. 2020;17(3):187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.
40. Евсеева Г.П., Телепнева Р.С, Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И. и др. COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021;80:100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114.
Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I. and others. COVID-19 in the pediatric population. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2021;80:100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114.
41. An P., Chen H., Jiang X., Su J., Xiao Y., Ding Y. et al. Clinical Features of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Presented Gastrointestinal Symptoms But Without Fever Onset. SSRN Electron J. 2020;43(0):E013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0013.
42. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:1409–1411. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.020.
43. Cheung K.S., Hung I.FN., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020;159:81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
44. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

45. Abbasi A.F., Marinkovic A., Prakash S., Sanyaolu A., Smith S. COVID-19 and the Human Gut Microbiome: An Under-Recognized Association. Chonnam Med J. 2022;58(3):96–101. DOI: 10.4068/cmj.2022.58.3.96.
46. Ye Q., Wang B., Zhang T., Xu J., Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020;319(2):G245–G252. DOI: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
47. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020;69:1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
48. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:843–851. DOI: 10.1111/apt.15731.
49. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. Am J Gastroenterol. 2020;115:766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
50. Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S. et al.SARS-CoV-2 Gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: implications for detection and transmission of COVID-19 disease. Am J Gastroenterol. 2020;115:942–946. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000667.
51. Ling Y., Xu S.-B., Lin Y.-X., Tian D., Zhu Z.-Q., Dai F.-H. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1039–1043. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.
52. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., L. Lv et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. Clin Infect Dis. 2020;71(10):2669–2678. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.
53. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158:1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
54. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020;26:502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
55. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K.., Wu G. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
56. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal Samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020;159(1):81–95. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
57. Li J., Yan Y., Fu Y., Chen Z., Yang Y., Li Y. et al. ACE2 mediates tryptophan alleviation on diarrhea by repairing intestine barrier involved mTOR pathway. Cell Mol Biol Lett. 2024;29(1):90. DOI: 10.1186/s11658-024-00603-8.
58. Ye Q., Wang B., Zhang T., Xu J., Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020;319(2):G245–G252. DOI: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
59. Craddock V., Mahajan A., Spikes L., Krishnamachary B., Ram A.K., Kumar A. et al. Persistent circulation of soluble and extracellular vesicle-linked Spike protein in individuals with postacute sequelae of COVID-19. J Med Virol. 2023;95:e28568. DOI: 10.1002/jmv.28568
60. Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. Endocrinology 2020;161(9):bqaa108. DOI: 10.1210/endocr/bqaa108.
61. Mao Y., Xu B., Guan W., Xu D., Li F., Ren R. et al. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;11:593179. DOI: 10.3389/fendo.2020.593179.
62. Kanczkowski W., Evert K., Stadtmüller M., Haberecker M., Laks L., Chen M.L.-S. et al. COVID-19 targets human adrenal glands. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(1):13–16. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00291-6.
63. Paul T., Ledderose S., Bartsch H., Sun N., Soliman S., Märkl B. et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19. Nat Commun. 2022;13:1589. DOI: 10.1038/s41467-022-29145-3.
64. Fitzek A., Gerling M., Püschel K., Saeger W. Post-mortem histopathology of pituitary and adrenals of COVID-19 patients. Leg Med (Tokyo). 2022:57:102045. DOI: 10.1016/j.legalmed.2022.102045.
65. Taneera J., El-Huneidi W., Hamad M., Mohammed A.K., Elaraby E., Hachim M.Y. Expression profile of SARS-CoV-2 host receptors in human pancreatic islets revealed upregulation of ACE2 in diabetic donors. Biology. 2020;9:215. DOI: 10.3390/biology9080215.
66. Steenblock C., Toepfner N., Beuschlein F., Perakakis N., Anjana R.M., Mohan V. et al. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(4):101761. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101761.
67. Basolo A., Poma A. M., Bonuccelli D., Proietti A., Macerola E., Ugolini C. et al. Adipose tissue in COVID-19:

detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response. J Endocrinol Invest. 2022;45:1021–1029. DOI: 10.1007/s40618-022-01742-5.
68. Saccon T.D., Mousovich-Neto F., Ludwig R.G., Carregari V.C., Dos Anjos Souza A.B., Dos Passos A.S.C. et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. Nat Commun. 2022;13:5722. DOI: 10.1038/s41467-022-33218-8.
69. Bechmann N., Maccio U., Kotb R., Al Dweik R., Cherfane M., Moch H. et al. COVID-19 infections in gonads: consequences on fertility? Horm Metab Res. 2022;54:549–555. DOI: 10.1055/a-1891-6621.
70. Ma X., Guan C., Chen R., Wang Y., Feng S., Wang R. et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2021;18(2):487–489. DOI: 10.1038/s41423-020-00604-5Cell.
71. Koehler V.F., Knösel T., Hasmann S.E., Scherer C., Hellmuth J.C., Muenchhoff M. et al. Thyroidal ACE2 protein expression and thyroid function tests in patients with COVID-19: results from a retrospective case series and a prospective cohort study. Thyroid. 2023;33(2):177–185 DOI: 10.1089/thy.2022.0229.
72. Farajzadeh S., Khalili M., Dehghani S., Babaie S., Fattah M., Abtahi-Naeini B. Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: A scoping review Dermatol Ther. 2021;34(6):e15157. DOI: 10.1111/dth.15157.
73. Rossetti C.L., Cazarin J., Hecht F., de Lima Beltrão F.E., Ferreira A.C.F., Fortunato R.S. et al. COVID-19 and thyroid function: what do we know so far? Front Endocrinol. 2022;1041676:13. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041676.
74. Wang L., Wang Z., Huang R., Li W., Zheng D. SARS-CoV-2 may play a direct role in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19: A CARE-compliant case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2024;103(5):e37192. DOI: 10.1097/MD.0000000000037192.
75. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., Young C.C., Newhams M.M., Maamari M. et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol. 2021;78:536–547. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
76. McLendon L.A., Rao C.K., Da Hora C.C., Islamovic F., Galan F.N. Post-COVID-19 acute disseminated encephalomyelitis in a 17-month-old. Pediatrics 2021;147(6):e2020049678. DOI: 10.1542/peds.2020-049678.
77. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Попова Р.В., Мешкова Н.А. Экзантемы при COVID-19 у детей: нужна ли дополнительная терапия? Медицинский алфавит. 2020;34:32–35. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-32-35.
Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyaev P.V., Garbuzov A.A., Popova R.V., Meshkova N.A. Exanthems in COVID-19 in children: is additional therapy needed? Meditsinskiy alfavit. 2020;34:32–35. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-32-35.
78. Alotaibi H.M., Alharthi S.A., Alhammad G. Jacquet erosive diaper dermatitis in a child with COVID-19. SAGE Open Med Case Rep. 2023:11:2050313X231173792. DOI: 10.1177/2050313X231173792.
79. Martora F., Villani A., Fabbrocini G., Battista T. COVID-19 and cutaneous manifestations: A review of the published literature. J Cosmet Dermatol. 2023;22(1):4–10. DOI: 10.1111/jocd.15477.
80. Visconti A., Bataille V., Rossi N., Kluk J., Murphy R., Puig S. et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. Br J Dermatol. 2021;184(5):880–887. DOI: 10.1111/bjd.19807.
81. Zhao Q., Fang X., Pang Z., Zhang B., Liu H., Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2505–2510. DOI: 10.1111/jdv.16778.
82. Gisondi P., Di Leo S., Bellinato F., Cazzaniga S., Piaserico S., Naldi L. Time of onset of selected skin lesions associated with COVID-19: a systematic review. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11(3):695–705. DOI: 10.1007/s13555-021-00526-8.
83. Romita P., Maronese C.A., De Marco A., Balestri R., Belloni Fortina A., Brazzelli V. et al. COVID 19-associated chilblain-like acral lesions among children and adolescents: an Italian retrospective, multicenter study. Ital J Dermatol Venereol 2023;158:117-23. DOI: 10.23736/S2784-8671.23.07539-4.
84. Böncüoğlu E., Kıymet E., Şahinkaya Ş., Cem E., Çelebi M.Y., Düzgö M. et al. Mucocutaneous findings of multisystem inflammatory syndrome in children: a single-center experience. J Trop Pediatr. 2021;67(3):fmab070. DOI: 10.1093/tropej/fmab070.
85. Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020;183:71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
86. Özen T., Kahraman F.C., Öcal S., Ovalı H.F. Skin, mucosa and nail findings in hospitalized pediatric patients with Coronavirus disease-2019 (COVID-19). An Bras Dermatol. 2023;98(2):208–215. DOI: 10.1016/j.abd.2022.03.006.
87. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021;25(1):16–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Rudikova E.V. Skin lesions in children with the new coronavirus infection COVID 19. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2021;25(1):16–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.

88. Ciechanowicz P., Dopytalska K., Szczerba M., Szymańska E., Walecka I. Dermatological manifestations of the Coronavirus disease 2019 in children: a systemic review. Postepy Dermatol Alergol. 2022;39(3):491–508. DOI: 10.5114/ada.2020.99294.
89. Huynh T., Sanchez-Flores X., Yau J., Huang J.T. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. Am J Clin Dermatol. 2022;23(3):277–286. DOI: 10.1007/s40257-022-00675-2.
90. Bassetti M., Massone C., Vena A., Dettori S., Conforti C., Giacobbe D.R. et al. Skin manifestations in patients with coronavirus disease 2019. Curr Opin Infect Dis. 2022;35(2):88–94. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000816.
91. Do M.H., Stewart C.R., Harp J. Cutaneous manifestations of COVID-19 in the inpatient setting. Dermatol Clin. 2021;39(4):521–532. DOI: 10.1016/j.det.2021.05.011.
92. Farajzadeh S., Khalili M., Dehghani S., Babaie S., Fattah M., Abtahi-Naeini B. Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: a scoping review. Dermatol Ther. 2021;34(6):e15157. DOI: 10.1111/dth.15157.
93. Rongioletti F., Ferreli C., Sena P., Caputo V., Atzori L. Clinicopathologic correlations of COVID-19-related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns. Clin Dermatol. 2021;39(1):149–162. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.12.004.
94. Carrascosa J.M., Morillas V., Bielsa I., Munera-Campos M. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) Actas Dermosifiliogr. 2020;111(9):734–742. DOI: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
95. Sodeifian F., Mushtaq S., Rezaei N. Cutaneous manifestation of COVID-19: What have we learned an year into the pandemic? Actas Dermosifiliogr. 2022;113(2):157–165. DOI: 10.1016/j.ad.2022.01.023.
96. Torrelo A., Andina D., Santonja C., Noguera-Morel L., Bascuas-Arribas M., Gaitero-Tristán J. et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. Pediatr Dermatol. 2020;37(3):442–446. DOI: 10.1111/pde.14246.
97. Trayes K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. Am Fam Physician. 2019;100:82–88.
98. Gargiulo L., Pavia G., Facheris P., Valenti M., Sacrini F., Narcisi F.A., et al. A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. Dermatol Ther. 2020;33(4):e13779. DOI: 10.1111/dth.13779.
99. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Часть 9. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19. Методические рекомендации. 2023.
Osobennosti techeniya Long-COVID infektsii. Terapevticheskiye i reabilitatsionnyye meropriyatiya. Chast' 9. Detskiy mul'tisistemnyy vospalitel'nyy sindrom, assotsiirovannyy s COVID-19. Metodicheskiye rekomendatsii. 2023.
100. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. New Engl J Med. 2020;383:334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
101. Dinah V. Parums editorial: COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Med Sci Monit. 2021:27:e933369. DOI: 10.12659/MSM.933369.
102. Caro-Domínguez P., Navallas M., Riaza-Martin L., Mahani M.G., Charcape C.F.U., Valverde I. et al. Imaging findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. Pediatr Radiol. 2021;51(9):1608–1620. DOI: 10.1007/s00247-021-05065-0.
103. Горбунов С.Г., Одинаева Н.Д., Бицуева А.В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. Учеб.-метод. пособие. М.; 2022.
Gorbunov S.G., Odinaeva N.D., Bitsueva A.V. New coronavirus infection COVID-19 in children: features of the clinical course and therapy tactics. Textbook. Moscow:2022.
104. Петров О.И., Павелкина В.Ф., Ширманкина М.В., Маркосьян Н.С., Игнатьев В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Современные проблемы науки. 2022;3:114.
Petrov O.I., Pavelkina V.F., Shirmankina M.V., Markosyan N.S., Ignatiev V.N. Clinical and epidemiological features of the new coronavirus infection COVID-19 in children. Modern problems of science. 2022;3:114.
105. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K., Mathur S.K., Simpson J.M., Pascall E. et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(8):896–903. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa212.
106. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020;369:m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094.

УДК 616.329-053.2-001.37-089.844-06
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.46.51.003

ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

© Юлия Васильевна Кузнецова, Алексей Владимирович Мешков, Мария Леонидовна Захарова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Юлия Васильевна Кузнецова — к.м.н., доцент кафедры общей медицинской практики. E-mail: u-piter@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3871-0457 SPIN: 2836-1414

Для цитирования:
Кузнецова Ю.В., Мешков А.В., Захарова М.Л. Химические ожоги верхних отделов пищеварительного тракта у детей (лекция для врачей). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):39–54. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.46.51.003

Поступила: 27.12.2024 **Одобрена: 15.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. В лекции представлена информация об этиологии и патогенезе химических ожогов пищевода и верхних дыхательных путей у детей. Особо отмечена группа ожогов пищевода, вызванная проглатыванием батареек. Представлены классификации по глубине поражения органа, клинической протяженности и течению, иллюстрированные фотографиями, полученными в ходе фиброгастродуоденоскопии. В работе подробно описаны различные варианты течения ожогов пищевода и вариабельность жалоб в зависимости от стадии поражения. Определение степени ожога основывается на объективных, лабораторных данных, а также современных способах эндоскопической диагностики. Описана роль рентгеновских методов исследования при ожогах пищевода. На основе представлений о патогенезе предложены наиболее эффективные способы оказания первой помощи. Освещены вопросы консервативного лечения, определены показания для выполнения экстренного хирургического вмешательства. Методики бужирования и баллонной дилатации пищевода как основные методы лечения рубцовых стриктур последовательно изложены и иллюстрированы фотографиями из собственного архива. Отмечены аспекты, препятствующие стентированию пищевода в детском возрасте. Лекция сопровождается описанием клинического случая ожога пищевода и верхних дыхательных путей у ребенка кристаллами перманганата калия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *ожоги пищевода, дети, бужирование пищевода, питание при ожогах пищевода, баллонная дилатация*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.46.51.003

CHEMICAL BURNS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN (LECTURE FOR DOCTORS)

© Yuliya V. Kuznetsova, Alexei V. Meshkov, Maria L. Zakharova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Yuliya V. Kuznetsova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Medical Practice.
E-mail: u-piter@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3871-0457 SPIN: 2836-1414

For citation:
Kuznetsova YuV, Meshkov AV, Zakharova ML. Chemical burns of the upper gastrointestinal tract in children (lecture for doctors). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):39–54. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.46.51.003

Received: 27.12.2024 **Revised: 15.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. The lecture presents information on the etiology and pathogenesis of chemical burns of the esophagus and upper respiratory tract in children. Particular attention is paid to the group of esophageal burns caused by swallowing batteries. Classifications by the depth of organ damage, clinical extent and course are presented, illustrated with photographs obtained during fibrogastroduodenoscopy. The work describes in detail various variants of the course of esophageal burns and the variability of complaints depending on the stage of damage. Diagnostic capabilities for determining the degree of burn are based on objective, laboratory data, as well as on modern methods of endoscopic diagnostics. The role of X-ray examination methods in esophageal burns is described. Based on modern concepts, the most effective methods of first aid are proposed. Issues of conservative treatment are covered, indications for emergency surgery are determined. Methods of bougienage and balloon dilation of the esophagus as the main methods of treating cicatricial strictures are consistently presented and illustrated with photographs from the author's archive. The aspects preventing esophageal stenting in childhood are noted. The lecture is accompanied by a description of a clinical case of a burn of the esophagus and upper respiratory tract in a child with potassium permanganate crystals.

KEYWORDS: *esophageal burns, children, esophageal bougienage, nutrition for burns of the esophagus, balloon dilatation*

ВВЕДЕНИЕ

Химический ожог пищевода — местное повреждение стенки пищевода вследствие случайного или преднамеренного приема через рот химического вещества прижигающего действия. В случаях попадания значительного количества вещества возникает общее токсическое действие на организм. Химические ожоги занимают первое место среди заболеваний пищевода в детском возрасте. Максимальное количество отравлений приходится на возраст от 1 года до 3 лет и происходит за счет случайного приема жидкостей через рот и недосмотра родителей [1]. В подростковом возрасте растет число ожогов пищевода у девушек из-за суицидальных попыток, у молодых людей — из-за приема спиртного суррогата [2].

На настоящий момент актуальная информация по всем аспектам диагностики и лечения химических ожогов пищевода у детей представлена в виде клинических рекомендаций «Химический ожог пищевода у детей. Клинические рекомендации от 30 апреля 2024 года» [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время спектр агрессивных химических веществ, применяемых в домашних условиях, достаточно широк. Наиболее частой причиной ожога является уксус, на втором месте — чистящие средства. Зачастую средства бытовой химии имеют многокомпонентный состав. По механизму действия их можно разделить на окислители, обезвоживатели, коррозивы, солеобразующие и вещества нарывного действия [4]. Наиболее агрессивное действие оказывают обезвоживатели и коррозивы, к которым относятся средства для устранения засоров в канализационных трубах и средства для чистки духовых плит.

Принято разделять едкие вещества на кислоты и щелочи. Ткань слизистой оболочки пищевода более устойчива к повреждающему воздействию кислот, чем щелочей. В результате соприкосновения кислоты со стенкой пищевода происходит денатурация белка с последующим формированием коагуляционного некроза в виде струпа. Именно его плотная структура предотвращает дальнейшее проникновение токсиканта в глубжележащие слои пищевода. Действие щелочей заключается в возникновении колликвационного некроза. Формирование мягкого и рыхлого струпа способствует более глубокому поражению стенки пищевода, вплоть до перфорации.

Ожоги перманганатом калия встречаются у детей достаточно часто. Вещество является сильным окислителем и вызывает местное прижигающее действие не только верхних отделов пищеварительного, но и дыхательного тракта.

Отдельную группу представляют собой ожоги пищевода при заглатывании батареек, используемых в игрушках. Когда батарейка попадает в организм, кроме прямого давления на стенки пищевода (что вызывает ишемию слизистой оболочки и контактные пролежни в месте нахождения батарейки), происходит три реакции: химическая, термическая и электрическая. Вначале окисляется корпус батарейки, выделяется термическая энергия и возникает электрический ожог, что может привести к «прожиганию пищевода». После повреждения корпуса электролит попадает на стенку пищевода и оказывает дополнительное коррозивное [5] и общее токсическое воздействие на организм.

Общетоксическое действие кислот возникает при разрушении клеток стенки пищевода и сосудов с последующим всасыванием вещества в кровь, метаболическим ацидозом, гемолизом эритроцитов. В последующем развивается острая почечно-печеночная недостаточность вследствие гемоглобинурического нефроза и токсического гепатита. Резорбтивное действие щелочей менее выражено, при массивном попадании ОН-ионов в кровь развивается алкалоз.

Возможно появление симптомов гиповолемического шока у ребенка из-за патологических потерь жидкости с раневой поверхности и депонирования жидкости в интерстициальном пространстве (отек). Возникает синдром малого выброса, расстройство капиллярного кровотока, микротромбообразование. Чем младше пациент, тем больше выраженность симптомов гиповолемии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По глубине поражения пищевода выделяют четыре степени химического ожога [6]:

- I степень ожога характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки полости рта, глотки (рис. 1) и начальных отделов пищевода (рис. 2). Встречается в случаях попадания малого количества химического вещества или его низкой концентрации и непродолжительного времени воздействия.
- II степень ожога в соответствии с клиническими рекомендациями «Химический ожог пищевода у детей» [3] характеризуется разрушением

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)



Рис. 1. Ожог ротоглотки I степени

Fig. 1. Burn of the oropharynx I degree



Рис. 2. Ожог пищевода I степени

Fig. 2. Esophagus burn I degree

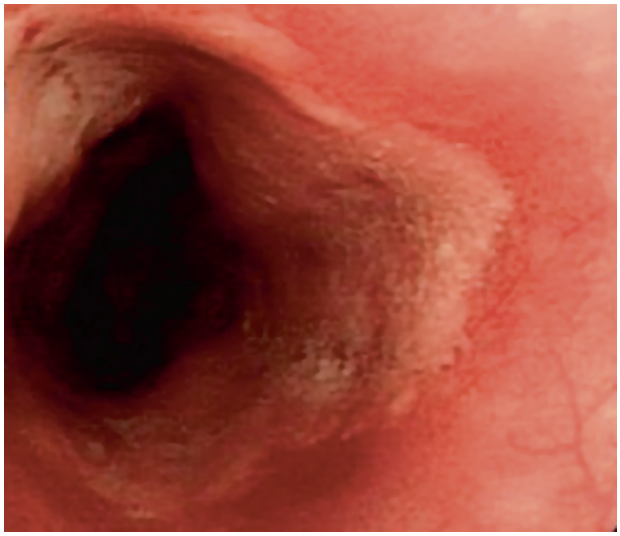


Рис. 3. Ожог пищевода II степени

Fig. 3. Esophagus burn II degree

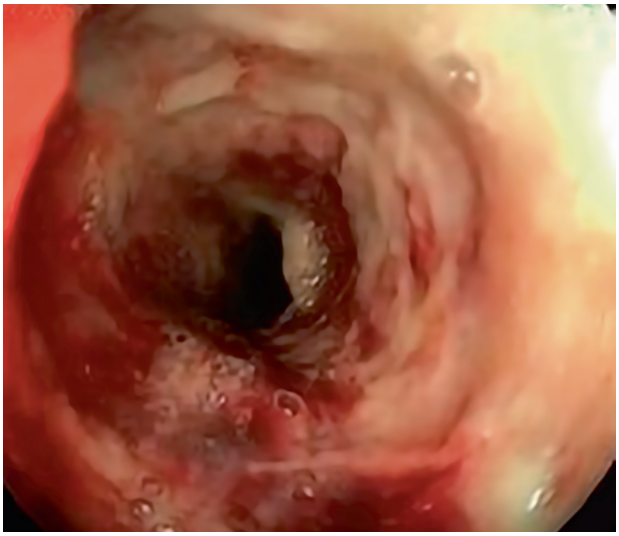


Рис. 4. Ожог пищевода III степени

Fig. 4. Esophagus burn III degree

слизистой оболочки пищевода в виде эрозий, не выходящих за пределы собственной мышечной пластинки слизистой оболочки (рис. 3). Другие исследователи подразделяют эту степень ожога на IIа (поражение только слизистой оболочки) и IIб (поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя) с учетом того, что при гибели подслизистого слоя исходом является образование рубцовой ткани [7].

- III степень ожога проявляется язвенным поражением слизистой оболочки и подслизистого слоя в виде некроза слизистой оболочки, подслизистого слоя и частично мышечной оболочки (рис. 4). Около 1/3 наблюдений ожогов III степени сопровождается поражением желудка. Следует отметить, что стенка желудка более устойчива к кислоте из-за ее строения, а при отравлении щелочью часть ее нейтрализуется кислым содержимым желудка.
- IV степень ожога у детей представляет поражение всех слоев стенки пищевода. Употребление кислот и щелочей, достаточное для поражения

IV степени, является редким у детей. Проглатывание дисковых батареек или фиксация кристаллов перманганата калия, напротив, является более частой причиной некроза всей стенки пищевода на ограниченном участке с образованием пищеводно-медиастинального или пищеводно-респираторного свища.

По клиническому течению химических ожогов пищевода выделяют следующие стадии:

- острая (токсикогенная) стадия;
- стадия отторжения некротических тканей;
- стадия формирования послеожоговых рубцовых изменений;
- отдаленные сроки после ожога пищевода.

По протяженности повреждения пищевода выделяют:

- ограниченный ожог (до 3 см) — чаще всего повреждается пищевод в местах его физиологических сужений;
- протяженный ожог — поражение пищевода на протяжении более 3 см;
- тотальный ожог — поражение всего пищевода.

ЖАЛОБЫ

1. В первой стадии после непосредственного контакта с прижигающим веществом возникает беспокойство ребенка, гиперсаливация, боль во рту, в горле, за грудиной и в верхней части живота. При попадании химиката на кожу появляется гиперемия вокруг ротовой полости, на языке, щеках, нёбе, возможно появление язв белесоватого цвета. Нередко на коже передней поверхности грудной клетки ребенка можно увидеть следы ожога от средства. При употреблении кристаллов перманганата калия часто встречаются следы на кистях. Рвота может быть однократной при I степени ожога и многократной с кровотечением при более выраженном действии раздражающего вещества. Из-за отека возникает дисфагия. При вдыхании коррозивного вещества может возникнуть ларингоспазм, дисфония/афония [8]. При попадании едкого вещества в ротоглотку, на надгортанник может возникнуть отек слизистой оболочки, что характеризуется появлением симптомов дыхательной недостаточности. Отмечаются также и общие симптомы — гипертермия, слабость, вялость.

При значительном количестве химического агента возникают симптомы токсического действия — одышка, бледность, холодный пот, нитевидный пульс, гипотония. Появляются симптомы, характеризующие нефропатию (изменение цвета мочи от слабо-розового до насыщенного вишневого цвета). При коагулопатии по типу гиперкоагуляции клинические признаки слабо выражены и характеризуются ишемией тканей на фоне внутрисосудистого тромбообразования. Гепатотоксическое действие выпитого вещества проявляется в виде значительной слабости, тошноты, рвоты, желтушности кожных покровов.

При попадании кристаллов перманганата калия и дисковых батареек среди жалоб на первое место выходят гиперсаливация, дисфагия, беспокойство ребенка, отказ от еды и питья. Поскольку болевой синдром менее выражен, обращение за медицинской помощью может быть поздним, что определяет худший прогноз. Попадание кристаллов перманганата следует заподозрить при наличии характерного розово-фиолетового окрашивания слизистых оболочек ротовой полости.

2. В стадию отторжения некротических тканей ожоги на лице и грудной клетке покрываются корочками и заживают. Однако массивное отторжение нежизнеспособных участков стенки пищевода может приводить к профузному пищеводному кровотечению, опасность которого сохраняется в течение 2–3 недель [9]. Болезненность при глотании постепенно уменьшается. Через несколько дней после ожога (на 4–6-е сутки) наступает период, когда у ребенка нормализуется температура тела, проходит боль, исчезает гиперсаливация, уменьшается отек слизистых оболочек ротоглотки и пищевода, и ребенок начинает принимать протертую, а в некоторых случаях даже обычную пищу. При ожогах III степени такое улучшение носит временный характер, когда процесс переходит в III стадию.

Общая клиническая картина на данной стадии характеризуется возникновением асфиксии при ожогах рта и дыхательных путей в ранние сроки и бронхита, пневмонии в поздние сроки, нарушений нервной системы на фоне интоксикации.

3. Стадия формирования рубцовых изменений в пищеводе характеризуется постепенным нарастанием дисфагии. Появление первых симптомов начинается уже на 3-й неделе послеожогового периода. Дисфагия дебютирует с нарушения глотания твердой пищи, когда ребенок может длительно ее пережевывать, обильно запивать водой, иногда скрывая данный факт. Постепенно нарушение глотания возникает при употреблении пюреобразной, а затем и жидкой пищи. Возможна полная непроходимость пищевода, когда невозможно даже прохождение слюны. При этом возникает пищеводная рвота, важным диагностическим признаком

которой является отсутствие кислого запаха. Зачастую пациенты или родители могут самостоятельно вызывать рвоту. У пациента постепенно развивается белково-энергетическая недостаточность. При нарушении прохождения жидкости – дегидратация и электролитные нарушения [10].

ДИАГНОСТИКА

При объективном обследовании необходимо осматривать переднюю поверхность грудной клетки, подбородок, уголки губ на предмет ожогов. При осмотре ротовой полости могут визуализироваться изменения слизистой оболочки в виде отека, гиперемии, иногда некрозов. При этом отсутствие ожогов в ротовой полости не исключает поражение пищевода. Следует обращать внимание на цвет слизистой оболочки ротовой полости (при подозрении на ожог кристаллами перманганата калия), на специфический запах (при ожогах уксусной кислотой, нашатырным спиртом). При наличии гемолиза цвет мочи может меняться от слабо-розового до насыщенного вишневого.

1. *Лабораторная диагностика*. Всем больным назначаются клинический и биохимический анализы крови для оценки функции всех систем и органов. Наиболее выраженные изменения возникают при III степени ожога в первые сутки травмы в виде лейкоцитоза со сдвигом формулы влево. При развитии печеночной и почечной недостаточности дополнительно к стандартным биохимическим показателям следует определить активность альфа-амилазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, уровень общего белка и альбумина. Степень тяжести гемолиза определяется по уровню свободного гемоглобина в крови и моче. В зависимости от принятого токсического вещества кислотно-основное равновесие крови сдвигается в сторону ацидоза или алкалоза. В коагулограмме выявляются изменения по типу гиперкоагуляции, увеличения протромбинового времени, фибриногена. В общем анализе мочи выявляются кетоновые тела и эритроциты [11].

2. *Эндоскопические методы* являются наиболее информативными у данной группы пациентов. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) в первые 24 часа после травмы – «золотой стандарт» обследования больных с ожогом пищевода [12]. Степень изменений стенки пищевода после ожога обозначают по эндоскопической классификации С.В. Волкова (1997), дополненной Е.А. Песней-Просоловой (2006) [13].

По глубине ожога выделяют:

- I степень – катаральное поражение (отек и гиперемия слизистой оболочки);
- II степень – эрозивное поражение (не выходящее за пределы собственной мышечной пластинки слизистой оболочки);
- III степень – язвенное поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя;
- IV степень – язвенно-некротическое поражение (слизистого, подслизистого и мышечного слоев пищевода).

Распространена также эндоскопическая классификация S.A. Zargar (1991) (табл. 1).

Пациентам с I степенью ожога повторная ЭГДС не требуется. Больным с II–III степенями ожога следует проводить контрольное обследование через 4–6 недель после повреждения пищевода, поскольку в ранние сроки признаки ожога II и III степени схожи по эндоскопическим признакам, поражение мышечного слоя определить визуально не представляется возможным [15].

В некоторых медицинских учреждениях используется метод эндоскопической ультрасонографии (ЭУС). Для этого с помощью мини-датчика с частотой 12 или 20 МГц выявляют отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, визуализируют дополнительные фиброзные структуры, которые в последующем соответствуют рубцовым стриктурам пищевода [16–18].

Таблица 1. Эндоскопическая классификация [14]

Table 1. Endoscopic classification [14]

0 степень 0 degree	Нет изменений слизистой оболочки / No changes in the mucous membrane
I степень I degree	Поверхностный отек и эритема слизистой оболочки / Superficial edema and erythema of the mucous membrane
IIA степень IIA degree	Кровоизлияния, эрозии, волдыри, поверхностные язвы / Hemorrhages, erosions, blisters, superficialulcers
IIB степень IIB degree	Глубокие дискретные и циркулярные язвы / Deep discrete and circular ulcers
IIIA степень IIIA degree	Трансмуральные язвы с очаговым некрозом / Transmural ulcers with focal necrosis
IIIB степень IIIB degree	Обширный некроз / Extensivenecrosis
IV степень IV degree	Перфорация / Perforation

3. *Рентгеновские методы исследования* у детей используются реже, чем эндоскопические [19].

- При обзорной рентгенографии органов грудной клетки может быть выявлен воздух в средостении при перфорации пищевода. Свободный воздух под куполом диафрагмы свидетельствует о перфорации желудка.
- Рентгеноконтрастное исследование пищевода с йодсодержащими водорастворимыми контрастными веществами имеет менее выраженное раздражающее действие и используется при подозрении на перфорацию пищевода [20]. В более поздние сроки на этапе бужирования пищевода бария сульфат считается более предпочтительным контрастным средством, учитывая большую рентгенографическую детализацию при его использовании.
- Компьютерная томография (КТ) информативна у детей в ходе предоперационного обследования для визуализации тканей в основном после перфорации пищевода. Зарубежные авторы, проводившие экстренную КТ у взрослых после ожогов пищевода, использовали классификацию глубины поражения по КТ-признакам [21]. При повреждениях I степени стенка пищевода была четко очерчена и демонстрировала однородное постконтрастное усиление, отек стенки и скопление жировой ткани в средостении отсутствовали. При повреждениях IIa степени наблюдалось внутреннее усиление сигнала от слизистой оболочки пищевода и значительный отек стенки пищевода со снижением плотности, увеличением размера и одновременным усилением сигнала. При повреждениях IIb степени визуализировался тонкий ободок усиления сигнала от внешней стенки, некротическая слизистая оболочка не усиливала сигнал и заполняла просвет пищевода, который обычно был расширен и имел плотность жидкости. Учет выявленных изменений по данным КТ у взрослых позволял эффективно прогнозировать риск формирования стриктуры пищевода. Подобные исследования в детской популяции пока не проводились.

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ

Оказание первой помощи до поступления в стационар является важнейшим параметром, влияющим на прогноз заболевания. Известно, что при оказании помощи в течение первых 30 минут у детей чаще диагностируется I степень ожога. В случае оказания помощи в течение часа — II степень, в более поздние сроки — III степень [22].

Следует обильно промыть ротовую полость ребенка для снижения концентрации химиката на слизистой оболочке. Прием большого количества молока или воды сразу после проглатывания агрессивных веществ с последующим возбуждением рвотных позывов является довольно спорным, поскольку повышает риск повторного поражения пищевода в процессе прохождения рвотных масс [23]. Прием большого количества жидкости неблагоприятен попаданием химического вещества в тонкую кишку.

Введение жидкости для промывания через рот, а выведение через зонд для освобождения слизистой оболочки пищевода от химического агента патофизиологически является оправданным, поскольку позволяет удалить остатки токсического вещества со стенок пищевода, что невыполнимо при промывании желудка через зонд. Указанная методика не получила широкого распространения в практике, поскольку не описана в литературе.

Традиционная методика, указанная в том числе и в клинических рекомендациях, заключается в промывании желудка через зонд в первые 6 часов после химического ожога [3, 24].

При отравлении/ожоге перманганатом калия необходимо протереть ротовую полость и кожные покровы, покрытые кристаллами химического вещества, салфетками, смоченными 1% раствором аскорбиновой кислоты. При проведении ЭГДС все кристаллы и видимые зоны воздействия перманганата калия орошаются и отмываются 1% раствором аскорбиновой кислоты.

Применение нейтрализующих средств (слабокислотных или основных веществ) при попадании в организм едких веществ ранее рассматривалось как один из первых этапов лечения химических ожогов. Однако в настоящее время подчеркнуто, что эти вещества не следует вводить из-за дополнительного термического повреждения и химического разрушения тканей, которые вызывают эти реакции [25].

Консервативное лечение ожога пищевода должно быть комплексным. Пациенты с признаками шока переводятся в реанимационное отделение и получают терапию по протоколам лечения шока.

Больным с компенсированным стенозом гортани рекомендуется ингаляционное введение кортикостероидов для борьбы с отеком и улучшения бронхиальной проходимости. При прогрессирующем

стенозе и угрозе асфиксии выполняется трахеостомия для санации трахеобронхиального дерева, после чего ребенок может находиться в сознании и активно откашливать мокроту [26].

При наличии ранних первичных кровотечений используются специальные аппараты и зонды для локальной гипотермии пищевода и желудка, что достаточно быстро приводит к гемостазу. После местной остановки кровотечения проводится гепаринотерапия, поскольку имеет место общая гиперкоагуляция [27].

При поздних кровотечениях лечение проводится стандартно (голод, переливание плазмы крови, эритроцитарной массы, фибриногена) без использования гепарина. Терапия дополняется методами эндоскопического гемостаза.

Всем больным назначается механически и химически щадящая диета [28]. При условии адекватного обезболивания и I–II степени ожога питание играет роль бужирования. При III степени ожога пациенты питаются через зонд или парентерально. После купирования болевого синдрома и восстановления глотания детям показана жидкая пища с последующим переходом на диету № 1. Следует дополнительно обогащать питание витаминами и белковой пищей (яйца, творог, отварное мясо) в блендированном виде, поскольку процесс регенерации требует повышенного потребления белков [29, 30]. При невозможности введения достаточного объема питания через рот ставится вопрос о постановке гастростомы.

Купирование болевого синдрома включает введение различных групп препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, опиоидных анальгетиков, спазмолитиков, глюкозо-новокаиновой смеси) [31, 32].

Для профилактики образования рубцовых стриктур пищевода следует проводить терапию глюкокортикостероидами. При этом доза подбирается индивидуально, препаратом выбора является дексаметазон, показывающий большую противовоспалительную активность.

Для снижения риска образования грубых рубцов пищевода используется местное воздействие лекарственных средств [4], применение озона, гипербарической оксигенации и других физиотерапевтических методов лечения.

Для профилактики инфекционных осложнений всем детям показано назначение антибактериальной терапии. Выбор препарата в ближайшие после ожога сроки является эмпирическим и основывается на выявлении доминирующих патогенов, которыми в основном являются *St. aureus* и *Str. pyogenes*. Через 3 недели начинают превалировать

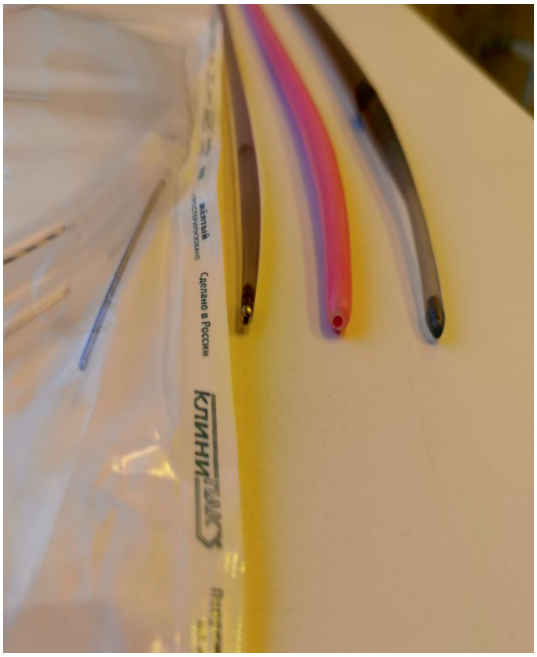


Рис. 5. Струна-проводник (слева). Бужи с каналом для проведения по струне-проводнику эндоскопа (справа)

Fig. 5. Conductor string (left). Bougie with a channel for passing an endoscope along the guide wire (right)



Рис. 6. Проведение струны через канал

Fig. 6. Passing a string through the endoscope

грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* spp., *E. coli*), обнаруживается грибковая флора (*Candida albicans*).

Для купирования явлений рефлюкс-эзофагита пациентам назначают ингибиторы протонной помпы.

Хирургическое лечение в экстренном порядке проводится пациентам с подозрением или доказанной перфорацией пищевода по результатам инструментального обследования. При отсутствии клинических симптомов медиастинита пациент переводится на кормление через зонд или парентерально, назначается антибактериальная терапия, воздействующая на широкий спектр микроорганизмов, в том числе анаэробных. При появлении признаков медиастинита производится санация средостения с оценкой состояния пищевода. Возможно выполнение эзофагостомии, гастростомии с антирефлюксной операцией.

В стадии формирования рубцовых стриктур пищевода основным методом лечения является бужирование пищевода [3]. Поскольку рубцевание возникает у пациентов с III степенью ожога, важно выделять именно данную группу больных. Существуют различные способы бужирования: по струне-проводнику, вслепую, за нить. У пациентов с прогрессирующей дисфагией манипуляция проводится до достижения проходимости бужами равного или превышающего возрастную норму размера (рис. 5). Техника бужирования по проводнику заключается в проведении струны через канал эндоскопа (рис. 6), заведении бужа на струну (рис. 7). Проведение бужа по струне и дальнейшее его продвижение выполняется под эндотрахеальным наркозом (рис. 8, 9). При этом наиболее предпочтительным способом является бужирование под контролем эзофагоскопии для профилактики перфорации (рис. 10, 11).



Рис. 7. Заведение бужа на струну

Fig. 7. Putting a bougie on a string



Рис. 8. Проведение бужа по струне

Fig. 8. Carrying a bougie along a string



Рис. 9. Заведение бужа на струну

Fig. 9. Putting a bougie on a string

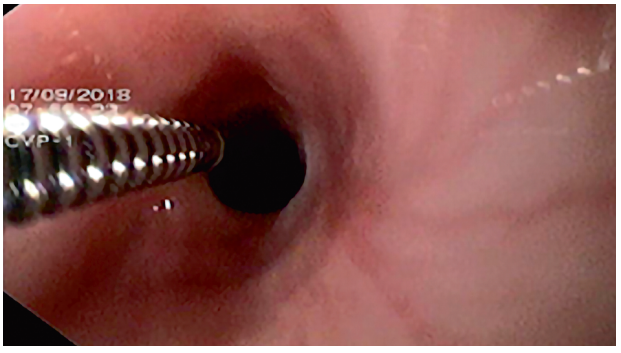


Рис. 10. Металлическая струна-проводник проведена за зону стеноза пищевода

Fig. 10. A metal conductor string is passed beyond the area of esophageal stenosis

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

После свободного проведения бужа возрастного размера бужирование в условиях стационара продолжается вслепую, затем подобные процедуры проводятся в амбулаторных условиях в сроки от 3 до 12 месяцев (рис. 12). При наличии стойкой дисфагии и формировании протяженного стеноза пищевода выполняется гастростомия с последующим бужированием за нить, которая является достаточно безопасной процедурой [4, 33]. Вмешательство начинается с бужа минимального размера, при доведении размера до возрастной нормы бужирование продолжается в амбулаторных условиях.

Баллонная дилатация пищевода по эффективности схожа с бужированием, однако требует больших эндоскопических навыков и тщательного рентгеноскопического контроля (рис. 13–16). Процедура проводится в операционной под общим наркозом. В пищевод вводится рентгенопозитивная струна-проводник, по которой перемещается баллон, имеющий рентгеноконтрастные метки. Зона сужения должна располагаться четко посередине баллона (рис. 13, 15), после чего внутрь нагнетается физиологический раствор с рентгеноконтрастным веществом до полного расправления стриктуры (рис. 14, 16). Следует выдержать экспозицию 60–120 с, затем сдуть и удалить баллон.

С целью устранения стриктур пищевода используется также метод эндоскопической электрорезекции или криорезекции.

Стентирование стриктур пищевода у детей не проводится, поскольку данная манипуляция имеет достаточно много спорных моментов. Среди них

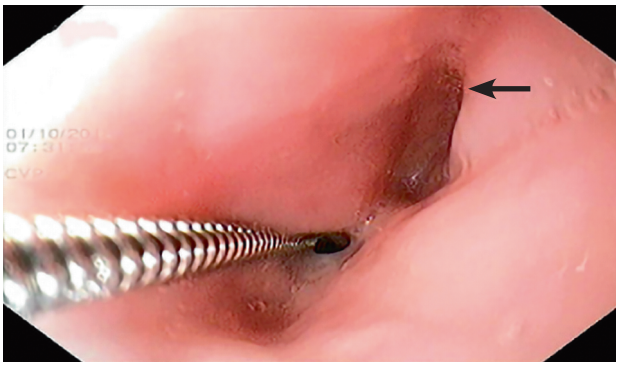


Рис. 11. На фоне стеноза пищевода формируется дивертикул (указан стрелкой)

Fig. 11. Against the background of esophageal stenosis, a diverticulum is formed (indicated by an arrow)



Рис. 12. Бужирование «вслепую»

Fig. 12. «Blind» bougienage

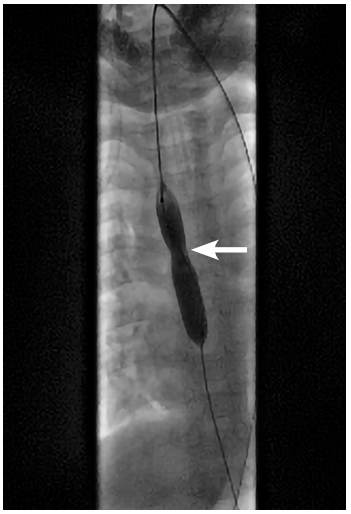


Рис. 13. Рентгенограмма области стеноза пищевода с установленным баллоном (стрелкой обозначена зона стеноза)

Fig. 13. X-ray of the area of esophageal stenosis with a balloon installed (the arrow indicates the area of stenosis)

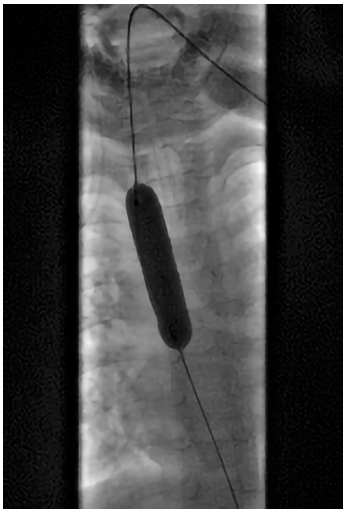


Рис. 14. Рентгенограмма области стеноза с раздутым баллоном

Fig. 14. X-ray areas of stenosis with inflatedballoon

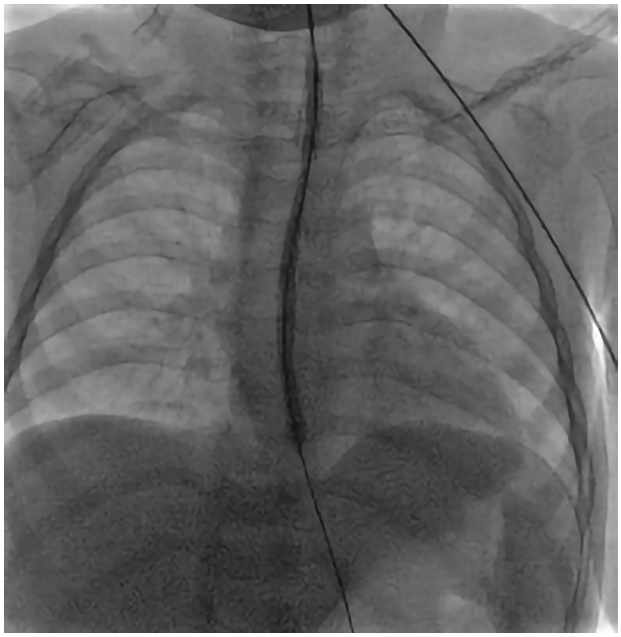


Рис. 15. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с протяженной стриктурой пищевода. В пищевод установлен проводник

Fig. 15. X-ray of the chest of a child with an extended stricture of the esophagus. A guidewire is inserted into the esophagus

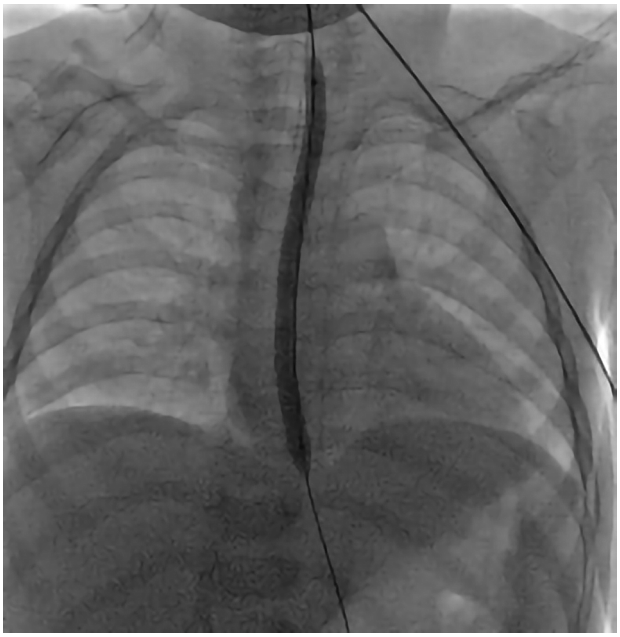


Рис. 16. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с протяженной стриктурой пищевода. В баллон введена жидкость, произведено расширение просвета пищевода

Fig. 16. X-ray of the chest of a child with an extended stricture of the esophagus. Liquid was introduced into the balloon, and the lumen of the esophagus was expanded

стенозирование выше и ниже стента, отслойка его внутреннего просвета, обтурация пищей. Следует также учитывать рост и развитие ребенка и его внутренних органов при неизменности размеров стента. Все вышеуказанное, а также высокая вероятность развития пролежней и свищей не позволяют рекомендовать данный метод для использования в детской практике.

При наличии практически полной облитерации пищевода, развитии множественных дивертикулов на фоне супрастенотического расширения органа и других осложнений (перфорации, пищеводного свища, укорочения пищевода с развитием кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагита) следует рассмотреть вопрос о реконструктивной операции на пищеводе.

Реконструктивные операции на пищеводе требуются примерно 5% пациентов после химического ожога пищевода. При изолированных стенозах глотки после ожогов кристаллами перманганата калия выполняется пластика свободным сегментом кишки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик Г. в 1,5 года (в июле 2006 года) получил химический ожог глотки верхней трети пищевода кристаллами марганцовки, проводилось консервативное лечение. На 21-е сутки выполнено эндоскопическое исследование, на котором выявлено формирующееся сужение пищевода в области устья. В августе 2006 года у ребенка возникла дисфагия, потребовавшая наложения гастростомы. Стеноз нижних отделов глотки вовлекал в рубцовый процесс вход в гортань, нарастали явления стеноза гортани, в сентябре 2006 года наложена трахеостома. В апреле 2007 года ребенок госпитализирован в детскую областную больницу, где проведена эндооральная фарингопластика, направленная на высвобождение из рубцов мягкого нёба и входа в пищевод. Проходимость глотки восстановить не удалось, пациент продолжил питание через гастростому. В ноябре 2007 года произведена повторная попытка фарингопластики путем резекции зоны стеноза и реанастомоза пищевода с глоткой. В послеоперационном периоде вновь произошло заращение глотки, клинически — полная непроходимость пищевода. В феврале 2009 года мальчик поступил в клинику СПбГПМА, выполнена операция — фарингоэзофагопластика реваскуляризированным сегментом тощей кишки. У ребенка длительно не восстанавливалось глотание, что было вызвано стойким патологическим рефлексом,

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

выработанным за 2 года полной непроходимости пищевода. В течение года постепенно происходило восстановление глотательной функции, при этом гастростома сохранялась, учитывая возможную необходимость ларингопластики. В октябре 2010 года в клинике СПбГПМУ при повторной госпитализации производилась прямая диагностическая эндовидеоларингоскопия. Выявлено рубцовое заращение валекул, грушевидных синусов, циркулярный рубец в гортаноглотке, вход в гортань представлен циркулярным рубцом с просветом 4–5 мм, надгортанник и черпаловидные хрящи впаяны в рубец. Ниже рубца просвет гортани свободный, голосовые складки серые, ровные, подвижность сохранена в полном объеме. Произведена пластика трахеостомы с удалением патологических грануляций. В течение последующих 2 лет ребенок пневмониями не болел, прием пищи не нарушен, не поперхивается. В марте 2016 года госпитализирован на ЛОР-отделение СПбГПМУ для обследования, после проведения которого выполнено лазерное рассечение рубца гортани с баллонной дилатацией в марте и мае 2016 года. Гастростомическая трубка удалена в июне 2016 года. В сентябре 2017 года произведена пластика рубцовой ткани в области гортаноглотки с последующим введением раствора «Кеналог» в окружающие ткани. Сформированное отверстие сохранялось, стала свободно визуализироваться гортань, отмечались эпизоды поперхивания, постепенно данные жалобы купировались. В октябре 2017 года удалена трахеостома, после деканюляции ребенок пневмониями не болел, антибиотики не принимал. В ходе эндовидеоларингоскопического исследования выявлены рубцовые изменения в области гортаноглотки, редуцированный надгортанник, рубцовые изменения в области валекул, корня языка, грушевидных синусов. Проходимость гортани сохранена (рис. 17).

Основной диагноз: Хронический рубцовый послеожоговый стеноз гортаноглотки. Состояние после лазерной пластики от сентября 2017 года.

Сопутствующий диагноз: Хронический послеожоговый рубцовый стеноз глотки, пищевода. Состояние после фарингоэзофагопластики от 2009, 2010 годов. Состояние после деканюляции от 27.10.2017 года. Трахеокутанный свищ.

При одновременном поражении глотки, шейного отдела и нижележащих отделов пищевода следует выполнять колоэзофагопластику. Используется трансплантат на левых ободочных сосудах с изоперистальтическим проведением его на шею.

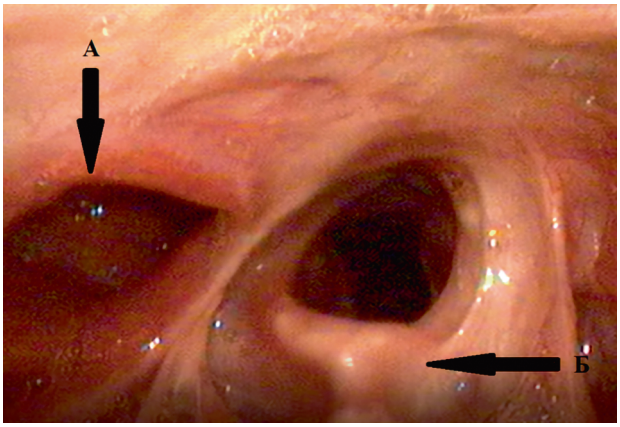


Рис. 17. Эндофотография гортаноглотки пациента Г.: А — область анастомоза сегмента тощей кишки с глоткой; Б — рубцовые изменения в области гортани: редуцированный надгортанник, рубцовые изменения в области валекул, корня языка, грушевидных синусов

Fig. 17. Endophotography of the hypopharynx of patient G.: A — area of anastomosis of the jejunal segment with the pharynx; B — scar changes in the larynx area: reduced epiglottis, scar changes in the area of the valleculae, root of the tongue, pyriform sinuses

При этом существует два способа размещения трансплантата: заднемедиастинальный и загрудинный.

Пластика пищевода желудком является технически менее сложной операцией, однако выявленные осложнения в отдаленном периоде (пищевод Барретта и возникновение аденокарциномы в месте анастомоза) делают ее операцией выбора только в случае невозможности использования толстокишечного трансплантата [34].

Пластика пищевода тонкой кишкой состоит из двух этапов, первый из которых состоит в «тренировке» трансплантата путем пересечения аркадных сосудов. Второй этап заключается в наложении анастомоза. Данный вид операций чаще используется во взрослой практике.

При формировании трахеопищеводного свища у детей после ожога пищевода следует придерживаться тактики, включающей в себя лапароскопическую фундопликацию, гастростомию и консервативную терапию. При отсутствии дыхательных расстройств подобная тактика позволяет значительно снизить число осложнений [35]. При наличии дыхательной недостаточности на фоне значительной по размерам трахеопищеводной фистулы следует выполнить первый этап экстренного хирургического вмешательства с экстирпацией пищевода и пластикой трахеи. В качестве второго

этапа рекомендуется осуществлять колоэзофагопластику.

Формирование аортоэзофагеальной фистулы — чрезвычайно редкое и высоколетальное осложнение у детей при ожоге литиевой батарейкой [36]. Экстренное хирургическое вмешательство показано даже при отсутствии кровотечения. При незначительных размерах производят разобщение аорты и пищевода с ушиванием дефектов. При этом усиливают ушиваемую зону васкуляризированной тканью или синтетическим трансплантатом. При большом размере дефекта пищевода производят резекцию. Пластику пищевода осуществляют вторым этапом после нормализации состояния ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ожогов пищевода у детей является сложной задачей. При глубоких ожогах пациентам требуется длительное лечение путем проведения многочисленных бужирующих процедур. Профилактика возникновения химических ожогов пищевода, оказание первой помощи в кратчайшие сроки являются наиболее действенными мероприятиями, способными уменьшить число заболевших, длительность лечения и исход заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hall A.H., Jacquemin D., Henny D., Mathieu L., Josset P., Meyer B. Corrosive substances ingestion: a review. Crit Rev Toxicol 2019;49(8):637–669. DOI: 10.1080/10408444.2019.1707773.
2. Sarioglu-Buke A., Corduk N., Atesci F., Karabul M., Koltuksuz U. A different aspect of corrosive ingestion in children: socio-demographic characteristics and effect of family functioning. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1791–1798. DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.06.005.
3. Химический ожог пищевода у детей. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 30 апреля 2024 года). Доступно по: https://www.radh.ru/biblioteka/klinicheskie-rekomendaczii/pub-3565645.html (дата обращения: 03.02.2025).
4. Алексеенко С.И. Химические ожоги пищевода у детей: особенности диагностики, лечения и профилактики осложнений. Автореф. … дис. канд. мед. наук. СПб.; 2006.
5. Разумовский А.Ю., Гераськин А.В., Обыденнова Р.В., Куликова Н.В. Лечение химических ожогов пищевода у детей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;1:43–48.
6. Химический ожог пищевода. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 01.10.2021 г. № 21/2-3). Доступно по: https://base.garant.ru/403202578/ (дата обращения: 03.02.2025).
7. Chirica M., Kelly M.D., Siboni S., Aiolfi A., Riva C.G. et al. Esophageal emergencies: WSES guidelines. World J Emerg Surg. 2019;14:26. DOI: 10.1186/s13017-019-0245-2.
8. Gummin D.D., Mowry J.B., Beuhler M.C., Spyker D.A., Bronstein A.C., Rivers L.J., Pham P.T., Weber J. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2021;59(12):1282–1501. DOI: 10.1080/15563650.2021.1989785.
9. Honar N., Haghighat M., Mahmood S., Javaherizadeh H., Kalvandi G., Salimi M. Caustic ingestion in children in south of Iran. Retrospective study from Shiraz — Iran. Rev Gastroenterol Peru. 2017;37(1):22–25.
10. Havanond C., Havanond P. Initial signs and symptoms as prognostic indicators of severe gastrointestinal tract injury due to corrosive ingestion. J Emerg Med. 2007;33(4):349–353. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.02.062.
11. Baskin D., Urganci N., Abbasoğlu L., Alkim C., Yalçin M., Karadağ C., Sever N. A standartised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. Pediatr Surg Int. 2004;20:824–828. DOI: 10.1007/s00383-004-1294-4.
12. Obarski P., Włodarczyk J. Diagnosis and management of gastrointestinal chemical burns and post-burn oesophageal stenosis. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2021;18(4):252–259. DOI: 10.5114/kitp.2021.112194.
13. Песня-Прасолова Е.А., Ильяшенко К.К., Пинчук Т.П., Гуляев А.А. Комплексная оценка повреждений пищевода и желудка при острых отравлениях прижигающими жидкостями. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006;5:32–35.
14. Zargar S.A., Kochhar R., Mehta S., Mehta S.K. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc. 1991;37:165–169. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70678-0.
15. Balderas A.B., Aceves M.R., Ramírez P.C. Endoscopic findings of the digestive tract secondary to causticingestion in children seen at the Emergency Department Arch Argent Pediatr 2018;116(6):409–414. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.409.
16. Czarniecki M., Bell D., El-Feky M. et al. Endoscopic ultrasound. Reference article, Radiopaedia.org (accessed on 23 Jan 2024). DOI: 10.53347/rID-27422.
17. Park K.S. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. Clin Endosc. 2014;47(4):301–307. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.301.
18. Rana S.S., Sharma R., Gupta R. High-frequency miniprobe endoscopic ultrasonography for evaluation of indeterminate esophageal strictures. Ann Gastroenterol. 2018;31(6):680–684. DOI: 10.20524/aog.2018.0307.
19. Skucas J. Contrast media. In: Gore R., Levine M., Laufer I. Textbook of Gastrointestinal Radiology. Philadelphia: WB Saunders; 2000:2–14.
20. Корниенко Е.А., Новикова В.П., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Шаповалова Н.С. и др. Методы обследования в детской гастроэнтерологии. В кн.: Руководство по педиатрии. СПб.; 2022: 73–140.
21. Bruzzi M., Chirica M., Resche-Rigon M., Corte H., Voron T., Sarfati E., Zagdanski A.M., Cattan P. Emergency Computed Tomography Predicts Caustic Esophageal Stricture Formation. Ann Surg. 2019;270(1):109–114. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002732.
22. Chen R.J., O'Malley R.N., Salzman M. Updates on the Evaluation and Management of Caustic Exposures. Emerg Med Clin North Am. 2022;40(2):343–364. DOI: 10.1016/j.emc.2022.01.013.
23. Ciammaichella M.M., Galanti C., Rossi C. 2019. Caustic ingestion. Доступен по: http://www.emjournal.net/htdocs/pages/art/47-caul.html (дата обращения: 21.03.2019).
24. Spechler S., Taylor M. Caustic ingestions. In: Taylor M.B., ed. Gastrointestinal emergencies. 2nd edition. Baltimore (MD): Lipincott, Williams & Wilkins; 1997:19–31.
25. Лужников Е.А., ред. Медицинская токсикология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 638–657.
26. Белькова Т.Ю. Современные принципы диагностики, комплексного лечения химических ожогов пищевода и желудка. Сибирский медицинский журнал. 2001;5:13–17.
27. Andreoni B., Farina M.L., Biffi R. et al. Esophageal perforation and caustic injury: emergency management of caustic ingestion. Dis Esophagus. 1997;10(2):95–100 DOI: 10.1093/dote/10.2.95.
28. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Гавщук М.В., Кузнецова Ю.В. Дисфагия: диагностика, современные методы диетотерапии. Вопросы детской диетологии. 2022;20(6):51–63.
29. Завьялова А.Н., Новикова В.П. Дисфагия у детей: обзор. Университетский терапевтический вестник. 2023;5(1):64–84.
30. Sami S.S., Haboubi H.N., Ang Y., Boger P., Bhandari P. et al. UK guidelines esophageal dilatation in clinical practice. Gut. 2018;67(6):1000–1023. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315414.
31. Воскресенская М.Л., Плеханов А.Н. Возможности местного лечения химических ожогов пищевода в ранние сроки. Вестник Бурятского государственного университета. 2015;12:199–204.
32. Tiryaki T., Livanelioğlu Z., Atayurt H. Early bougienage for relief of strictures after esophageal burns. Pediatr Surg Int. 2005;21:78–80. DOI: 10.1007/s00383-004-1331-3.
33. Завьялова А.Н., Гавщук М.В., Новикова В.П., Кузнецова Ю.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге. Вопросы диетологии. 2021;11(4):15–22.
34. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Чумакова Г.Ю., Задвернюк А.С. Пластика пищевода желудком или колоэзофагопластика у детей? Сравни-

тельный анализ результатов лечения. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019;8(4):22–34.
35. Разумовский А.Ю., Теплов В.О., Степаненко Н.С., Куликова Н.В., Адлер А.В. Результаты лечения детей с осложнениями ожогов пищевода дисковыми батарейками. Здравоохранение Таджикистана. 2023;2:94–99.
36. Батаев С.М., Магомедов З.З.-Ф., Кибальник Д.В., Лелло А.И., Акатьев А.С. Фатальное кровотечение у ребенка 1,5 лет с аортоэзофагеальной фистулой: клиническое наблюдение с обзором литературы. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021;11(2):177–184.

REFERENCES

1. Hall A.H., Jacquemin D., Henny D., Mathieu L., Josset P., Meyer B. Corrosive substances ingestion: a review. Crit Rev Toxicol 2019;49(8):637–669. DOI: 10.1080/10408444.2019.1707773.
2. Sarioglu-Buke A., Corduk N., Atesci F., Karabul M., Koltuksuz U. A different aspect of corrosive ingestion in children: socio-demographic characteristics and effect of family functioning. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1791–1798. DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.06.005.
3. Chemical burn of the esophagus in children. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno na zasedanii nauchno-prakticheskogo soveta Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii (protokol ot 30 aprelya 2024 goda). Available at: https://www.radh.ru/biblioteka/klinicheskie-rekomendaczii/pub-3565645.html (accessed: 03.02.2025). (In Russian).
4. Alekseenko S.I. Chemical burns of the esophagus in children: features of diagnosis, treatment and prevention of complications. PhD thesis. Saint Petersburg; 2006. (In Russian).
5. Razumovskij A.Yu., Geras'kin A.V., Obydennova R.V., Kulikova N.V. Treatment of chemical burns of the esophagus in children. Surgery Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2012;1:43–48. (In Russian).
6. Chemical burn of the esophagus. Klinicheskiye rekomendatsii. Odobreno na zasedanii nauchno-prakticheskogo soveta Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii (protokol ot 01.10.2021 g. N 21/2-3). Available at: https://base.garant.ru/403202578/ (accessed: 03.02.2025). (In Russian).
7. Chirica M., Kelly M.D., Siboni S., Aiolfi A., Riva C.G. et al. Esophageal emergencies: WSES guidelines. World J Emerg Surg. 2019;14:26. DOI: 10.1186/s13017-019-0245-2.
8. Gummin D.D., Mowry J.B., Beuhler M.C., Spyker D.A., Bronstein A.C., Rivers L.J., Pham P.T., Weber J. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2021;59(12):1282–1501. DOI: 10.1080/15563650.2021.1989785.
9. Honar N., Haghighat M., Mahmood S., Javaherizadeh H., Kalvandi G., Salimi M. Caustic ingestion in children in south of Iran. Retrospective study from Shiraz — Iran. Rev Gastroenterol Peru. 2017;37(1):22–25.
10. Havanond C., Havanond P. Initial signs and symptoms as prognostic indicators of severe gastrointestinal tract injury due to corrosive ingestion. J Emerg Med. 2007;33(4):349–353. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.02.062.
11. Baskin D., Urganci N., Abbasoğlu L., Alkim C., Yalçin M., Karadağ C., Sever N. A standartised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. Pediatr Surg Int 2004;20:824–828. DOI: 10.1007/s00383-004-1294-4.
12. Obarski P., Włodarczyk J. Diagnosis and management of gastrointestinal chemical burns and post-burn oesophageal stenosis. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2021;18(4):252–259. DOI: 10.5114/kitp.2021.112194.
13. Pesnja-Prasolova E.A., Il'jashenko K.K., Pinchuk T.P., Guljaev A.A. Comprehensive assessment of esophagus and stomach damage in acute poisoning with caustic liquids. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2006;5:32–35. (In Russian).
14. Zargar S.A., Kochhar R., Mehta S., Mehta S.K. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc. 1991;37:165–169. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70678-0.
15. Balderas A.B., Aceves M.R., Ramírez P.C. Endoscopic findings of the digestive tract secondary to causticingestion in children seen at the Emergency Department Arch Argent Pediatr. 2018;116(6):409–414. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.409.
16. Czarniecki M., Bell D., El-Feky M. et al. Endoscopic ultrasound. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 23 Jan 2024). DOI: 10.53347/rID-27422.
17. Park K.S. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. Clin Endosc. 2014;47(4):301–307. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.301.
18. Rana S.S., Sharma R., Gupta R. High-frequency miniprobe endoscopic ultrasonography for evaluation of indeterminate esophageal strictures. Ann Gastroenterol. 2018;31(6):680–684. DOI: 10.20524/aog.2018.0307.
19. Skucas J. Contrast media. In: Gore R., Levine M., Laufer I. Textbook of Gastrointestinal Radiology. Philadelphia: WB Saunders; 2000:2–14.
20. Kornienko E.A., Novikova V.P., Kalashnikova V.A., Kalinina E.Yu., Shapovalova N.S. i dr. Examination Methods in Pediatric Gastroenterology. In: Rukovodstvo po pediatrii. Saint Petersburg; 2022:73–140. (In Russian).

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

21. Bruzzi M., Chirica M., Resche-Rigon M., Corte H., Voron T., Sarfati E., Zagdanski A.M., Cattan P. Emergency Computed Tomography Predicts Caustic Esophageal Stricture Formation. Ann Surg. 2019;270(1):109–114. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002732.
22. Chen R.J., O'Malley R.N., Salzman M. Updates on the Evaluation and Management of Caustic Exposures. Emerg Med Clin North Am. 2022;40(2):343–364. DOI: 10.1016/j.emc.2022.01.013.
23. Ciammaichella M.M., Galanti C., Rossi C. 2019. Caustic ingestion. Available at: http://www.emjournal.net/htdocs/pages/art/47-caul.html (accessed: 21.03.2019).
24. Spechler S., Taylor M. Caustic ingestions. In: Taylor M.B., ed. Gastrointestinal emergencies. 2nd edition. Baltimore (MD): Lipincott, Williams & Wilkins; 1997:19–31.
25. Luzhnikov E.A., ed. Medical toxicology. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russian).
26. Bel'kova T.Yu. Modern principles of diagnostics, complex treatment of chemical burns of the esophagus and stomach. Sib. med. zhurn. 2001;5:13–17. (In Russian).
27. Andreoni B., Farina M.L., Biffi R. et al. Esophageal perforation and caustic injury: emergency management of caustic ingestion. Dis Esophagus. 1997;10(2):95–100. DOI: 10.1093/dote/10.2.95.
28. Zav'jalova A.N., Novikova V.P., Gavshhuk M.V., Kuznecova Yu.V. Dysphagia: diagnostics, modern methods of diet therapy. Voprosy detskoj dietologii. 2022;20(6):51–63. (In Russian).
29. Zav'jalova A.N., Novikova V.P. Dysphagia in children: a review. University Therapeutic Journal. 2023;5(1):64–84. (In Russian).
30. Sami S.S., Haboubi H.N., Ang Y., Boger P., Bhandari P. et al. UK guidelines esophageal dilatation in clinical practice. Gut. 2018;67(6):1000–1023. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315414.
31. Voskresenskaja M.L., Plehanov A.N. Possibilities of local treatment of chemical burns of the esophagus in the early stages. Vestnik burjatskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015;12:199–204. (In Russian).
32. Tiryaki T., Livanelioğlu Z., Atayurt H. Early bougienage for relief of strictures after esophageal burns. Pediatr Surg Int. 2005;21:78–80. DOI: 10.1007/s00383-004-1331-3.
33. Zav'jalova A.N., Gavshhuk M.V., Novikova V.P., Kuznecova Yu.V., Lisovskii O.V., Gostimskii A.V. i dr. Analysis of gastrostomy cases in children according to the compulsory medical insurance system in St. Petersburg. Voprosy dietologii. 2021;11(4):15–22. (In Russian).
34. Razumovskij A.Yu., Alhasov A.B., Bataev S.M., Chumakova G.Yu., Zadvernjuk A.S. Esophagoplasty with Stomach or Coloesophagoplasty in Children? Comparative Analysis of Treatment Outcomes. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2019;8(4):22–34. (In Russian).
35. Razumovskij A.JYu., Teplov V.O., Stepanenko N.S., Kulikova N.V., Adler A.V. Results of treatment of children with complications of esophageal burns with disk batteries. Zdravoohranenie Tadzhikistana. 2023;2:94–99. (In Russian).
36. Bataev S.M., Magomedov Z.Z.-F., Kibal'nik D.V., Lello A.I., Akat'ev A.S. Fatal bleeding in a 1.5-year-old child with aortoesophageal fistula: a clinical observation with a literature review. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2021;11(2):177–184. (In Russian).

УДК [579.842.16-616.9-022.369]-078-084-053.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.42.96.004

KLEBSIELLA PNEUMONIAE КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ У ДЕТЕЙ

© Наталья Васильевна Гончар[1, 2], Константин Дмитриевич Ермоленко[2, 3], Алена Константиновна Коперсак[2], Наталия Викторовна Скрипченко[2, 4], Александр Николаевич Суворов[3, 5]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация

[2] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Российская Федерация

[3] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[5] Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Контактная информация
Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; ведущий научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России. E-mail: nvgonchar@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

Для цитирования:
Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В., Суворов А.Н. *Klebsiella pneumoniae* как этиологический фактор при инфекционных процессах у детей. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):55–68.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.42.96.004

Поступила: 20.12.2024 **Одобрена: 20.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Цель обзора — установить, каким образом нарушения взаимодействия между условно-патогенными бактериями *Klebsiella pneumoniae*, микробиомом кишечника и врожденной иммунной системой приводят к развитию инфекционных процессов. *K. pneumoniae*, будучи представителем микробиома здорового человека, может служить источником оппортунистической инфекции. Колонизацию кишечника *Klebsiella* spp. следует рассматривать как необходимое условие для развития инфекционных процессов. В то же время *K. pneumoniae* может передаваться людям с ослабленным иммунитетом от практически здоровых лиц. Исход колонизации слизистой оболочки кишечника детей клебсиеллами зависит от факторов вирулентности, колонизационной резистентности слизистой оболочки, иммунитета. В последние годы на экспериментальных моделях доказано, что *K. pneumoniae* способна колонизировать кишечник и без предварительной обработки его антибиотиками, что сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки. Эти наблюдения позволяют думать, что *K. pneumoniae* может рассматриваться как потенциальный этиологический агент не только при генерализованных формах инфекции у новорожденных, но и при кишечных инфекциях у детей раннего возраста с несформированными микробиотой кишечника и иммунной системой. Штаммы клебсиелл, обладающие генами, повышающими плотность колонизации в кишечнике, вместе с генами вирулентности представляют наибольший риск заражения у колонизированных пациентов. На риск заражения бактериями рода *Klebsiella* влияют также нарушения состояния здоровья пациента. Колонизация кишечника *K. pneumoniae* должна рассматриваться как пример уклонения патогена от реакций иммунитета хозяина, а иммунные стратегии *K. pneumoniae* — как преодоление защитных реакций организма хозяина последующим развитием инфекционного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Klebsiella pneumoniae, микробиота кишечника, врожденная иммунная система, инфекционные процессы, дети раннего возраста*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.42.96.004

KLEBSIELLA PNEUMONIAE AS AN ETIOLOGICAL FACTOR IN INFECTIOUS PROCESSES IN CHILDREN

© Natalya V. Gonchar[1, 2], Konstantin D. Ermolenko[2, 3], Alena K. Kopersak[2], Natalia V. Skripchenko[2, 4], Alexander N. Suvorov[3, 5]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015; 47 Piskarevsky pr., Saint Petersburg 195067 Russian Federation

[2] Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia. 9 Professor Popov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

[3] Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

[4] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[5] Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information
Natalya V. Gonchar — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology NWSMU named after I.I. Mechnikov; Leading Researcher Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia.
E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

For citation:
Gonchar NV, Ermolenko KD, Kopersak AK, Skripchenko NV, Suvorov AN. *Klebsiella pneumoniae* as an etiological factor in infectious processes in children. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):55–68. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.42.96.004

Received: 20.12.2024 **Revised: 20.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. The purpose of the review is to establish how violations of the interaction between the opportunistic bacteria *Klebsiella pneumoniae*, the intestinal microbiome and the innate immune system lead to the development of infectious processes. *K. pneumoniae*, being a representative of the microbiome of a healthy person, can serve as a source of opportunistic infection. Colonization of the intestine by *Klebsiella* spp. should be considered as a necessary condition for the development of infectious processes. At the same time, *K. pneumoniae* can be given to subjects with weakened immunity from practically healthy individuals. The outcome of colonization of the intestinal mucosa of children with *Klebsiella* spp. depends on the factors of virulence, resistance of the mucous membrane to colonization and immunity. In recent years, experimental models have proved that *K. pneumoniae* is able to colonize the intestine even without pretreatment with antibiotics, which is accompanied by inflammatory changes in the mucous membrane. These observations suggest that *K. pneumoniae* can be considered as a potential etiological agent not only in generalized forms of infection in newborns, but also in intestinal infections in young children with unformed intestinal microbiota and immune system. *Klebsiella* spp. strains with genes that increase colonization density in the intestine, together with virulence genes, pose the greatest risk of infection in colonized patients. The risk of infection with bacteria *Klebsiella* spp. is also influenced by the patient's health variables. Colonization of the intestines of *K. pneumoniae* should be considered as an example of pathogen evasion from host immunity reactions, and *K. pneumoniae* immune strategies as a means of overcoming the protective reactions of the host organism and the subsequent development of the infectious process.

KEYWORDS: *Klebsiella pneumoniae, intestinal microbiota, innate immune system, infectious processes, young children*

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* как условно-патогенные представители микробиома кишечника здорового человека являются возможным источником оппортунистической инфекции и стоят в ряду ведущих причин инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1–3]. Анализ глобального бремени антибиотикорезистентности показывает, что более четверти миллиона смертей от инфекций в мире связаны с *K. pneumoniae*, устойчивой, прежде всего, к таким антибиотикам, как карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения [4]. Важно, что штаммы клебсиелл, колонизирующих кишечник, часто служат резервуаром генов антибиотикорезистентности и могут их передавать другим грамотрицательным бактериям. При этом множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в наибольшей степени обладают гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae* [5].

Клинические исследования свидетельствуют, что колонизация кишечника клебсиеллами предшествует развитию инфекционного процесса, поэтому ее следует рассматривать как необходимое условие для заражения. В настоящее время частота колонизации кишечника бактериями *K. pneumoniae* и их вклад в развитие инфекций продолжают активно изучаться [6]. Лечение людей антибиотиками, очевидно, предрасполагает к колонизации кишечника антибиотикоустойчивыми клебсиеллами. Обычно колонизация протекает бессимптомно, но следует помнить, что колонизированные и при этом практически здоровые лица выступают в качестве переносчиков, от которых *K. pneumoniae* может передаваться людям с ослабленным иммунитетом, у которых это приводит к распространению инфекции на различные ткани и органы [7, 8].

Подавляющее большинство современных знаний о колонизации кишечника *K. pneumoniae* получено на мышиных моделях, в которых животным предварительно давали антибиотики [7]. И только в единичных экспериментальных исследованиях показано, что *K. pneumoniae* способна колонизировать желудочно-кишечный тракт без предварительного приема антибиотиков, и что это может сопровождаться повреждением эпителия, накоплением экссудата, инфильтрацией слизистой оболочки кишечника воспалительными клетками [9]. Результаты данных исследований косвенно подтверждают, что *K. pneumoniae* может рассматриваться как потенциальный этиологический агент при кишечных инфекциях у детей раннего возраста с окончательно несформированными микробиотой кишечника и иммунной системой и/или с иммунодефицитными состояниями [10–14]. В настоящее время вопрос о значимости условно-патогенных энтеробактерий *K. pneumoniae* при внебольничных диарейных заболеваниях у детей остается спорным [15].

Цель обзора — установить, каким образом нарушения взаимодействия между *K. pneumoniae*, микробиомом кишечника и врожденной иммунной системой приводят к развитию инфекционных процессов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДА *K. PNEUMONIAE*, ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

Род *Klebsiella* — представитель семейства *Enterobacteriaceae*. *K. pneumoniae* широко распространены в окружающей среде, их выделяют из воды, почвы, пищевых продуктов; хорошо переносят низкие и высокие температуры; присутствуют в ротоглотке, носоглотке, кишечнике, вагине. Клетки *K. pneumoniae* — прямые палочки длиной 0,6–6,0 мкм, шириной 0,3–1 мкм, одиночные или в парах, формируют короткие цепочки, обладают полисахаридной капсулой, лишены жгутиков. На средах Плоскирева и Эндо образуют выпуклые мукоидные колонии розового цвета с блестящей поверхностью слизистой консистенции. На кровяном агаре растут, не вызывая гемолиза. В жидкой питательной среде образуют пленки за счет слизистой капсулы [16].

Микробы рода клебсиелла часто обнаруживаются в составе микробиоты кишечника у детей грудного возраста. Исход колонизации слизистой оболочки кишечника детей клебсиеллами зависит от факторов патогенности, уровня обсемененности, колонизационной резистентности, иммунитета. *K. pneumoniae* способны проникать в систему кровообращения и в различные ткани, вызывая широкий спектр заболеваний различной степени тяжести у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц. Штаммы *K. pneumoniae* делятся на две разновидности: оппортунистические (типичные, классические, cKp), гипервирулентные (hvKp) [2], в ряде случаев указывают третью разновидность — штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [17].

Классический патотип *K. pneumoniae* (cKp) (гиперслизисто-вязкий фенотип) повсеместно распространен; присущ бактериям, отличным от *K. pneumoniae*; идентифицируется при положительном стринг-тесте; встречается у других серотипов,

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

кроме K1 и K2. Представители cKp-патотипа служат ведущими возбудителями нозокомиальных инфекций; часто обладают множественной резистентностью к антибиотикам. Гипервирулентный патотип *K. pneumoniae* вызывает тяжелые внебольничные инфекции у иммунокомпетентных лиц; представители данного фенотипа первоначально сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов [18], но последние 5–7 лет положение изменилось, все чаще описывают изоляты *K. pneumoniae*, отличающиеся конвергенцией свойств гипервирулентности

Таблица 1. Сиквенс-типы, устойчивость к антибиотикам, типы капсул и детерминанты вирулентности, связанные с гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae*, по данным исследований, выполненных в разных странах (цит. по [24], с изм.)

Table 1. Sequence types, antibiotic resistance, capsule types, and virulence determinants associated with hypervirulent *K. pneumoniae* strains, according to studies performed in different countries (quoted from [24], with modifications)

Страны / Countries	**Сиквенс-типы (ST) / Sequence types (ST)**	**Устойчивость к антибиотикам / Antibiotic resistance**	**Типы капсул и детерминанты вирулентности / Capsule types and virulence determinants**
Китай / China	ST11	KPC	K47, *rmpA, iucA, ybt*
	ST11, ST65, ST268, ST595, ST692	KPC, SHV	K2, K20, *rmpA, iucA, ybtS*
	ST11, ST23, ST65, ST86, ST437	ESBL	K1, K2, K20, *rmpA*
	ST11	KPC	K1, *magA, rmpA, iro, iucA*
	ST23	ESBL	K1, K2, K20, *rmpA, iro, iucA*
	ST23, ST1797	KPC	K1, *magA, rmpA*
	ST65	KPC	K2, *rmpA, iucA, entB*
	ST11, ST25, ST65	KPC	K2, *rmpA, iucA, iro*
	ST23, ST1265	ESBL	K1, K2, K20, K57, *rmpA*
	ST5253	к колистину	K28, *iroB, iucA*
	ST11	к колистину	K64, *iroB, iucA, rmpA*
	ST86	к колистину	K2, *iroB, iucA, rmpA, peg344*
	ST36	KPC-2	rmpA
	ST592	KPC-2	rmpA, iroBCDN, iucA
Катар / Qatar	ST383	NDM	rmpA, rmpA2, iucA
Индия / India	ST15	NDM-1	rmpA, rmpA2, iroB, iucA, peg-344
	ST11	NDM-1	rmpA, rmpA2, iroB, iucA, peg-344
Франция / France	ST86	ESBL	K2, *rmpA, iucA, ybtS, entB*
Италия / Italy	ST395	OXA-48	magA
	ST383	VIM, NDM, OXA-505	rmpA2
	ST383	NDM-5, OXA-48	rmpA, iucA
Ирландия / Irish	ST23	OXA-48	rmpA2, iuc, ybt, iro
Иран / Iran	ST442	TEM, SHV	iroB, iucA, peg-344
	ST15	TEM, SHV, OXA-48	iroB, peg-344, rmpA2
	ST147	TEM, SHV	iroB, iucA, rmpA, rmpA2
	ST377	TEM, SHV	iroB, iucA, rmpA, rmpA2
	ST147	TEM, SHV, CTX-M-15	K20, *ybt, iroB*
	ST893	CTX-M-15	ybt, magA
	ST11	TEM, SHV, CTX-M-15	K20, *ybt, magA, rmpA, iroB*

и множественной резистентности к антибиотикам [2]. Считается, что классический и гипервирулентный фенотипы *K. pneumoniae* при определенных обстоятельствах могут действовать синергически [19]. Наиболее высокая опасность со стороны *K. pneumoniae* связана с конвергенцией свойств гипервирулентности и устойчивости к карбапенемам [20].

Появление и распространение штаммов *K. pneumoniae* с МЛУ обусловлено генами устойчивости к антибиотикам (antibiotic resistance genes — ARG), кодируемыми плазмидами, которые накапливаются в условиях нарушения правил рациональной антибиотикотерапии, что в последующем приводит к появлению штаммов с чрезвычайно высокой лекарственной устойчивостью (extensively-drug-resistant strains — XDR) [21]. Интересно, что ключевые детерминанты гипервирулентности *K. pneumoniae* также имеют плазмидную локализацию [22].

В настоящее время идентифицированы четыре вирулентных фактора *K. pneumoniae*: пили (фимбрии 1-го и 3-го типов), капсула (К-антиген), липополисахарид (О-антиген) и переносчики железа (сидерофоры) [23]. К факторам вирулентности, обнаруживаемым у всех представителей вида *K. pneumoniae*, принадлежат К- и О-антигены, участвующие в защите от иммунного ответа, фимбрии, участвующие в адгезии, образовании биопленок, а также сидерофоры. Общей чертой гипервирулентных *K. pneumoniae* является комбинированная экспрессия капсулярных факторов вирулентности и ряда дополнительных генетических факторов (*magA*, *rmpA* или *iucABCD*) [24]. Гипервирулентные представители вида *K. pneumoniae* чаще всего имеют антигены K1 и K2, реже — K5, K20, K47,K54, K57 и K64 [18]. Штаммы *K. pneumoniae*, несущие гены *rmpA* и *rmpA2* (регуляторы мукоидного фенотипа), локализованные в плазмиде, в значительной степени связаны с гипервирулентным фенотипом, вызывающим гнойную инфекцию тканей [25]. У *K. pneumoniae* определены молекулы, поглощающие железо: энтеробактин (присутствующий в типичных (классических) и гипервирулентных штаммах), иерсиниабактин и сальмохелин (более распространенные в гипервирулентных штаммах), а также аэробактин (признанный ключевым фактором гипервирулентности) [25].

В настоящее время для получения и сравнения геномов эндемичных гипервирулентных штаммов (клональной группы CG23) и практически авирулентных штаммов с МЛУ (клональной группы CG258) применяется полногеномное секвенирование [26, 27] и глобальная протеомика [28].

Большинство гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae* проявляют МЛУ, что объясняется приобретенными мобильными детерминантами резистентности [29]. Наиболее часто регистрируемые факторы, определяющие устойчивость к антибиотикам, и сиквенс-типы гипервирулентных *K. pneumoniae*, по данным исследований, выполненных в разных странах, приведены в таблице 1 [24].

ЭКОЛОГИЯ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, КОЛОНИЗИРОВАННЫХ КЛЕБСИЕЛЛАМИ

Кишечник рассматривают как сложную экосистему, населенную триллионами бактерий, вирусов, грибов и микробных эукариот (называемых в просторечии протистами). Большинство из них оказывают благотворное воздействие на здоровье человека, и лишь некоторые представители микробиома являются потенциальными патогенами, способными при определенных неблагоприятных обстоятельствах вызывать инфекционный процесс [30]. Именно такой клинически значимой группой патогенов является комплекс микробов *K. pneumoniae*, включающий также *K. variicola*, *K. quasipneumoniae*, *K. quasivariicola* sp. nov. и *K. africana* [31]. Несмотря на повышенный интерес исследователей, направленный на изучение экологии кишечника у пациентов, колонизированных клебсиеллами, работ, посвященных данной проблеме, сравнительно немного. Среди них выделяется серия исследований, выполненных в Мичиганском университете, в которых особое внимание уделяется проблеме колонизации кишечника клебсиеллами, способными вызвать развитие инфекционных заболеваний [32]. Исследование J. Vornhagen и соавт. показало, что микробиота кишечника у пациентов, колонизированных клебсиеллами, может быть интегрирована с различными биомаркерами, повышающими риск заражения, прежде всего с различными клиническими факторами, влияющими на состояние пациентов, а также генотипическими особенностями патогена при его доминировании в кишечнике [30]. Интерес вызывает тот факт, что в исследуемой популяции авторами было идентифицировано более 100 уникальных типов последовательностей клебсиелл, преимущественно из линий, не имеющих МЛУ, это отличает данное исследование от многих прочих, в которых изучалась микробиота кишечника пациентов, инфицированных антибиотикорезистентной клебсиеллой

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

[33]. Кроме того, в исследовании J. Vornhagen и соавт. у наблюдаемых пациентов клебсиеллы были представлены преимущественно негипервирулентными штаммами, так называемыми классическими. Это убедительно свидетельствовало о том, что у лиц, колонизированных гипервирулентной клебсиеллой, и у лиц, колонизированных негипервирулентной клебсиеллой, не идентичны микробиота кишечника, клинические и генетические факторы. Исходя из полученных авторами результатов, следует, что не только клебсиеллы, но и другие представители микробиоты кишечника, в том числе *Akkermansia* и *Anaerostipes*, будучи конкурентами *K. pneumoniae*, обладают способностью определять статус заболевания у пациентов, инфицированных клебсиеллами. Таким образом, было установлено, что структура сообщества бактерий кишечника у больных, инфицированных *Klebsiella*, и у пациентов, колонизированных *Klebsiella*, но не имеющих симптомов заболевания, существенно отличалась. Полученные данные расширяют клиническое понимание значения микробиома кишечника и позволяют считать, что на риск инфицирования пациентов, колонизированных клебсиеллами, может влиять снижение количества симбиотических микроорганизмов, являющихся их антагонистами [30].

ОЦЕНКА РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ КЛЕБСИЕЛЛАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОТНОСТИ КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА

Колонизация кишечника условно-патогенными микробами часто предшествует развитию инфекционного процесса в организме хозяина [34]. C.L. Gorrie и соавт. нашли достоверные доказательства в пользу того, что значительная часть инфекций, обусловленных *K. pneumoniae*, у пациентов, получающих лечение в отделениях интенсивной терапии, могут быть вызваны собственными представителями микробиоты кишечника [6].

Колонизация кишечника условно-патогенными микробами — это та стадия, когда потенциальный патоген еще не успел нанести вред хозяину, что предоставляет уникальную возможность для профилактики развития инфекционных процессов. Более того, активное вмешательство на стадии колонизации бактериального агента необходимо, поскольку может облегчить бремя неэффективности терапии по мере роста устойчивости этого агента к противомикробным препаратам [30, 35]. Следует, однако, учитывать тот факт, что род бактерий *Klebsiella* включает в себя множество видов, включающих штаммы с различной степенью патогенности, и что представители комплекса видов *K. pneumoniae* обладают самым высоким патогенным потенциалом. И поэтому пациенты, у которых в кишечнике «поселились» штаммы *Klebsiella* с вирулентными свойствами, подвергаются высокому риску заражения штаммом-колонизатором.

Клинические наблюдения показывают, что клебсиелла чаще колонизирует госпитализированных иммунокомпрометированных пациентов, что может быть причиной развития бактериемии, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей [6], при этом повышенная плотность колонизации кишечника штаммами, отличающимися мультирезистентностью к антибиотикам, способствует увеличению риска возникновения инфекционных процессов [36, 37]. В то же время главные факторы, которые повышают или снижают риск инфицирования у конкретных пациентов, все еще остаются неясными [38].

Исследования последних лет показывают, что представители комплекса *K. pneumoniae* (*K. variicola*, *K. quasipneumoniae*), как и сами *K. pneumoniae,* обладая высоким патогенным потенциалом, вызывают клинически неотличимые тяжелые формы инфекции, создающие угрозу общественному здоровью [39].

В исследовании Y. Sun и соавт. был разработан метод мультиплексной количественной ПЦР для определения плотности колонизации кишечника клебсиеллами у госпитализированных пациентов по отношению к общему количеству фекальных бактерий [34]. Согласно результатам исследования, у пациентов с колонизацией кишечника клебсиеллами, определяемой как более 22% клебсиелл от общего количества бактерий, высокая плотность колонизации в значительной степени ассоциировалась с последующим развитием инфекции клебсиеллезной этиологии. Y. Sun и соавт. убедительно показали, что риск развития инфекционных процессов в организме хозяина определяется количеством клебсиелл в кишечнике. Кроме того, они продемонстрировали, что в отличие от бессимптомной колонизации при развитии инфекционных процессов существует патогенетическая связь между генетическими особенностями клебсиелл и плотностью колонизации [40, 41]. Таким образом, было установлено, что определенные гены могут повышать плотность колонизации кишечника. Результаты цитируемых исследований позволяют предположить, что штаммы клебсиелл, обладающие генами, повышающими плотность колонизации в кишечнике, вместе с генами вирулентности

представляют наибольший риск заражения у колонизированных пациентов [34, 42].

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ КЛЕБСИЕЛЛОЙ У КОЛОНИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В исследованиях K. Rao и соавт. установлено, что прогрессирование патологического процесса от колонизации кишечника бактериями *Klebsiella* spp. до развития инфекционного заболевания (бактериемии, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей) наблюдалось лишь у 4,3% пациентов [41]. На риск заражения, по мнению данных авторов, влияют, по крайней мере частично, клинические характеристики колонизированных пациентов, в частности общее бремя сопутствующих заболеваний (а именно, депрессия) и особенности лекарственной терапии (в частности, прием антидепрессантов), а также низкий уровень альбумина в сыворотке крови. Согласно результатам данной работы, создается впечатление, что колонизация кишечника бактериями *Klebsiella* spp. не является основным фактором риска заражения, наибольшее значение имеют нарушения состояния здоровья пациента и особенности медикаментозного лечения. Авторы считают, что профилактика инфекции клебсиеллезной этиологии должна быть направлена прежде всего на контроль эндогенных факторов риска инфицирования и, в первую очередь, на факторы, изменяющие микробиом кишечника. Этот вывод подтверждает результаты исследований других авторов [40, 43]. Очевидно, что при разработке прогноза развития инвазивной формы *Klebsiella* инфекции должен быть использован целостный подход, включающий характеристики клинического состояния хозяина, микробиоты кишечника и генетики колонизирующего штамма [41].

МОДЕЛИРОВАНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА *K. PNEUMONIAE*

Установлено, что у здоровых людей в западных странах частота колонизации желудочно-кишечного тракта *K. pneumoniae* составляет 5–35%, а в азиатских странах достигает 60–70%. Штаммы *K. pneumoniae*, распространенные в Азии, как правило, обладают способностью к метастатическому распространению в организме человека [18, 44].

Одним из барьеров, защищающих желудочно-кишечный тракт от инфекций, является кислотная среда желудка. R. Calderon-Gonzalez и соавт., обработав желудок мышей бикарбонатом натрия за 5 минут до перорального введения *K. pneumoniae*, создали условия для колонизации кишечника и определили минимальную дозу *K. pneumoniae*, приводящую к воспроизводимой колонизации, составившую 1×10^7 КОЕ. Затем они исследовали распределение бактерий по желудочно-кишечному тракту в процентном отношении. Результаты показали, что основным местом колонизации *K. pneumoniae* первоначально является тонкая кишка, со временем *K. pneumoniae* распространяется на толстую кишку без проникновения в другие ткани. Так, экспериментально было доказано, что снижение кислотности желудочного сока, изменяя микробиом кишечника, способствует колонизации *K. pneumoniae* без необходимости предварительной обработки антибиотиками. Важно, что созданная модель колонизации может воспроизводить динамику заболевания метастатическими штаммами *K. pneumoniae* [9].

Авторы гистоморфологически выявили воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки легкой и умеренной степени выраженности у инфицированных *K. pneumoniae* мышей, но не обнаружили связи этих изменений с биомаркерами воспалительных заболеваний толстой кишки [45], что не исключает возможности развития локального инфекционного процесса в кишечнике [46, 47].

Микробиота кишечника инфицированных *K. pneumoniae* мышей была оценена с помощью секвенирования гена *16S* рРНК. Результаты исследования показали, что колонизация кишечника *K. pneumoniae* приводит к сдвигам в видах *Firmicutes*, снижению относительной численности *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* и увеличению численности *Proteobacteria*, *Parasutterela*, а также видов *Bacteroides*. Кроме того, было установлено, что капсульный полисахарид (CPS) *K. pneumoniae* способствует колонизации толстой кишки, а система секреции VI типа (T6SS) — колонизации и тонкой, и толстой кишки. Полученные данные согласуются с представлением о том, что *K. pneumoniae* использует свой T6SS для конкуренции с микробиомом кишечника [9]. Интригующе, но в настоящее время считается, что CPS *K. pneumoniae* не имеет патогенетического значения при развитии инфекции мочевыводящих путей [48], что вызывает правомерный вопрос, чем же мочевыводящие пути отличаются от других тканей.

Исследования R. Calderon-Gonzalez и соавт., проведенные на мышах, также показали, что введение

антибиотиков в желудочно-кишечный тракт экспериментальных животных вызывает не колонизацию кишечника, а инвазивную кишечную инфекцию [9]. В совокупности результаты данных исследований подтверждают мнение о том, что колонизация кишечника *K. pneumoniae* должна рассматриваться как пример адаптации патогена к иммунной системе человека. По-видимому, стратегии уклонения *K. pneumoniae* от иммунитета хозяина имеют решающее значение для последующего развития инфекционного процесса [49].

ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ *K. PNEUMONIAE* ИММУНИТЕТУ ХОЗЯИНА

Нарушения формирования и состояния микробиома кишечника у новорожденных и детей первых месяцев жизни отражают дефицит иммунитета. К факторам, негативно влияющим на микробиоту и иммунные реакции, относят длительную госпитализацию, лечение в отделении интенсивной терапии, короткую продолжительность грудного вскармливания, искусственное питание с использованием формул на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока, а также антибактериальную терапию. Снижение биоразнообразия микробиоты кишечника в результате влияний указанных факторов может способствовать активации условно-патогенных микробов и развитию инфекционных процессов [50, 51]. В этих условиях привлекательным подходом к разработке новых терапевтических средств против инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, может стать укрепление врожденного иммунитета [5, 53].

Как показали данные исследований C. Feriotti и соавт., отличительной чертой патогенеза клебсиеллезной инфекции является использование белков, контролирующих иммунный гомеостаз организма, возбудителем [54].

SARM1 (sterile alpha and toll/interleukin receptor (TIR) motif-containing protein 1) — эволюционно сохраненный белок врожденного иммунитета с доменом TIR (Toll-IL-1R) у всех видов млекопитающих. Важно, что TIR-домен SARM1 более тесно связан с TIR-белками бактерий, чем с другими TIR-содержащими адаптерами млекопитающих. И поэтому SARM1 может подавлять регуляцию передачи сигналов TLR. Влияние SARM1 на *K. pneumoniae* изучалось на иммортализованных макрофагах костного мозга (iBMDMs) мышей гипервирулентным штаммом CIP52.145, с которым связаны инвазивные внебольничные заболевания у людей. Получены данные, свидетельствующие о том, что SARM1 ингибирует индуцируемую липополисахаридами (LPS) клебсиелл передачу сигналов через пути TLR4-TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta) и цитозольный адаптерный белок MyD88, содержащий домен TIR, а также негативно регулирует инфламмасому NLRP3. Индуцированное *K. pneumoniae* взаимодействие SARM1 с MyD88 и TRIF снижает активацию универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа NF-κB и регуляторного фактора интерферонов IRF3. Предполагается, что SARM1 ингибирует активацию мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase) — ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (Jun N-terminal kinase), что снижает экспрессию генов воспаления. В то же время отсутствие SARM1 облегчает клиренс *K. pneumoniae*, поскольку это ухудшает опосредованную *K. pneumoniae* активацию MAPK p38 из-за негативной регуляции, оказываемой интерфероном (IFN) I типа. Пониженная активация p38 ограничивает уровни IL-10 с сопутствующим усилением воспаления.

SARM1 хозяина ингибирует активацию индуцированной *K. pneumoniae* инфламмасомы AIM2 (absent in melanoma 2), распознающей инородную бактериальную или вирусную ДНК, и снижает уровень провоспалительного цитокина IL-1β для подавления процессов воспаления. Следовательно, *K. pneumoniae* использует белок SARM1 хозяина для индукции противовоспалительного цитокина IL-10 и контроля воспаления. «Манипулирование» *K. pneumoniae* SARM1 древней осью SARM1-IFNs I типа для противодействия активации защитных сил хозяина — ранее неизвестная иммунологическая стратегия, применяемая патогеном человека. Это открытие весьма актуально, поскольку в отличие от других патогенов, таких как листерия, сальмонелла, кишечная палочка, бруцелла, легионелла и шигелла, которые используют бактериальные эффекторные белки для блокирования активации иммунитета, *K. pneumoniae* не кодирует системы секреции III или IV типа и токсины, участвующие в противодействии врожденному иммунитету [54]. Установлена также роль капсульного полисахарида и О-липополисахарида *K. pneumoniae*, индуцирующих экспрессию SARM1, в захвате регуляторов иммунной системы хозяина, что дополняет существующие представления о механизмах уклонения *K. pneumoniae* от реакций иммунитета хозяина [49]. В целом результаты исследований показывают, что разработка фармакологических подходов к ингибированию SARM1 при лечении клебсиеллезных

инфекций самостоятельно или в качестве синергического дополнения к использованию антибиотиков может способствовать повышению эффективности терапии за счет усиления защитных реакций человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Klebsiella pneumoniae как условно-патогенный представитель микробиома здорового человека служит возможным источником оппортунистической инфекции. Колонизацию кишечника клебсиеллами следует рассматривать как необходимое условие для развития инфекционных процессов, обусловленных колонизирующими штаммами. В то же время *K. pneumoniae* может передаваться субъектам с ослабленным иммунитетом от колонизированных и практически здоровых лиц. Микробы рода клебсиелла часто обнаруживаются в составе микробиоты кишечника у детей грудного возраста. Исход колонизации слизистой оболочки кишечника детей клебсиеллами зависит от факторов патогенности (вирулентности), уровня обсемененности, колонизационной резистентности, иммунитета. *K. pneumoniae* способны проникать в систему кровообращения и в различные ткани, вызывая широкий спектр заболеваний различной степени тяжести у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц.

В последние годы на экспериментальных моделях доказано, что *K. pneumoniae* способна колонизировать кишечник и без предварительной обработки его антибиотиками, что сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки, которые ассоциированы преимущественно с «классическими» штаммами. Эти наблюдения позволяют думать, что *K. pneumoniae* может рассматриваться как потенциальный этиологический агент не только при генерализованных формах инфекции у новорожденных, но и при кишечных инфекциях у детей раннего возраста с несформированными микробиотой кишечника и иммунной системой. Штаммы клебсиелл, обладающие генами, повышающими плотность колонизации в кишечнике, вместе с генами вирулентности представляют наибольший риск заражения у колонизированных пациентов. Однако на риск заражения бактериями *Klebsiella* spp. влияют также на нарушения состояния здоровья пациента.

Колонизация кишечника *K. pneumoniae* должна рассматриваться как пример уклонения патогена от реакций иммунитета хозяина, а иммунные стратегии *K. pneumoniae* — как средства преодоления защитных реакций организма хозяина и последующего развития инфекционного процесса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Васильев В.В. и др. Руководство по инфекционным болезням. СПб.: Фолиант; 2011.
2. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у Klebsiella pneumoniae. Инфекция и иммунитет. 2022;12(3):450–460. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825.
3. Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Перспективные направления научных исследований по проблемам кишечных инфекций. Детская медицина Северо-Запада. 2023;11(2):50–61. DOI: 10.56871/CmNW.2023.46.73.004.
4. Darboe S., Carvaheiro C.G., Kobeissi E. et al. Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet. 2022;399:629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

5. Lam M.M.C., Wyres K.L., Wick R.R. et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR Klebsiella pneumoniae ST15. Antimicrob Chemother. 2019;74:1218–1222. DOI: 10.1093/jac/dkz028.
6. Gorrie C.L., Mirceta M., Wick R.R. et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of Klebsiella pneumoniae infection in intensive care patients. Clin Infect Dis. 2017;65:208–215. DOI: 10.1093/cid/cix270.
7. Joseph L., Merciecca T., Forestier C. et al. From Klebsiella pneumoniae colonization to dissemination: an overview of studies implementing murine models. Microorganisms. 2021;9:1282. DOI: 10.3390/microorganisms9061282.
8. Raffelsberger N., Hetland M.A.K., Svendsen K. et al. Gastrointestinal carriage of Klebsiella pneumoniae in a general adult population: a cross-sectional study of risk factors and bacterial genomic diversity. Gut Microbes. 2021;13:1939599. DOI: 10.1080/19490976.2021.1939599.
9. Calderon-Gonzalez R., Lopez-Campos G., Hancock S.J. et al. Modelling the Gastrointestinal Carriage of Klebsiella pneumoniae Infections. mBio. 2023;14(1):e0312122. DOI: 10.1128/mbio.03121-22.
10. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
11. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста. Лечащий Врач. 2021;4(24):37–41.
12. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Раздьяконова И.В. и др. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных Klebsiella pneumoniae, у детей. Children's Medicine of the North-West. 2023;11(3):110–119. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.90.13.008.
13. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В. и др. Клинические особенности затяжного течения кишечной инфекции, ассоциированной с Klebsiella pneumonia, у ребенка грудного возраста. Медицина экстремальных ситуаций. 2024;1(26):112–118. DOI: 10.47183/mes.2024.006.
14. Курышева О.А., Налетов А.В., Масюта Д.И. Синдром Вискотта-Олдрича (случай из практики): аллогенная трансплантация костного мозга. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(4):224–231. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.26.82.019.
15. Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В. и др. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами Klebsiella pneumoniae новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):158–163. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163.
16. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб.: ИИЦ ВМА; 2008.
17. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of Klebsiella pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.
18. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. Clin Microbiol Rev. 2019;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
19. Catalán-Nájera J.C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary Klebsiella spp. phenotypes? Virulence. 2017;8:1111–1123.
20. Кузнецова М.В., Сергевнин В.И., Михайловская В.С. и др. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов Klebsiella pneumoniae, выделенных в условиях кардиохирургического стационара. Инфекция и иммунитет. 2024;14(1):103–114. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-15631.
21. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2017;41:252–275.
22. Russo T.A., Olson R., Fang C.T. et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae from Classical K. pneumoniae. J Clin Microbiol. 2018;56(9):e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
23. Wang G., Zhao G., Chao X. et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278.
24. Kocsis B. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: An update on epidemiology, detection and antibiotic resistance. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica. 2023;70(4):278–287. DOI: 10.1556/030.2023.02186.
25. Li G., Sun S., Zhao Z.Y., Sun Y. The pathogenicity of rmpA or aerobactin-positive Klebsiella pneumoniae in infected mice. J Int Med Res. 2019;47:4344–4352.
26. Lepuschitz S., Schill S., Stoeger A. et al. Whole genome sequencing reveals resemblance between ESBL-producing and carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae isolates from Austrian rivers and clinical isolates from hospitals. Sci Total Environ. 2019;662:227–235.
27. Stojowska-Sw¸edrzy´nska K., Łupkowska A., Kuczy´nska-Wi´snik D., Laskowska E. Antibiotic Heteroresistance in Klebsiella pneumoniae. Int J Mol Sci. 2022;23:449. DOI: 10.3390/ijms23010449.
28. Sharma D., Garg A., Kumar M., Khan A.U. Proteome profiling of carbapenem-resistant K. pneumoniae clinical isolate (NDM-4): Exploring the mechanism of resistance and potential drug targets. J Proteom. 2019;200:102–110.

29. Ballen V., Gabasa Y., Ratia C. et al. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of Klebsiella pneumoniae Strains Isolated From Different Clinical Sources. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:738223. DOI: 10.3389/fcimb.2021.738223.
30. Vornhagen J., Rao K., Bachman M. Gut community structure as a risk factor for infection in Klebsiella-colonized patients. mSystems. 2024;9(8):e0078624. DOI: 10.1128/msystems.00786-24.
31. Wyres K.L., Lam M.M.C., Holt K.E. Population genomics of Klebsiella pneumoniae. Nat Rev Microbiol. 2020;18:344–359. DOI: 10.1038/s41579-019-0315-1.
32. Perez-Nadales E., Natera A.M., Recio-Rufian M. et al. Prognostic Significance of the Relative Load of KPC-Producing Klebsiella pneumoniae within the Intestinal Microbiota in a Prospective Cohort of Colonized Patients. Microbiol Spectr. 2022;10(4):e0272821. DOI: 10.1128/spectrum.02728-21.
33. Kang J.T., Teo J.Y., Bertrand D. et al. Long-term ecological and evolutionary dynamics in the gut microbiomes of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonized subjects. Nat Microbio. 2022;7(10):1516–1524. DOI: 10.1038/s41564-022-01221-w.
34. Sun Y., Patel A., SantaLucia J. et al. Measurement of Klebsiella intestinal colonization density to assess infection risk. mSphere. 2021;6:e00500-21. DOI: 10.1128/mSphere.00500-21.
35. Гончар Н.В., Скрипченко Н.В., Коперсак А.К. Колонизационная резистентность и микробиота кишечника как факторы противодействия развитию кишечных инфекций (обзор). Детская медицина Северо-Запада. 2023;11(4):25–38. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.34.003.
36. Rao K., Seekatz A., Bassis C. et al. Enterobacterales infection after intestinal dominance in hospitalized patients. mSphere. 2020;5:e00450–20. DOI: 10.1128/mSphere.00450-20.
37. Shimasaki T., Seekatz A., Bassis C. et al. Increased relative abundance of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. Clin Infect Dis. 2019;68(12):2053–2059. DOI: 10.1093/cid/ciy796.
38. Magruder M., Sholi A.N., Gong C. et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. Nat Commun. 2019;10:5521. DOI: 10.1038/s41467-019-13467-w.
39. Long S.W., Linson S.E., Ojeda Saavedra M. et al. Whole-genome sequencing of human clinical Klebsiella pneumoniae isolates reveals misidentification and misunderstandings of Klebsiella pneumoniae, Klebsiella variicola, and Klebsiella quasipneumoniae. mSphere. 2017;2:e00290–17. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00290-17.
40. Martin R.M., Cao J., Wu W. et al. Identification of pathogenicity-associated loci in Klebsiella pneumoniae from hospitalized patients. mSystems. 2018;3:e00015–18. DOI: 10.1128/mSystems.00015-18.
41. Rao K., Patel A., Sun Y. et al. Risk Factors for Klebsiella Infections among Hospitalized Patients with Preexisting Colonization. mSphere. 2021;6(3):e0013221. DOI: 10.1128/mSphere.00132-21.
42. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В. и др. Резистентность к антибактериальным препаратам и бактериофагам изолятов Klebsiella pneumoniae, выделенных от детей разного возраста с кишечными инфекциями. Детские инфекции. 2023;22(1):27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31.
43. Rogers M.A., Greene M.T., Young V.B. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. BMCMed. 2013;11:121. DOI: 10.1186/1741-7015-11-121.
44. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae — clinical and molecular perspectives. Intern Med. 2020;287(3):283–300. DOI: 10.1111/joim.13007.
45. Sands B.E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;149:1275–1285. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.
46. AL-Salihi S.S., Al-Jubouri A.S., Albayati A.F., Mahmood Y.A.R. Enterotoxin Detection by PCR in Klebsiella pneumoniae Isolated from Diarrheal Cases among Children in Kirkuk City — Iraq. American Journal of Medical Sciences and Medicine. 2016;4(5):92–96. DOI:10.12691/ajmsm-4-5-1.
47. Janczura A., Smutnicka D., Junka A., Gościniak G. The detection and expression of enterotoxin encoding lth gene among Klebsiella spp. isolated from diarrhoea. Cent Eur J Biol. 2013;8(2):121–129. DOI: 10.2478/s11535-013-0115-y.
48. Ernst C.M., Braxton J.R., Rodriguez-Osorio C.A. et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Nat Med. 2020;26:705–711. DOI: 10.1038/s41591-020-0825-4.
49. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. FEMS Microbiol Rev. 2019;43:123–144. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
50. Марковская И.Н., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В. и др. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(1):123–135. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013.

51. Гончар Н.В., Бабаченко И.В., Гостев В.В., Ибрагимова О.М. Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16S рРНК. Журнал инфектологии. 2017;9(2):23–28. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28.
52. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Кириленко Л.А. Скрипченко Н.В. Оценка эффективности применения бактериофагов при лечении острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у детей первого года жизни. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(1):114–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-114-123.
53. Суворов А.Н. Микробиота как ключ к стратегии выживания человека. Жебраковские чтения. Сборник тезисов конференции. Минск. 2021:44–67.
54. Feriotti C., Sa-Pessoa J., Calderon-Gonzalez R. et al. Klebsiella pneumonia hijacks the Toll-IL-1R protein SARM1 in a type I IFN-dependent manner to antagonize host immunity. Cell Reports. 2022;40(6):111167. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111167.

REFERENCES

1. Belozerov E.S., Bulankov Yu.I., Vasiliev V.V. i dr. Handbook of infectious diseases. Saint Petersburg: Foliant; 2011. (In Russian).
2. Ageevecz V.A., Ageevecz I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in Klebsiella pneumonia. Infekciya i immunitet. 2022;12(3):450–460. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825. (In Russian).
3. Gonchar N.V., Skripchenko N.V. Promising areas of scientific research on the problems of intestinal infections. Children's Medicine of the North-West. 2023;11(2):50–61. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.46.73.004. (In Russian).
4. Darboe S., Carvaheiro C.G., Kobeissi E. et al. Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet. 2022;399:629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
5. Lam M.M.C., Wyres K.L., Wick R.R. et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR Klebsiella pneumoniae ST15. Antimicrob Chemother. 2019;74:1218–1222. DOI: 10.1093/jac/dkz028.
6. Gorrie C.L., Mirceta M., Wick R.R. et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of Klebsiella pneumoniae infection in intensive care patients. Clin Infect Dis. 2017;65:208–215. DOI: 10.1093/cid/cix270.
7. Joseph L., Merciecca T., Forestier C. et al. From Klebsiella pneumoniae colonization to dissemination: an overview of studies implementing murine models. Microorganisms. 2021;9:1282. DOI: 10.3390/microorganisms9061282.
8. Raffelsberger N., Hetland M.A.K., Svendsen K. et al. Gastrointestinal carriage of Klebsiella pneumoniae in a general adult population: a cross-sectional study of risk factors and bacterial genomic diversity. Gut Microbes. 2021;13:1939599. DOI: 10.1080/19490976.2021.1939599.
9. Calderon-Gonzalez R., Lopez-Campos G., Hancock S.J. et al. Modelling the Gastrointestinal Carriage of Klebsiella pneumoniae Infections. mBio. 2023;14(1):e0312122. DOI: 10.1128/mbio.03121-22.
10. Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdisbiosis and endogenous infections. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russian).
11. Xarchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in young children. Lechashhij Vrach. 2021;4(24):37–41. (In Russian).
12. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Razd`yakonova I.V. i dr. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections caused by Klebsiella pneumoniae in children. Children's Medicine of the North-West. 2023;11(3):110–119. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.90.13.008. (In Russian).
13. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Skripchenko N.V. i dr. Clinical features of the prolonged course of intestinal infection associated with Klebsiella pneumonia in an infant. Medicina e`kstremal`ny`x situacij. 2024;1(26):112–118. DOI: 10.47183/mes.2024.006. (In Russian).
14. Kury`sheva O.A., Naletov A.V., Masyuta D.I. Wiskott-Aldrich syndrome (case study): allogeneic bone marrow transplantation. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(4):224–231. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.26.82.019. (In Russian).
15. Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V. i dr. The frequency of colonization by "hypervirulent" strains of Klebsiella pneumoniae in newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020;65(5):158–163. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163. (In Russian).
16. Ry`bal`chenko O.V., Bondarenko V.M, Dobricza V.P. Atlas of the ultrastructure of the human gut microbiota. Saint Petersburg: IITS VMA; 2008. (In Russian).
17. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of Klebsiella pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.
18. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. Clin Microbiol Rev. 2019;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
19. Catalán-Nájera J.C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary Klebsiella spp. phenotypes? Virulence. 2017;8:1111–1123.

20. Kuzneczova M.V., Sergevnin V.I., Mixajlovskaya V.S. i dr. Microbiological and molecular genetic characteristics of Klebsiella pneumoniae isolates isolated in a cardiac surgery hospital. Infekciya i immunitet. 2024;14(1):103–114. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-15631. (In Russian).
21. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol. Rev. 2017;41:252–275.
22. Russo T.A., Olson R., Fang C.T. et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae from Classical K. pneumoniae. J Clin Microbiol. 2018;56(9):e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
23. Wang G., Zhao G., Chao X. et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278.
24. Kocsis B. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: An update on epidemiology, detection and antibiotic resistance. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica. 2023;70(4):278–287. DOI: 10.1556/030.2023.02186.
25. Li G., Sun S., Zhao Z.Y., Sun Y. The pathogenicity of rmpA or aerobactin-positive Klebsiella pneumoniae in infected mice. J Int Med Res. 2019;47:4344–4352.
26. Lepuschitz S., Schill S., Stoeger A. et al. Whole genome sequencing reveals resemblance between ESBL-producing and carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae isolates from Austrian rivers and clinical isolates from hospitals. Sci Total Environ. 2019;662:227–235.
27. Stojowska-Swedrzy´nska K., Łupkowska A., Kuczy´nska-Wi´snik D., Laskowska E. Antibiotic Heteroresistance in Klebsiella pneumoniae. Int J Mol Sci. 2022;23:449. DOI: 10.3390/ijms23010449.
28. Sharma D., Garg A., Kumar M., Khan A.U. Proteome profiling of carbapenem-resistant K. pneumoniae clinical isolate (NDM-4): Exploring the mechanism of resistance and potential drug targets. J Proteom. 2019;200:102–110.
29. Ballen V., Gabasa Y., Ratia C. et al. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of Klebsiella pneumoniae Strains Isolated From Different Clinical Sources. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:738223. DOI: 10.3389/fcimb.2021.738223.
30. Vornhagen J., Rao K., Bachman M. Gut community structure as a risk factor for infection in Klebsiella-colonized patients. mSystems. 2024;9(8):e0078624. DOI: 10.1128/msystems.00786-24.
31. Wyres K.L., Lam M.M.C., Holt K.E. Population genomics of Klebsiella pneumoniae. Nat Rev Microbiol. 2020;18:344–359. DOI: 10.1038/s41579-019-0315-1.
32. Perez-Nadales E., Natera A.M., Recio-Rufian M. et al. Prognostic Significance of the Relative Load of KPC-Producing Klebsiella pneumoniae within the Intestinal Microbiota in a Prospective Cohort of Colonized Patients. Microbiol Spectr. 2022;10(4):e0272821. DOI: 10.1128/spectrum.02728-21.
33. Kang J.T., Teo J.Y., Bertrand D. et al. Long-term ecological and evolutionary dynamics in the gut microbiomes of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonized subjects. Nat Microbio. 2022;7(10):1516–1524. DOI: 10.1038/s41564-022-01221-w.
34. Sun Y., Patel A., SantaLucia J. et al. Measurement of Klebsiella intestinal colonization density to assess infection risk. mSphere. 2021;6:e00500-21. DOI: 10.1128/mSphere.00500-21.
35. Gonchar N.V., Skripchenko N.V., Kopersak A.K. Colonization resistance and intestinal microbiota as factors of counteraction to the development of intestinal infections (review). Children's Medicine of the North-West. 2023;11(4):25–38. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.34.003. (In Russian).
36. Rao K., Seekatz A., Bassis C., Sun Y. et al. Enterobacterales infection after intestinal dominance in hospitalized patients. mSphere. 2020;5:e00450–20. DOI: 10.1128/mSphere.00450-20.
37. Shimasaki T., Seekatz A., Bassis C. et al. Increased relative abundance of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. Clin Infect Dis. 2019;68(12):2053–2059. DOI: 10.1093/cid/ciy796.
38. Magruder M., Sholi A.N., Gong C. et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. Nat Commun. 2019;10:5521. DOI: 10.1038/s41467-019-13467-w.
39. Long S.W., Linson S.E., Ojeda Saavedra M. et al. Whole-genome sequencing of human clinical Klebsiella pneumoniae isolates reveals misidentification and misunderstandings of Klebsiella pneumoniae, Klebsiella variicola, and Klebsiella quasipneumoniae. mSphere. 2017;2:e00290-17. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00290-17.
40. Martin R.M., Cao J., Wu W. et al. Identification of pathogenicity-associated loci in Klebsiella pneumoniae from hospitalized patients. mSystems. 2018;3:e00015-18. DOI: 10.1128/mSystems.00015-18.
41. Rao K., Patel A., Sun Y. et al. Risk Factors for Klebsiella Infections among Hospitalized Patients with Preexisting Colonization. mSphere. 2021;6(3):e0013221. DOI: 10.1128/mSphere.00132-21.
42. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Skripchenko N.V. i dr. Resistance to antibacterial drugs and bacteriophages of Klebsiella pneumoniae isolates isolated from children of different ages with intestinal infections. Detskie infekcii. 2023;22(1):27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31. (In Russian).

43. Rogers M.A., Greene M.T., Young V.B. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. BMCMed. 2013;11:121. DOI: 10.1186/1741-7015-11-121.
44. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae — clinical and molecular perspectives. Intern Med. 2020;287(3):283–300. DOI: 10.1111/joim.13007.
45. Sands B.E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;149:1275–1285. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.
46. AL-Salihi S.S., Al-Jubouri A.S., Albayati A.F., Mahmood Y.A.R. Enterotoxin Detection by PCR in Klebsiella pneumoniae Isolated from Diarrheal Cases among Children in Kirkuk City — Iraq. American Journal of Medical Sciences and Medicine. 2016;4(5):92–96. DOI: 10.12691/ajmsm-4-5-1.
47. Janczura A., Smutnicka D., Junka A., Gościniak G. The detection and expression of enterotoxin encoding Ith gene among Klebsiella spp. isolated from diarrhoea. Cent Eur J Biol. 2013;8(2):121–129. DOI: 10.2478/s11535-013-0115-y.
48. Ernst C.M., Braxton J.R., Rodriguez-Osorio C.A. et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Nat Med. 2020;26:705–711. DOI: 10.1038/s41591-020-0825-4.
49. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. FEMS Microbiol Rev. 2019;43:123–144. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
50. Markovskaya I.N., Lisicza I.A., Kuzneczova Yu.V. i dr. The dynamics of the microbiome development of a child hospitalized for a long time in the intensive care unit. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(1):123–135. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013. (In Russian).
51. Gonchar N.V., Babachenko I.V., Gostev V.V., Ibragimova O.M. Characteristics of the intestinal microbiota of infants in the first year of life according to 16S rRNA gene sequencing. Zhurnal infektologii. 2017;9(2):23–28. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28. (In Russian).
52. Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Kirilenko L.A. Skripchenko N.V. Evaluation of the effectiveness of bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms in infants. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2024;103(1):114–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-114-123. (In Russian).
53. Suvorov A.N. Microbiota as a key to human survival strategy. Zhebrakovskie chteniya. Sbornik tezisov konferencii. Minsk. 2021;44–67. (In Russian).
54. Feriotti C., Sa-Pessoa J., Calderon-Gonzalez R. et al. Klebsiella pneumonia hijacks the Toll-IL-1R protein SARM1 in a type I IFN-dependent manner to antagonize host immunity. Cell Reports. 2022;40(6):111167. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111167.

УДК 616.831-008.6-009.11-053.2-036.2+614.1-07-08-085
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.18.27.005

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

© Галина Анатольевна Суслова, Вера Васильевна Кирьянова, Оксана Владимировна Булина, Василий Михайлович Суслов, Сабина Романовна Носачева, Елена Игоревна Адулас, Лариса Николаевна Либерман, Марина Леонидовна Безушко, Елена Вадимовна Петрова, Анастасия Игоревна Графова, Елена Александровна Ростачева, Ирина Борисовна Мизонова, Ярослав Николаевич Бобко, Анна Ярославовна Бобко, Кристина Александровна Цоллер, Мария Александровна Альтавил

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Оксана Владимировна Булина — к.м.н., доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. E-mail: oksanabulina@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2997-7777 SPIN: 7960-2040

Для цитирования:
Суслова Г.А., Кирьянова В.В., Булина О.В., Суслов В.М., Носачева С.Р., Адулас Е.И., Либерман Л.Н., Безушко М.Л., Петрова Е.В., Графова А.И., Ростачева Е.А., Мизонова И.Б., Бобко Я.Н., Бобко А.Я., Цоллер К.А., Альтавил М.А. Медико-социальная реабилитация пациентов, страдающих детским церебральным параличом. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):69–81.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.18.27.005

Поступила: 02.12.2024 **Одобрена: 24.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Рост врожденной патологии нервной системы вызывает серьезную обеспокоенность специалистов различного профиля. Одним из актуальных вопросов остается вопрос комплексной реабилитации пациентов, страдающих детским церебральным параличом (ДЦП), с подбором, учитывая индивидуальное состояние больных, наряду с медикаментозным лечением, максимально эффективных стратегий и инноваций медицинской реабилитации по улучшению функциональных возможностей, стабилизации полученных результатов, компенсации нарушений двигательной сферы, а также современных методов социальной реабилитации с целью наиболее успешной интеграции в общественную жизнь. В данной статье рассматриваются общие принципы организации медицинской помощи детям с ДЦП при обязательном участии мультидисциплинарной бригады, а также вниманию специалистов предлагается обзор современных методик и средств физической реабилитации, рекомендуемых к использованию в реабилитационных протоколах, в частности представлены возможности физиотерапии, лечебной физической культуры, мануальной терапии, рефлексотерапии. Показана научно-практическая обоснованность включения ряда реабилитационных мероприятий в программы по медицинской реабилитации с целью оказания наиболее ранней и максимально эффективной необходимой помощи пациентам, страдающим ДЦП, профилактики инвалидизации и выраженных ограничений возможностей здоровья, развития осложнений, достижения восстановления или компенсации двигательных функций с последующей интеграцией в окружающую социальную среду.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *детский церебральный паралич, лечение, реабилитация, физиотерапия, лечебная физическая культура, мануальная терапия, рефлексотерапия*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.18.27.005

MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION OF PATIENTS SUFFERING FROM CEREBRAL PALSY

© Galina A. Suslova, Vera V. Kiryanova, Oksana V. Bulina, Vasily M. Suslov, Sabina R. Nosacheva, Elena I. Adulas, Larisa N. Liberman, Marina L. Bezushko, Elena V. Petrova, Anastasia I. Grafova, Elena A. Rostacheva, Irina B. Mizonova, Yaroslav N. Bobko, Anna Ya. Bobko, Kristina A. Tsoller, Maria A. Altavil

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Oksana V. Bulina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Rehabilitation, Faculty of Retraining and Further Education. E-mail: oksanabulina@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2997-7777 SPIN: 7960-2040

For citation:
Suslova GA, Kiryanova VV, Bulina OV, Suslov VM, Nosacheva SR, Adulas EI, Liberman LN, Bezushko ML, Petrova EV, Grafova AI, Rostacheva EA, Mizonova IB, Bobko YaN, Bobko AYa, Tsoller KA., Altavil MA. Medical and social rehabilitation of patients suffering from cerebral palsy. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):69–81. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.18.27.005

Received: 02.12.2024 **Revised: 24.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. The increase in congenital pathology of the nervous system is of serious concern to specialists in various fields. One of the pressing issues remains the issue of comprehensive rehabilitation of patients suffering from cerebral palsy (CP), with the selection, taking into account the individual condition of patients, along with drug treatment, the most effective strategies and innovations of medical rehabilitation to improve functional capabilities, stabilize the results obtained, compensate for motor impairments sphere, as well as modern methods of social rehabilitation with the aim of the most successful integration into public life. This article discusses the general principles of organizing medical care for children with cerebral palsy with the obligatory participation of a multidisciplinary team, and also offers the attention of specialists an overview of modern methods and means of physical rehabilitation recommended for inclusion in rehabilitation protocols, in particular, the possibilities of physiotherapy, therapeutic physical education (PT), manual therapy, reflexology are presented. The scientific and practical validity of including a number of rehabilitation measures in medical rehabilitation programs is shown in order to provide the earliest and most effective necessary assistance to patients suffering from cerebral palsy, to prevent disability and severe limitations in health, the development of complications, to achieve restoration or compensation of motor functions with subsequent integration into surrounding social environment.

KEYWORDS: *cerebral palsy, treatment, rehabilitation, physiotherapy, exercise therapy, manual therapy, reflexology*

Больные с врожденной патологией нервной системы – глобальная междисциплинарная проблема [1–7]. Пациентам с врожденной патологией нервной системы необходима комплексная регулярная помощь и систематическая поддержка на всех этапах лечебно-реабилитационного процесса, а также в развитии бытовых и образовательных коммуникаций [8–13]. Комплексная реабилитация больных, страдающих детским церебральным параличом (ДЦП), включает медицинскую, психологическую, социальную, воспитательную, обучающую, с формированием бытовых навыков, трудовую составляющие [14–18].

Вопросы реабилитации больных ДЦП в России регламентируют следующие стандарты и нормативные акты:

1. Приказ Минздрава России № 340н от 15.06.2015 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе» [19].

2. Приказ Минздрава России № 339н от 15.06.2015 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза диагностики и подбора лечения)» [20].

3. Приказ Минздрава России № 349н от 16.06.2015 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)» [21].

4. Приказ Минздрава России № 878н от 23.10.2019 г. «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» [22].

5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детского церебрального паралича [1].

Инвалидизация детей до 17 лет в Российской Федерации неуклонно растет (табл. 1).

За 2024 год в Санкт-Петербурге наметилась некоторая стабилизация в росте инвалидизации детей (табл. 2).

В Санкт-Петербурге по группам заболеваний на первом месте находятся психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) – 36,1% случаев, на втором месте болезни нервной системы (G00–G99) – 20%, на третьем месте болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90) – 12,4% случаев.

Среди болезней нервной системы первое место занимает детский церебральный паралич (табл. 3).

При этом следует заметить, что за последний год не наблюдается рост инвалидизации детей ДЦП.

Чрезвычайно важным моментом является раннее начало комплексной медицинской реабилитации в Санкт-Петербурге в первые 100 дней жизни.

Таблица 1. Рост инвалидизации детей в Российской Федерации в возрасте до 18 лет

Table 1. The growth of disability among children in the Russian Federation under the age of 18

Количество детей-инвалидов (данные Росстата на 01.01.2021 г.) / Number of disabled children (Rosstat data as of 01.01.2021)			
Российская Федерация / Russian Federation	11 632 958	703 969	6,05
Северо-Западный федеральный округ / North-Western Federal District	1 222 005	51 872	4,24
Санкт-Петербург / Saint Petersburg	569 956	21 001	3,68
Данные на 01.01.2020 / Data as of 01.01.2020			
Российская Федерация / Russian Federation	11 876 925	688 023	5,79
Северо-Западный федеральный округ / North-Western Federal District	1 264 670	50 547	4,00
Санкт-Петербург / Saint Petersburg	591 665	19 113	3,23
Данные на 01.01.2019 / Data as of 01.01.2019			
Российская Федерация / Russian Federation	11 947 754	670 086	5,61
Северо-Западный федеральный округ / North-Western Federal District	1 295 744	49 247	3,80
Санкт-Петербург / Saint Petersburg	606 727	17 658	2,91

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Таблица 2. Количество детей-инвалидов в Санкт-Петербурге

Table 2. Number of disabled children in St. Petersburg

	2021	2022	2023	2024
Всего детей-инвалидов, человек / Total number of disabled children, people	19 360	20 384	21 019	20 911

Таблица 3. Место детского церебрального паралича в структуре болезней нервной системы

Table 3. The place of cerebral palsy in the structure of diseases of the nervous system

Болезни нервной системы (ДЦП), % / Diseases of the nervous system (cerebral palsy), %	2010	2015	2019	2022	2023
	13,4	15,9	15,7	20,1	20,0

Методы и средства комплексной медицинской реабилитации за счет пластичности нервной системы у новорожденных позволяют максимально восстановить пораженные нервно-рефлекторные взаимодействия и снизить инвалидизационный ущерб, а порой полностью нивелировать его.

Главными принципами комплексной реабилитации детей, страдающих ДЦП, являются: раннее начало, комплексность, мультидисциплинарный подход, дифференцированный характер, непрерывность, этапность, преемственность, индивидуализация программы реабилитации, медицинская и социальная направленность, использование методов контроля эффективности, внедряемые в Санкт-Петербургских учреждениях и отделениях детской медицинской реабилитации [23, 24].

За последние три года подготовлено более 160 специалистов по медицинской реабилитации для работы в детских лечебно-профилактических учреждениях города. Понятие «комплексная медицинская реабилитация» прочно вошло в практику врачей и других медицинских специалистов, а внедрение Международной классификации функционирования позволяет определить необходимые и достаточные направления реабилитации пациента в настоящее время, при данном состоянии ребенка.

Программа восстановительного лечения детей с ДЦП зависит от характера, степени тяжести и преимущественной локализации поражения, а также от наличия сопутствующей патологии. Специалисты мультидисциплинарной бригады активно занимаются подбором наиболее эффективных индивидуальных программ и плана маршрутизации. В комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий включаются методы физической реабилитации: лечебная физкультура (ЛФК), массаж, механотерапия, физиотерапия, мануальная терапия, рефлексотерапия [2–4, 23–26].

02.05.2023 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 206н утверждены новые специальности персонала, принимающего участие в реабилитации детей с ДЦП. Это специалист по физической реабилитации (кинезиоспециалист), специалист по эргореабилитации (эргоспециалист), медицинский психолог, медицинский логопед. Руководят процессом реабилитации два специалиста — лечащий врач и врач физической и реабилитационной медицины (медицинский реабилитолог).

Восстановительное лечение детей, страдающих ДЦП, с помощью методов физической реабилитации представляет собой сложный процесс, в ходе которого специалисты помогают ребенку развивать крупную и мелкую моторику, работать над координацией движений, формировать тактильное восприятие, а также учат произвольному расслаблению дыхательных и скелетных мышечных групп [2–4, 16].

Большая роль в комплексной реабилитации пациентов с ДЦП отводится ЛФК, которая, в частности, дополняет ботулинотерапию. В ходе занятий улучшается мозговое кровоснабжение, состояние вестибулярного аппарата и кардиореспираторных показателей, снижается патологический гипертонус, происходит профилактика и коррекция контрактур, патологических синкинезий, повышается мышечная сила и выносливость, что особенно эффективно при сочетании ЛФК с различными видами массажа. Некоторым пациентам могут быть рекомендованы тренировки на беговой дорожке с виртуальной реальностью, занятия с использованием тренажеров [2–4, 16, 24, 27–34].

Одним из перспективных лечебно-реабилитационных методов для пациентов с ДЦП является Войта-терапия, которая способствует уменьшению патологической двигательной активности, улучше-

нию мышечного тонуса и становлению возрастных навыков. Упражнения по методике Войта-терапии при гемипаретической форме ДЦП проводятся в последовательности: первое — рефлекторный поворот со спины на бок; второе — рефлекторный поворот с бока на живот; третье — рефлекторное ползание [36–39].

Сочетание Войта-терапии и кинезиотейпирования быстрее развивает правильный двигательный стереотип, что иногда снимает вопрос об оперативном вмешательстве [36–39].

Нейроразвивающая система Бобат Б. и К., или Бобат-терапия, направлена на развитие двигательных ощущений, которые максимально приближены к движениям обычных людей, приобретение сенсомоторного опыта. В процессе Бобат-терапии врачами тренируются моторные способности, при этом тормозится формирование патологических стереотипных положений и движений, деформаций и контрактур; стимулируется самостоятельная активность пациентов [2–4].

Заслуживает внимания лечение движением, индуцированным ограничением (ЛДИО), которое позволяет улучшить функцию пострадавшей руки. Методом функциональной магнитно-резонансной томографии была зарегистрирована активизация двигательной коры у больных ДЦП в ходе ЛДИО, что объясняет возможность нейропластических изменений в головном мозге [8].

В комплексную реабилитацию больных ДЦП включается механотерапия — упражнения с применением тренажеров и специальных устройств, в том числе роботизированных комплексов «Локомат», MOTOmed и др. Занятия сопровождаются непрерывным компьютерным анализом и контролем двигательной активности пациентов [8, 40].

Использование высокотехнологичной физической реабилитации («Локомат», «Армео») в курсе из 10 процедур в течение 20 минут, через день, в комплексе с транслингвальной электрической стимуляцией головного мозга аппаратом Brain-port курсом из 20 процедур по 20 минут, дважды в день, существенно снижает спастичность и способствует становлению моторных навыков [17].

Заслуживает внимания специалистов слинг-терапия — подвесная терапия с использованием различных подвесных систем — «Экзарта», «Угуль» и др. Это позволяет включить в работу глубокие мышцы корпуса и добиться устранения дисбаланса в группах глубоких и поверхностных мышц. Некоторые упражнения могут быть представлены для детей с игровой мотивацией, например, «раскачивание на качелях», когда ребенок должен сам оттолкнуться ногой, чтобы началось движение, что побуждает его к целенаправленным действиям.

В настоящее время распространение получили лечебные костюмы: осевые лечебно-нагрузочные костюмы («Адели», «Гравистат», «Регент», «Спираль» и др.) и разгрузочные пневмокостюмы («Атлант», «Атлант лайт», «Фаэтон» и др.), а также лечебные экзоскелеты («ЭкзоАтлет» и др.) — устройства, которые предназначены для восполнения утраченных функций, повышения мышечной силы и расширения двигательных возможностей [4, 9, 35].

Физиотерапевтические методы широко используются на практике в комплексной реабилитации больных ДЦП. Врачами применяются разнообразные физиотерапевтические процедуры: лекарственный электрофорез, электромиостимуляция, фотохромотерапия, магнитотерапия с применением переменного магнитного поля, транскраниальная электромагнитная стимуляция, парафин-озокеритные аппликации, грязелечение [2–4, 35].

Среди современных методов применяется фотохромотерапия. При работе со спазмированными мышцами используется зеленый свет, при гипотонии мышц предпочтение отдается красной матрице. Седативный эффект достигается воздействием синего света на рефлекторно-сегментарные зоны (шейно-воротниковая область).

С целью коррекции измененного мышечного тонуса и двигательных расстройств показана электростимуляция («Миоритм» и др.). Пациентам назначаются диадинамические токи по рефлекторно-сегментарным или локально-сегментарным методикам. На курс лечения рекомендуется до 5 ежедневных процедур при проведении стимулирующей терапии и до 6–8 процедур в случае антиспастического лечения [35].

В научной литературе есть указания на возможности транскраниальной магнитотерапии для улучшения мозгового кровообращения и трофики тканей головы, лица. Метод оказывает стабилизирующее действие на вегетативную нервную систему, психоседативный эффект. Однако в настоящее время необходимо получение дополнительных доказательств объективной оценки этого метода у детей с ДЦП [41].

На практике для больных ДЦП используется низкоинтенсивное лазерное излучение в инфракрасном диапазоне средней мощности, локально, на зоны сегментарной трофики, паравертебрально и/или на биологически активные точки.

Назначаются также аппликации грязей, парафина, озокерита с антиспастической целью на область

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, дистальные отделы конечностей. На курс лечения рекомендуется до 6–8 процедур, проводимых ежедневно или через день [35].

Водолечение у пациентов с ДЦП представлено разнообразными процедурами: душами, ваннами (жемчужные, ароматические, в том числе с седативным эффектом) [42].

Гидрокинезотерапия — выполнение физических упражнений в воде — позволяет снизить нагрузку на мышцы и тренировать их в облегченных условиях [35].

В настоящее время получили практическое распространение у детей с ДЦП иммерсионные ванны. Использование этой технологии приводит к временному снижению мышечного тонуса у больных со спастическими и дискинетическими формами церебрального паралича. Аналогом иммерсионной ванны является водяной матрас с подогревом, входящий в комплектацию сенсорной комнаты «Снузлин» [35].

По данным исследователей, эффективным является сочетание в реабилитационной программе 20 занятий ЛФК по 30 минут и различных методик физиотерапии [17]. В частности, в случае спастичности применяется чередование дарсонвализации, курсом из 10 процедур по 10 минут через день, и озокеритотерапии, курсом из 10 процедур по 20 минут. При мышечной гипотонии большой и средней ягодичных мышц рекомендуется миостимуляция курсом из 5 процедур по 10 минут ежедневно, с последующим курсом электрофореза с кальцием из 10 процедур по 10 минут ежедневно, а далее назначаются вихревые ванночки на конечности в количестве 5 процедур по 10 минут ежедневно. Для купирования болевого синдрома применяется электрофорез с эуфиллином на область болевого очага курсом из 10 процедур по 15 минут ежедневно, со следующим за ним курсом лазеротерапии из 10 процедур по 10 минут ежедневно. Физиотерапию рекомендуется сочетать с массажем в количестве 8 сеансов по 20 минут. В дни занятий ЛФК выполняется гидрокинезотерапия курсом из 10 процедур, продолжительностью 30 минут [17].

Метод мануальной терапии ставит в свои задачи, в частности, решение вопроса о необходимости использования у больного ребенка обеих рук при совершении действий. Занятия позволяют активно задействовать как «доминирующую» руку, двигательная активность которой регулируется корой, преимущественно контралатерального полушария головного мозга, так и «субдоминантную» руку, движения которой контролируются структурами «поврежденного» полушария. Проведение регулярных занятий не только позволяет сформировать «пул» движений, необходимых ребенку с ДЦП в ежедневном обиходе, но и развивает целенаправленную деятельность (праксис). Подобную деятельность активно формируют сюжетно-ролевые игры [8].

Рефлексотерапия активно используется в комплексных реабилитационных мероприятиях пациентов, страдающих ДЦП. Специалистами рекомендуются различные методики: иглоукалывание, включающее воздействие на соответствующие корпоральные точки, краниопунктура, поверхностное иглоукалывание, а также заслуживает внимания фармакопунктура, включающая и традиционные, и современные лечебные принципы. В случае фармакопунктуры при точечной инъекции выбранных препаратов достигается эффект как непосредственной стимуляции активной точки, так и фармакотерапевтического влияния на организм в целом. В исследованиях показано, что наиболее эффективна комбинированная методика, которая характеризуется количественной и качественной перестройкой в интегральной деятельности мозга, что клинически проявляется положительной динамикой с образованием новых связей в головном мозге и некоторой нормализацией регуляции двигательных функций [43, 44].

Особенное внимание в комплексной реабилитации детей с ДЦП должно уделяться социально-психологической реабилитации, которая необходима для развития всех сторон психических процессов, а также для предупреждения или коррекции уже имеющейся патологии. Социально-средовая адаптация является необходимой составляющей комплексной реабилитации, при этом важнейшую роль играет обучение и поддержка родителей маленьких пациентов [45].

Особое значение в реабилитации детей, страдающих ДЦП, имеют иппотерапия, канистерапия и дельфинотерапия, рекомендованные для развития и улучшения когнитивных и двигательных функций [2, 4, 16].

Серьезность рассматриваемой проблемы и значимость своевременной систематической медико-социальной реабилитации многократно подчеркиваются в научных медицинских изданиях [46–65].

Таким образом, в настоящее время предлагается достаточно много эффективных методов реабилитационной медицины, призванных помочь детям, страдающим серьезной врожденной неврологической патологией, в том числе ДЦП, максимально облегчить их тяжелое состояние.

Комплексная медико-социальная реабилитация является сложным, многокомпонентным, непрерывным и ступенчатым процессом совместной индивидуально подобранной и терпеливой работы специалистов в разных областях вместе с детьми и их родственниками.

Лечебно-реабилитационные мероприятия должны быть доступны и ориентированы на максимально возможное улучшение, стабилизацию или компенсацию имеющихся функциональных нарушений, формирование двигательных и бытовых навыков, коррекцию и профилактику осложнений.

Своевременные и необходимые лечебно-восстановительные мероприятия могут значимо улучшить состояние больных ДЦП, способствовать снижению инвалидизации и оптимизировать дальнейший прогноз по адаптации пациентов в окружающем социуме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. Союз педиатров России. М.; 2017.
2. Ткаченко Е.С., Голева О.П., Щербаков Д.В., Халикова А.Р. Детский церебральный паралич: состояние изученности проблемы (обзор). Мать и Дитя в Кузбассе. 2019;77(2):4–9.
3. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич — современные представления о проблеме (обзор литературы). Русский медицинский журнал. 2012;20(8):401–405.
4. Немкова С.А., Болдырев В.Г., Сорокин А.С., Курбатов Ю.Н. Детский церебральный паралич. Медицинская сестра. 2017;7:32–37.
5. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Медная Д.М. Эпигенетические влияния и развитие мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(3):12–19. DOI: 10.17116/jnevro202312303112.
6. Халецкая О.В., Соколова О.Г., Довиденко Р.Х. Современный подход к диагностике перинатальных гипоксических поражений нервной системы у детей первого года жизни. Современные технологии в медицине. 2009;2:46–52.
7. Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И., Белоусова М.В., Уткузова М.А., Гамирова Р.Г., Князева О.В., Морозов Д.В., Зайкова Ф.М. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(2):65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2016.
8. Сальков В.Н., Шмелёва С.В., Коноваленко С.В. Детский церебральный паралич. Причины. Клинические проявления. Лечение и реабилитация. М.; 2020.
9. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Современные принципы ранней диагностики и комплексного лечения перинатальных поражений центральной нервной системы и детского церебрального паралича. Методическое пособие. М.; 2013.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л. и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом. М.; 2014.
11. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзяева Е.К. Спастичность при детском церебральном параличе: диагностика и стратегии лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;7(2):24–28.
12. Суслова Г.А., Бобко Я.Н., Ростачева Е.А., Суслов В.М., Адулас Е.И., Либерман Л.Н., Бурэ Н.П., Бобко А.Я., Мизонова И.Б., Булина О.В., Безушко М.Л., Орел В.В., Сарчимелия И.М., Ляхова С.В. Детский церебральный паралич в оценке международной классификации

функционирования (МКФ). Учебное пособие. СПб.; 2022.
13. Золотарева А.А., Лорер В.В. Комплексная оценка здоровья ребенка с церебральным параличом на основе МКФ. Медицинская психология в России. Медицинская психология в России. 2020;12(4):4–6. DOI: 10.24412/2219-8245-2020-4-6.
14. Кожевникова В.Т. Современные технологии физической реабилитации больных с последствиями перинатального поражения нервной системы и детским церебральным параличом. М.; 2013.
15. Немкова С.А. Детский церебральный паралич: Современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств. М.; 2013.
16. Кожанова Д.К. Реабилитация детей с детским церебральным параличом. Медицина и здравоохранение. 2017;3(01):30–32.
17. Дейнеко В.В., Крысюк О.Б., Сафонов Л.В., Шурыгин С.Н. Современные возможности и прогноз физической реабилитации детей с церебральным параличом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):88–91. DOI: 10.17116/jnevro202012006188.
18. Лупандина-Болотова Г.С., Клочкова О.А., Жердев К.В. и др. Оптимизация ранней физической реабилитации пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича. Педиатрическая фармакология. 2014;11(5):104–108. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1173.
19. Приказ Минздрава РФ № 340н от 15.06.15 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе». Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/documents/9214-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-15-iyunya-2015-g-340n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-detskom-tserebralnom-paraliche (дата обращения: 19.03.2025).
20. Приказ Минздрава РФ № 339н от 15.06.15 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза диагностики и подбора лечения)». Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/documents/9208-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-15-iyunya-2015-g-339n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-detskom-tserebralnom-paraliche-faza-diagnostiki-i-podbora-lecheniya (дата обращения: 19.03.2025).
21. Приказ Минздрава РФ № 349н от 16.06.15 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)». Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/documents/9218-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-16-iyunya-2015-g-349n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-detskom-tserebralnom-paraliche-faza-meditsinskoy-reabilitatsii (дата обращения: 19.03.2025).
22. Приказ Минздрава РФ № 878н от 23.10.19 «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей». Доступно по: https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/medactivities/licensing/documents/74891 (дата обращения: 19.03.2025).
23. Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):40–49. DOI: 10.17116/jnevro20171173140-49.
24. Комплексное восстановительное лечение детей с перинатальными энцефалопатиями. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб.; 2016.
25. Декопов А.В., Томский А.А., Исагулян Э.Д. Методы и результаты нейрохирургического лечения детского церебрального паралича. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2023;3:106–112. DOI: 10.17116/neiro202387031106.
26. Бобылова М.Ю., Шанавазова М.Д., Аскевова М.А. и др. Влияние восстановительного лечения на результаты электроэнцефалографии и течение эпилепсии при детском церебральном параличе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020;12(4):197–203. DOI: 10.17749/2077-8333.
27. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В., Буняян Н.Д. Базисные подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом препаратами ботулинического токсина типа А. Антибиотики и химиотерапия. 2017;62:5–6.
28. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук. Педиатрическая фармакология. 2013;10(5):31–39.
29. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., Бурсагова Б.И., Намазова-Баранова Л.С., Кузенкова Л.М., Мамедьяров А.М., Дворяковская Г.М. Сиалорея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии. Педиатрическая фармакология. 2015;12(4):398–406. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1420.
30. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И. и др. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича. Нервно-мышечные болезни. 2014;3:28–41.
31. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Артеменко А.Р., Фальковский И.В. Опыт

применения препарата ботулинического токсина типа а (Onabotulinumtoxin A) в лечении пациентов с детским церебральным параличом. Медицинский Совет. 2017;1S:113–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-113-121.
32. Змановская В.А. Клинические варианты спастических форм детского церебрального паралича и оценка эффективности ботулинотерапии. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Екатеринбург; 2011.
33. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций ботулинического токсина типа А при лечении спастических форм детского церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;11(116):98–107.
34. Клочкова О.А., Куренков А.Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(2):107–115. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2103.
35. Семёнова Е.В., Клочкова Е.В., Коршикова-Морозова А.Е., Трухачёва А.В., Заблоцкис Е.Ю. Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам. М.; 2018.
36. Тучков В.Е., Семаева Г.Н., Киселев Д.А. Применение комплексной методики реабилитации детей с гемипаретической формой ДЦП. В мире научных открытий. 2017;9(2):84–94. DOI: 10.12731/wsd-2017-2-84-94.
37. Микитченко Н.А., Дегтярева М.Г., Иванова И.И. и др. Войта-терапия в медицинской реабилитации детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы. Технологии восстановительной медицины и медицинской реабилитации. 2022;21(4):51–59. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-4-51-59.
38. Тучков В.Е., Киселев Д.А. Результаты стабилометрии при применении Войта-терапии у детей с ДЦП. В мире научных открытий. 2018;10(4):134–144. DOI: 10.12731/wsd-2018-4-134-144.
39. Тучков В.Е., Киселев Д.А. Влияние кинезиотейпирования в сочетании с Войта-терапией на координационные способности детей с ДЦП. Современные вопросы биомедицины. 2018;2(1):115–121.
40. Голубова Т.Ф., Власенко С.В., Марусич И.И., Отинов М.Д., Власенко Ф.С., Османов Э.А. Современные подходы к применению роботизированных устройств в комплексе реабилитации детей с церебральным параличом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023;100(5):36–44. DOI: 10.17116/kurort202310005136.
41. Захаров И.А., Панина О.С., Черненков Ю.В. Клиническое значение использования транскраниальной магнитотерапии в комплексной немедикаментозной реабилитации новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2021;17(1):33–39.
42. Пигида К.С., Овчинников Ю.Д., Лаврухина П.В. Методология применения водотерапии при ДЦП реабилитационный фактор биомеханики движений. Наука-2020. 2019;11(36):100–107.
43. Ростачева Е.А. Рефлексотерапия в комплексной реабилитации детей со спастической формой детского церебрального паралича. Медицина: теория и практика. 2019;4:475–476.
44. Ростачева Е.А., Суслова Г.А., Ростачева А.А., Суслов В.М., Булина О.В. Оригинальные методики рефлексотерапии с применением фармакопунктуры в реабилитации больных детским церебральным параличом. Физиотерапевт. 2024;1:34–43.
45. Рычкова Л.С., Смирнова Т.А., Конева О.Б., Ботова Н.Д., Николин В.В. Теоретические и практические аспекты социальной реабилитации детей с церебральным параличом. Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области №1. 2018;3(20):26–29.
46. Куранова Л. Б., Херодинов Б. И. Современные методы реабилитации детей с детским церебральным параличом. Лечащий врач. 2019;12:45–48. DOI: 10.26295/OS.2019.11.39.007.
47. Моисеева К.Е., Суслова Г.А., Заступова А.А., Глущенко В.А., Болотских В.М., Колотова А.С., Микиртичан Г.Л., Заславский Д.В. Медико-социальные проблемы распространенности детского церебрального паралича (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024;5:907–924. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-5-907-924.
48. Красавина Д.А., Иванов Ю.И. Новые возможности в лечении детей со спастичностью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):630–635. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-630-635.
49. Крючкова Т.А., Балакирева Е.А., Матвиенко Е.В. Основные факторы риска развития детского церебрального паралича. Российский педиатрический журнал. 2022;25(1):23–27. DOI: 10.46563/1560-9561-2022-25-1-23-27.
50. Шубочкина Е.И. Медико-социальные аспекты адаптации и профориентации детей и подростков с детским церебральным параличом в образовательных организациях (обзор литературы). Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2023;31(12):63–72. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-12-63-72.
51. Пономарева. Г.Л. Детский церебральный паралич. Учебное пособие. Киров: Кировский ГМУ; 2016.
52. Хан М.А., Дегтярева М.Г., Микитченко Н.А., Вахова Е.Л., Трояновская Е.А., Гоменюк Е.Ю. Физическая

реабилитация детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2023;22(3):199–207. DOI: 10.17816/625323.
53. Хан М.А., Чубарова А.И., Дегтярева М.Г., Микитченко Н.А., Румянцева М.В., Куянцева Л.В. Современные нелекарственные технологии медицинской реабилитации детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020;97(6):50–58. DOI: 10.17116/kurort20209706150.
54. Суслова Г.А., Булина О.В. К вопросу о медицинской реабилитации: современный уровень и перспективы развития. Детская медицина Северо-Запада. 2023;11(4):5–14. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.40.55.001.
55. Хан М.А., Петрова М.С., Дегтярева М.Г., Микитченко Н.А., Смотрина О.Ю., Шунгарова З.Х. Современные технологии физической реабилитация детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. Вестник восстановительной медицины. 2021;20(4):57–64. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-4-57-64.
56. Попков Д.А., Чибиров Г.М., Кожевников В.В., Гвоздев Н.С. Многоуровневые ортопедические вмешательства у детей со спастическим параличом. Гений ортопедии. 2021;27(4):475–480. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480.
57. Батышева Т.Т., ГузеваВ.И., Гузева О.В., Гузева В.В. Совершенствование доступности и качества медицинской помощи и реабилитации детей с детским церебральным параличом. Педиатр. 2016;7(1):65–72. DOI: 10.17816/PED7165-72.
58. Воловик М.Г., Шейко Г.Е., Кузнецов А.Н. Эффективность реабилитации детей 5–8 лет со спастическими формами ДЦП, по данным клинической оценки и тепловидения. Медицинский алфавит. 2019;4(39):14–22. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-39(414)-14-22.
59. Умарова М.П. Садикходжаев С.Ш. Усмонов Э.Б. Гуломкодиров М.М. Хамдамов С.У. Принципы реабилитации детей с детским церебральным параличом. «Экономика и социум». 2021;5(84 ч.2):421–424.
60. Гузева В.И. Федеральное руководство по детской неврологии. М.: МК; 2016.
61. Лосинская Н.Е., Кирьянова В.В. Опыт применения электрофореза лидазы и сульфата магния по глазнично-затылочной методике у детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения головного мозга. Физиотерапия – актуальное направление современной медицины. Сборник научных трудов Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. СПб.; 2007.
62. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;2:21–29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29.
63. Иванов Д.О., Гречаный С.В., Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Еремкина Ю.А., Ильичев А.Б., Касумов В.Р., Кощавцев А.Г., Охрим И.В., Поздняк В.В., Разумовский М.А., Шишков В.В., Шумилина М.В. Детский церебральный паралич. В книге: Руководство по педиатрии. В 11 томах. СПб.; 2021.
64. Иванов Д.О., Строкова Т.В., Камалова А.А., Александрович Ю.С., Таран Н.Н., Завьялова А.Н., Гузева В.И., Гузева О.В., Орел В.В., Новикова В.П., Гурова М.М., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Гавщук М.В. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. СПб.; 2020.
65. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;2:21–29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29.

REFERENCES

1. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s detskim cerebral'nym paralichom. Soyuz pediatrov Rossii. Moscow; 2017. (In Russian).
2. Tkachenko E.S., Goleva O.P., Shcherbakov D.V., Halikova A.R. Cerebral palsy: the state of knowledge of the problem (review). Mat' i Ditya v Kuzbasse. 2019;77(2):4–9. (In Russian).
3. Batysheva T.T., Bykova O.V., Vinogradov A.V. Cerebral palsy: current understanding of the problem (literature review). Russkij medicinskij zhurnal. 2012;20(8):401–405. (In Russian).
4. Nemkova S.A., Boldyrev V.G., Sorokin A.S., Kurbatov Yu.N. Cerebral palsy. Medicinskaya sestra. 2017;7:32–37. (In Russian).
5. Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Mednaya D.M. Epigenetic influences and brain development. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2023; 123 (3): 12-19. DOI: 10.17116/jnevro202312303112. (In Russian)
6. Haleckaya O.V., Sokolova O.G., Dovidenko R.H. Modern approach to diagnostics of perinatal hypoxic lesions of the nervous system in children of the first year of life. Sovremennye tekhnologii v medicine. 2009;2:46–52. (In Russian).
7. Prusakov V.F., Morozova E.A., Marulina V.I., Belousova M.V., Utkuzova M.A., Gamirova R.G., Knyazeva O.V., Morozov D.V., Zajkova F.M. The role of perinatal damage

to the nervous system in the formation of neurological pathology in childhood. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2016;9(2):65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2016. (In Russian).
8. Salkov V.N., Shmeleva S.V., Konovalenko S.V. Cerebral palsy. Causes. Clinical manifestations. Lecheniye i reabilitatsiya. Moscow; 2020. (In Russian).
9. Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Medvedev M.I. Modern principles of early diagnostics and complex treatment of perinatal lesions of the central nervous system and cerebral palsy. Metodicheskoe posobie. Moscow; 2013. (In Russian).
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.L. i dr. Comprehensive assessment of motor functions in patients with cerebral palsy. Moscow; 2014. (In Russian).
11. Kurenkov A.L., Batysheva T.T., Vinogradov A.V., Zyuzyaeva E.K. Spasticity in cerebral palsy: diagnostics and treatment strategies. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;7(2):24–28. (In Russian).
12. Suslova G.A., Bobko Ya.N., Rostacheva E.A., Suslov V.M., Adulas E.I., Liberman L.N., Bure N.P., Bobko A.Ya., Mizonova I.B., Bulina O.V., Bezushko M.L., Orel V.V., Sarchimeliya I.M., Lyahova S.V. Cerebral palsy in the assessment of the international classification of functioning (ICF). Uchebnoe posobie. Saint Petersburg; 2022. (In Russian).
13. Zolotareva A.A., Lorer V.V. Comprehensive assessment of the health of a child with cerebral palsy based on the ICF. Medicinskaya psihologiya v Rossii. 2020;12(4):4–6. DOI: 10.24412/2219-8245-2020-4-6. (In Russian).
14. Kozhevnikova V.T. Modern technologies of physical rehabilitation of patients with consequences of perinatal damage to the nervous system and cerebral palsy. Moscow; 2013. (In Russian).
15. Nemkova S.A. Cerebral palsy: Modern technologies in complex diagnostics and rehabilitation of cognitive disorders. Moscow; 2013. (In Russian).
16. Kozhanova D.K. Rehabilitation of children with cerebral palsy. Medicina i zdravoohranenie. 2017;3(01):30–32. (In Russian).
17. Dejneko V.V., Krysyuk O.B., Safonov L.V., Shurygin S.N. Current Possibilities and Prognosis of Physical Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(6):88–91. DOI: 10.17116/jnevro202012006188. (In Russian).
18. Lupandina-Bolotova G.S., Klochkova O.A., Zherdev K.V. i dr. Optimization of early physical rehabilitation of patients with spastic forms of cerebral palsy. Pediatricheskaya farmakologiya. 2014;11(5):104–108. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1173. (In Russian).
19. Prikaz Minzdrava RF N 340n ot 15.06.15 "Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi pri detskom cerebral'nom paraliche". Available at: https://minzdrav.gov.ru/documents/9214-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-15-iyunya-2015-g-340n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-detskom-tserebralnom-paraliche (accessed: 19.03.2025). (In Russian).
20. Prikaz Minzdrava RF N 339n ot 15.06.15 "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri detskom cerebral'nom paraliche (faza diagnostiki i podbora lecheniya)". Available at: https://minzdrav.gov.ru/documents/9208-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-15-iyunya-2015-g-339n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-detskom-tserebralnom-paraliche-faza-diagnostiki-i-podbora-lecheniya (accessed: 19.03.2025). (In Russian).
21. Prikaz Minzdrava RF N 349n ot 16.06.15 "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri detskom cerebral'nom paraliche (faza medicinskoj reabilitacii)". Available at: https://minzdrav.gov.ru/documents/9218-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-16-iyunya-2015-g-349n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-detskom-tserebralnom-paraliche-faza-meditsinskoy-reabilitatsii (accessed: 19.03.2025).. (In Russian).
22. Prikaz Minzdrava RF N 878n ot 23.10.19 "Ob utverzhdenii Poryadka organizacii medicinskoj reabilitacii detej". Available at: https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/medactivities/licensing/documents/74891 (accessed: 19.03.2025). (In Russian).
23. Nemkova S.A. Modern principles of complex diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2017;117(3):40–49. DOI: 10.17116/jnevro20171173140-49. (In Russian).
24. Complex rehabilitation treatment of children with perinatal encephalopathies. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachej. Saint Petersburg; 2016. (In Russian).
25. Dekopov A.V., Tomskij A.A., Isagulyan E.D. Methods and results of neurosurgical treatment of cerebral palsy. Voprosy nejrohirurgii imeni N.N. Burdenko. 2023;(3):106–112. DOI: 10.17116/neiro202387031106. (In Russian).
26. Bobylova M.Yu., Shanavazova M.D., Askevova M.A. i dr. The effect of rehabilitation treatment on the results of electroencephalography and the course of epilepsy in cerebral palsy. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2020;12(4):197–203. DOI: 10.17749/2077-8333. (In Russian).
27. Solov'eva A.P., Goryachev D.V., Arhipov V.V., Bunyatyan N.D. Basic approaches to assessing the effectiveness of treating spasticity syndrome in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A preparations. Antibiotiki i himioterapiya. 2017;62:5–6. (In Russian).
28. Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Namazova-Baranova L.S. Upper limb muscle spasticity patterns and the use of

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

botulinum toxin therapy in patients with cerebral palsy with hand lesions. Pediatricheskaya farmakologiya. 2013;10(5):31–39. (In Russian).
29. Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Karimova H.M., Bursagova B.I., Namazova-Baranova L.S., Kuzenkova L.M., Mamed'yarov A.M., Dvoryakovskaya G.M. Sialorrhea in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum therapy. Pediatricheskaya farmakologiya. 2015;12(4):398–406. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1420. (In Russian).
30. Kurenkov A.L., Klochkova O.A., Bursagova B.I. i dr. Use of botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of cerebral palsy. Nervno-myshechnye bolezni. 2014;3:28–41. (In Russian).
31. Kurenkov A.L., Klochkova O.A., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M., Artemenko A.R., Fal'kovskij I.V. Experience of using botulinum toxin type A (Onabotulinumtoxin A) in the treatment of patients with cerebral palsy. Medicinskij Sovet. 2017;1:113–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-113-121. (In Russian).
32. Zmanovskaya V.A. Clinical variants of spastic forms of cerebral palsy and evaluation of the effectiveness of botulinum therapy. PhD thesis. Ekaterinburg; 2011. (In Russian).
33. Kurenkov A.L., Klochkova O.A., Zmanovskaya V.A. The first Russian consensus on the use of multilevel injections of botulinum toxin type A in the treatment of spastic forms of cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2016;11(116):98–107. (In Russian).
34. Klochkova O.A., Kurenkov A.L. Muscle weakness and loss of motor skills in patients with cerebral palsy. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2020;19(2):107–115. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2103. (In Russian).
35. Semyonova E.V., Klochkova E.V., Korshikova-Morozova A.E., Truhachyova A.V., E.Yu. Rehabilitation of children with cerebral palsy: a review of modern approaches to help rehabilitation centers. Moscow; 2018. (In Russian).
36. Tuchkov V.E., Semaeva G.N., Kiselev D.A. Application of a comprehensive rehabilitation technique for children with hemiparetic cerebral palsy. V mire nauchnyh otkrytij. 2017;9(2):84–94. DOI: 10.12731/wsd-2017-2-84-94. (In Russian).
37. Mikitchenko N.A., Degtyareva M.G., Ivanova I.I. i dr. Vojta therapy in medical rehabilitation of children with consequences of perinatal lesions of the central nervous system. Tekhnologii vosstanovitel'noj mediciny i medicinskoj reabilitacii. 2022;21(4):51–59. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-4-51-59. (In Russian).
38. Tuchkov V.E., Kiselev D.A. Results of stabilometry with the use of Vojta therapy in children with cerebral palsy. V mire nauchnyh otkrytij. 2018;10(4):134–144. DOI: 10.12731/wsd-2018-4-134-144. (In Russian).
39. Tuchkov V.E., Kiselev D.A. The influence of kinesiotaping in combination with Vojta therapy on the coordination abilities of children with cerebral palsy. Sovremennye voprosy biomediciny. 2018;2(1):115–121. (In Russian).
40. Golubova T.F., Vlasenko S.V., Marusich I.I., Otinov M.D., Vlasenko F.S., Osmanov E.A. Modern approaches to the use of robotic devices in the rehabilitation of children with cerebral palsy. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2023;100(5):36–44. DOI: 10.17116/kurort202310005136. (In Russian).
41. Zaharov I.A., Panina O.S., Chernenkov Yu.V. Clinical significance of using transcranial magnetic therapy in complex non-drug rehabilitation of newborns with perinatal lesions of the central nervous system. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2021;17(1):33–39. (In Russian).
42. Pigida K.S., Ovchinnikov Yu.D., Lavruhina P.V. Methodology of using water therapy in cerebral palsy rehabilitation factor of biomechanics of movements. Nauka-2020. 2019;11(36):100–107. (In Russian).
43. Rostacheva E.A. Reflexotherapy in complex rehabilitation of children with spastic cerebral palsy. Medicine: Theory and Practice. 2019;4:475–476. (In Russian).
44. Rostacheva E.A., Suslova G.A., Rostacheva A.A., Suslov V.M., Bulina O.V. Original methods of reflexology using pharmacopuncture in the rehabilitation of patients with cerebral palsy. Fizioterapevt. 2024;1:34–43. (In Russian).
45. Rychkova L.S., Smirnova T.A., Koneva O.B., Botova N.D., Nikolin V.V. Theoretical and practical aspects of social rehabilitation of children with cerebral palsy. Vestnik soveta molodyh uchyonyh i specialistov Chelyabinskoj oblasti №1. 2018;3(20):26–29. (In Russian).
46. Kuranova L.B., Herodinov B.I. Modern methods of rehabilitation of children with cerebral palsy. Lechashchij vrach. 2019;12:45–48. DOI: 10.26295/OS.2019.11.39.007. (In Russian).
47. Moiseeva K.E., Suslova G.A., Zastupova A.A., Glushchenko V.A., Bolotskih V.M., Kolotova A.S., Mikirtichan G.L., Zaslavskij D.V. Medical and social problems of the prevalence of cerebral palsy in children (literature review). Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki. 2024;5:907–924. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-5-907-924. (In Russian).
48. Krasavina D.A., Ivanov Yu.I. New Possibilities in Treating Children with Spasticity. RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2021;5(10):630–635. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-630-635. (In Russian).
49. Kryuchkova T.A., Balakireva E.A., Matvienko E.V. The main risk factors for the development of cerebral palsy. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2022;25(1):23–27. DOI: 10.46563/1560-9561-2022-25-1-23-27. (In Russian).
50. Shubochkina E.I. Medical and social aspects of adaptation and career guidance of children and adolescents

with cerebral palsy in educational organizations (literature review). Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO. 2023;31(12):63–72. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-12-63-72. (In Russian).
51. Ponomareva G.L. Cerebral palsy. Uchebnoe posobie. Kirov: Kirovskij GMU; 2016. (In Russian)
52. Han M.A., Degtyareva M.G., Mikitchenko N.A., Vahova E.L., Troyanovskaya E.A., Gomenyuk E.Yu. Physical rehabilitation of children with consequences of perinatal damage to the central nervous system. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya. 2023;22(3):199–207. DOI: 10.17816/625323. (In Russian).
53. Han M.A., Chubarova A.I., Degtyareva M.G., Mikitchenko N.A., Rumyanceva M.V., Kuyanceva L.V. Modern nondrug technologies for medical rehabilitation of children with consequences of perinatal damage to the central nervous system. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2020;97(6):50–58. DOI: 10.17116/kurort20209706150. (In Russian).
54. Suslova G.A., Bulina O.V. On the issue of medical rehabilitation: current level and development prospects. Children's Medicine of the North-West. 2023;11(4):5–14. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.40.55.001. (In Russian).
55. Han M.A., Petrova M.S., Degtyareva M.G., Mikitchenko N.A., Smotrina O.Yu., Shungarova Z.H. Modern technologies of physical rehabilitation of children with perinatal lesions of the central nervous system. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2021;20(4):57–64. DOI:10.38025/2078-1962-2021-20-4-57-64. (In Russian).
56. Popkov D.A., Chibirov G.M., Kozhevnikov V.V., Gvozdev N.S. Multilevel orthopedic interventions in children with spastic paralysis. Genij ortopedii. 2021;27(4):475–480. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480. (In Russian).
57. Batysheva T.T., Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V. Improving the availability and quality of medical care and rehabilitation of children with cerebral palsy. Pediatr. 2016;7(1):65–72. DOI: 10.17816/PED7165-72. (In Russian).
58. Volovik M.G., Shejko G.E., Kuznecov A.N. Efficiency of rehabilitation of children aged 5–8 years with spastic forms of cerebral palsy, according to clinical assessment and thermal imaging. Medicinskij alfavit. 2019;4(39):14–22. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-39(414)-14-22. (In Russian).
59. Umarova M.P. Sadikkhodzhaev S.Sh. Usmonov E.B. Gulomkodirov M.M. Hamdamov S.U. Principles of rehabilitation of children with cerebral palsy. Ekonomika i socium. 2021;5(84 ch.2):421–424. (In Russian).
60. Guzeva V.I. Federal Guide to Child Neurology. Moscow: MK; 2016. (In Russian).
61. Losinskaya N.E., Kir'yanova V.V. Experience of using electrophoresis of lidase and magnesium sulfate by the orbito-occipital method in children of the first year of life with the consequences of perinatal brain damage. Physiotherapy is a relevant area of modern medicine. Sbornik nauchnyh trudov Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovaniya. Saint Petersburg; 2007. (In Russian).
62. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Klikunova K.A. Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social conditions. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022;(2):21–29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29. (In Russian).
63. Ivanov D.O., Grechanyj S.V., Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Eremkina Yu. A., Il'ichev A.B., Kasumov V.R., Koshchavcev A.G., Ohrim I.V., Pozdnyak V.V., Razumovskij M.A., Shishkov V.V., Shumilina M.V. Cerebral palsy. V knige: Rukovodstvo po pediatrii. V 11 tomah. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).
64. Ivanov D.O., Strokova T.V., Kamalova A.A., Aleksandrovich Yu.S., Taran N.N., Zav'yalova A.N., Guzeva V.I., Guzeva O.V., Orel V.V., Novikova V.P., Gurova M.M., Bel'mer S.V., Havkin A.I., Gavshchuk M.V. Diagnostics and correction of nutritional status in children with cerebral palsy. Saint Petersburg; 2020. (In Russian).
65. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Klikunova K.A. Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social conditions. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022;2:21–29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29. (In Russian).

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

УДК 616.24-002-053.1/.32-071.3-022.7-079-02-092-07
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.52.50.006

ВРОЖДЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Светлана Евгеньевна Павлова, Галина Николаевна Чумакова, Александра Сергеевна Панченко, Лариса Арзумановна Федорова, Елена Венедиктовна Бем, Ирина Владимировна Мызникова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Лариса Арзумановна Федорова — к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. E-mail: arslarissa@rambler.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9747-762X SPIN: 5474-0902

Для цитирования:
Павлова С.Е., Чумакова Г.Н., Панченко А.С., Федорова Л.А., Бем Е.В., Мызникова И.В. Врожденная пневмония. Современное состояние проблемы. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):82–93. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.52.50.006

Поступила: 14.01.2025 **Одобрена: 11.02.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

ВВЕДЕНИЕ. Врожденная пневмония является одной из частых и тяжелых патологий, обусловливающих повышенную неонатальную заболеваемость и летальность, оказывающих существенное влияние на показатель младенческой смертности. Заболеваемость врожденной пневмонией в Российской Федерации составляет 1% среди доношенных новорожденных, у недоношенных детей, родившихся с массой тела более 1000 г, — 8%, а у детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, достигает 25%. Летальность новорожденных с врожденной пневмонией варьирует в диапазоне 0,8–9%. Новорожденные дети более чувствительны к определенным патогенам, которые редко вызывают поражение легких у детей старшего возраста. Ведущее значение в развитии врожденной пневмонии принадлежит факторам риска со стороны матери и ребенка. Реализация клинических проявлений и тяжесть врожденной пневмонии зависят от периода инфицирования (внутриутробно или интранатально) и способа проникновения инфекционного агента к плоду (трансплацентарный, восходящий или контактный пути), а также особенностей возбудителя (бактерии, вирусы, простейшие, грибы). Особое значение для реализации заболевания имеет иммунный статус ребенка: у иммунокомпрометированных новорожденных, включая экстремально недоношенных детей, детей с врожденными пороками развития, иммунодефицитными состояниями риск развития заболевания значительно выше. В данном обзоре литературы представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и факторах риска, диагностике, лечении врожденной пневмонии, а также приведены данные об отдаленных последствиях врожденной пневмонии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *врожденная пневмония, новорожденные дети, недоношенный новорожденный*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.52.50.006

CONGENITAL PNEUMONIA. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Svetlana E. Pavlova, Galina N. Chumakova, Aleksandra S. Panchenko, Larisa A. Fedorova, Elena V. Bem, Irina V. Myznikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Larisa A. Fedorova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Postgraduate Education. E-mail: arslarissa@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9747-762X SPIN: 5474-0902

For citation:
Pavlova SE, Chumakova GN, Panchenko AS, Fedorova LA, Bem EV, Myznikova IV. Congenital pneumonia. The current state of the problem. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):82–93. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.52.50.006

Received: 14.01.2025 **Revised: 11.02.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. Congenital pneumonia is one of the frequent and severe pathologies that cause increased neonatal morbidity and have a significant impact on infant mortality.The epidemiology of the disease and the etiological causes differ in frequency in groups of full-term and premature infants and the variety of pathogens. The incidence of congenital pneumonia in the Russian Federation is 1% among full–term newborns, 8% in premature babies born with a body weight of more than 1,000 grams, and 25% in children born with a body weight of less than 1,000 grams. The mortality rate of newborns with congenital pneumonia varies in the range of 0.8–9%. Newborn babies are more sensitive to certain pathogens that rarely cause lung damage in older children. The leading role in the development of congenital pneumonia belongs to risk factors on the part of the mother and child.The clinical manifestations and severity of congenital pneumonia depend on the period of infection (intrauterine or intrapartum) and the way of penetration of the infectious agent to the foetus (transplacental, ascending or contact routes), as well as the characteristics of the pathogen (bacteria, viruses, protozoa, fungi). The immune status of the child is of particular importance for the realisation of the disease: immunocompromised newborns (including extremely premature infants, children with congenital malformations, immunodeficiency states) have a significantly higher risk of developing the disease. This literature review presents current information on the etiology, pathogenesis and risk factors, diagnosis, treatment of congenital pneumonia, and also provides data on the remote consequences of the pathology. This is a severe disease of newborns, which dictates the need for timely diagnosis and urgent medical care, which will reduce the risk of possible complications and mortality in a group of young children.

KEYWORDS: *congenital pneumonia, newborn babies, premature newborn*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная пневмония (ВП) — острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением респираторных отделов легких, возникшее во внутриутробном или интранатальном периоде. Инфицирование во внутриутробном периоде развития ребенка происходит в результате восходящего пути проникновения инфекционного агента через хориоамниотические мембраны, гематогенным путем (трансплацентарно), либо при попадании в легкие инфицированных околоплодных вод. Интранатальное инфицирование обусловлено контактным способом заражения, при котором возбудитель попадает в легкие ребенка при прохождении по инфицированным родовым путям. Заболевание проявляется обычно в первые 72 часа после рождения [1].

Согласно классификации бронхолегочных заболеваний, у новорожденных выделяют врожденные (внутриутробные) и постнатальные (приобретенные) пневмонии. Постнатальные пневмонии могут быть внебольничными, внутрибольничными, вентилятор-ассоциированными, аспирационными, характеризоваться разными путями, условиями и временем инфицирования [2].

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в Российской Федерации (РФ) заболеваемость ВП составляет около 1% среди доношенных новорожденных и примерно 8% среди недоношенных детей, родившихся с массой тела более 1000 г, а у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела менее 1000 г (ЭНМТ), достигает 25% [1, 3]. В нашей стране заболеваемость врожденной пневмонией в несколько раз выше, чем в странах Европы и Северной Америки, что может быть связано с различными диагностическими принципами (включением данной нозологической формы в структуру диагноза раннего неонатального сепсиса) [4].

Летальность новорожденных вследствие ВП варьирует в диапазоне 0,8–9% [1, 5]. Летальные исходы отмечаются главным образом у недоношенных детей, что связано с морфофункциональной незрелостью бронхолегочной системы, гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также неспецифических защитных факторов органов дыхания [6]. Так, летальность у доношенных детей составляет 1%, у недоношенных, родившихся с массой тела 1000 г и более — 1,3%, а у детей с ЭНМТ достигает 9% и более [1].

Следует отметить, что новорожденные дети более чувствительны к определенным патогенам, которые редко вызывают поражение легких у детей старшего возраста.

При внутриутробном пути инфицирования наибольшую роль играют *Toxoplasma gondii*, *Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Rubella, Enteroviruses*, а также *Mycobacterium tuberculosis* и *Treponema pallidum* [7]. При восходящей инфекции основное значение принадлежит *Group B Streptococcus, Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum* [8, 9].

В экономически развитых странах мира основной причиной развития ВП являются стрептококки группы В [10].

В Российской Федерации среди этиологических факторов интранатального инфицирования лидируют *Streptococcus agalactiae* (группы В), *Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydia trachomatis* [11].

В основе статистического кодирования ВП по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) лежит эпидемиологический принцип.

Врожденная пневмония (P23):

- P23.0 Вирусная врожденная пневмония.
- P23.1 Врожденная пневмония, вызванная хламидиями.
- P23.2 Врожденная пневмония, вызванная стафилококками.
- P23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококками группы В.
- P23.4 Врожденная пневмония, вызванная *Escherichia coli.*
- P23.5 Врожденная пневмония, вызванная *Pseudomonas.*
- P23.6 Врожденная пневмония, вызванная другими бактериальными агентами: *Haemophilus influenzae, Klebsiella, Mycoplasma*, *Streptococcus*, за исключением группы В.
- P23.8 Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями.
- P23.9 Врожденная пневмония, неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В развитии ВП ведущее значение принадлежит факторам риска со стороны матери и ребенка, таким как острая инфекция у матери или обострение хронической; хориоамнионит; бактериурия у матери во время данной беременности; колонизация

родовых путей матери *Group B Streptococcus*; хирургическое лечение плода; инвазивные процедуры во время беременности; недоношенность; преждевременное излитие околоплодных вод (безводный период более 18 часов); нарушения токограммы плода (хроническая внутриутробная гипоксия плода) [6, 12–15].

ПАТОГЕНЕЗ

Врожденная пневмония может быть как первичным заболеванием, так и представлять собой один из компонентов тяжелого системного инфекционного процесса [6, 11].

Бактериальное или вирусное воспаление в дистальных отделах дыхательных путей приводит к повреждению клеток эпителия, обструкции, нарушению дренажной функции и механики дыхания, изменению кровообращения в легких, что способствует развитию ателектазов, появлению «воздушных ловушек» и последующему несоответствию вентиляции и перфузии [1, 14, 16–18].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Манифестация клинических проявлений ВП наступает сразу после рождения или в первые часы и во многом определяется таксономическими свойствами возбудителя инфекции. Чаще всего клиническая картина ВП неспецифична [1, 7, 12].

Респираторные расстройства включают тахипноэ, эпизоды апноэ, цианоз, втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, «экспираторное хрюканье», парадоксальное дыхание. У части детей может быть пенистое отделяемое изо рта и из носа, связанное с появлением в отечной жидкости дыхательных путей белка на фоне повышения проницаемости легочных сосудов. Кашель чаще всего отсутствует, исключение составляет ВП хламидийной этиологии, для которой характерен отрывистый кашель [1, 8].

Ранними маркерами внутриутробного инфекционного поражения легких являются тяжелая перинатальная гипоксия, низкая оценка по шкале Апгар, гипоксемия, метаболический лактат-ацидоз. Рекомендуется провести оценку степени дыхательной недостаточности с использованием общепринятых клинических шкал Сильвермана–Андерсена и Даунса [19].

Часто ВП проявляется не бронхолегочной симптоматикой, а ухудшением общего состояния новорожденного. В этом случае определяются угнетение нервно-рефлекторной деятельности ребенка, вялость, снижение тургора тканей, мышечная гипотония, адинамия или беспокойство. Обращает на себя внимание бледность кожных покровов, сероватый оттенок кожи, периоральный цианоз, акроцианоз, усиливающийся при беспокойстве ребенка или при кормлении, слабое сосание или отказ ребенка от груди.

Клиническая картина при ВП сопровождается нарушением терморегуляции (лихорадкой или гипотермией) [1, 15]. Можно также отметить желтуху, не связанную с развитием гемолитической болезни новорожденных, геморрагические проявления, диарею, вздутие живота, нарушение усвоения пищи.

При аускультации в легких выслушивается ослабленное или жесткое дыхание, локализованные или диффузные влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация. Возможны тахикардия выше 180 ударов в минуту, глухость тонов сердца.

При тяжелом течении или несвоевременном лечении ВП может прогрессировать и приводить к серьезным осложнениям, в числе которых легочная гипертензия, плеврит, пневмоторакс [19].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Недоношенные новорожденные составляют группу риска по развитию тяжелой ВП ввиду выраженной морфофункциональной незрелости бронхолегочной системы, неполноценной функции иммунной системы, а также дефицита сурфактанта [20]. Недоношенные дети с врожденной пневмонией чаще, чем доношенные, нуждаются в проведении реанимационных мероприятий, требуют более длительной инвазивной респираторной терапии, что ассоциируется с высоким риском развития бронхолегочной дисплазии и других осложнений заболевания. Кроме того, ВП у недоношенных детей ассоциирована с высоким риском летального исхода как в раннем неонатальном периоде, так и после выписки из стационара [6, 21–23].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В общем клиническом анализе крови при ВП обращают внимание на лейкоцитоз со сдвигом формулы до палочкоядерных форм, тромбоцитопению, общее число нейтрофилов и незрелых клеток. В то же время гематологические показатели не коррелируют с клиническим течением ВП и не могут

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

использоваться для оценки тяжести заболевания у новорожденных [24].

У детей с ВП отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови, который оценивается не ранее 24 часов жизни ребенка. Повышение уровня СРБ является ранним признаком бактериальной инфекции у доношенных детей, тогда как подобная закономерность между его концентрацией в крови у недоношенных детей и наличием у них инфекционной патологии четко не доказана [19]. Определение уровня СРБ и оценку показателей клинического анализа крови рекомендуется выполнить повторно через 48 часов, если не удалось установить диагноз ВП ранее. Проводя дифференциальную диагностику, необходимо помнить, что при респираторном дистресс-синдроме, в отличие от ВП, воспалительные маркеры и микробиологическое исследования биоматериала отрицательны.

Идентификация возбудителей инфекционного процесса имеет первостепенное значение для выбора этиотропного лечения. Показаны бактериологические посевы (аспират из трахеи, содержимое зева, кровь) с определением возбудителя и чувствительности к антибактериальным препаратам [25].

Показано выполнение полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови в режиме реального времени на грамположительную и грамотрицательную флору, TORCH-инфекции (Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus), вирусы, атипичные возбудители и грибы.

У новорожденных с ВП необходима оценка кислотно-основного состояния, газового состава крови, уровня лактата.

Определение уровня прокальцитонина имеет вспомогательное диагностическое значение при сочетанной оценке с уровнем СРБ [1, 16]. Как отмечается в ряде научных исследований, прокальцитониновый тест более чувствителен для диагностики нозокомиальной инфекции [26].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Среди инструментальных методов диагностики ВП особое место занимает рентгенография грудной клетки.

Рентгенологические изменения при ВП вариабельны и могут быть представлены очаговыми инфильтративными тенями, участками консолидации на фоне компенсаторного повышения воздушности легочной ткани в местах, где отсутствует инфильтрация [1, 3, 12]. Поскольку очаговые тени в легких как ведущий признак пневмонии определяются не во всех случаях ВП, следует обращать внимание на другой рентгенологический признак — усиление бронхососудистого рисунка [27]. Следует помнить, что рентгенологическая картина ВП динамична и требует сопоставления с клиническими и лабораторными данными.

Дополнительным методом исследования при ВП является ультразвуковое исследование грудной клетки, которое позволяет оценить состояние легких, плевры и плевральной полости.

С целью дифференциальной диагностики при подозрении на наличие пороков развития и опухолей бронхолегочной системы, при неясности диагноза по данным клинических и рентгенологических методов, а также для раннего выявления осложнений используются компьютерная томография или магнитно-резонансная томография грудной клетки. По показаниям могут быть выполнены электрокардиограмма, эхокардиография, нейросонография, ультразвуковое исследование брюшной полости [28–30].

Новорожденным с ВП необходимо проводить мониторинг основных жизненных параметров: частоты дыхательных движений, показателя насыщенности крови кислородом, частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела, диуреза.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Для подтверждения диагноза используются две группы критериев: основной и вспомогательный. Основной критерий диагностики ВП — это наличие инфильтративных теней по данным рентгенограммы легких, выявленных в первые трое суток жизни ребенка.

Диагноз врожденной пневмонии может быть подтвержден, если выявлен основной и/или три (и более) вспомогательных диагностических признака [5, 10, 19].

Вспомогательные диагностические критерии

К вспомогательным критериям диагностики ВП относятся такие клинические признаки, как измененная температура тела (температура тела менее 36,0 °С или гипертермия свыше 38,5 °С); проявления сердечно-сосудистой недостаточности (бради- или тахикардия, артериальная гипотензия), централизация кровообращения (симптом «белого пятна» более 3 с), дыхательные нарушения

Таблица 1. Лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель [19]

Table 1. Clinical and laboratory signs of the course of the infectious process in children with postconceptual age less than 44 weeks [19]

Лабораторные признаки инфекционного процесса / Laboratory signs of the infectious process

Содержание лейкоцитов / White blood cell count

- лейкопения менее 5×10^9/л / leukopenia less than 5×10^9/l

или / or

- лейкоцитоз в 1–2 с. ж. более 30×10^9/л; в 3–7 с. ж. более 20×10^9/л / leukocytosis in 1–2 s. w. more than 30×10^9/l; in 3–7 s. w. more than 20×10^9/l

Абсолютное количество нейтрофилов / The absolute number of neutrophils

- нейтрофилез более $20*\times10^9$/л в 1–2 с. ж.; более 7×10^9/л после 3 с. ж. / neutrophilosis is more than 20×10^9/l in 1–2 s. w.; more than 7×10^9/l after 3 s. w.
- нейтропения / neutropenia

Возраст (часы) / Age (hours)	**Вес >1500 г / Weight >1500 g**	**Возраст (часы) / Age (hours)**	**Вес ≤1500 г / Weight ≤1500 g**
0–6	<2000 кл/мкл / kl/mkl	0-6	<500 кл/мкл / kl/mkl
>6–12	<4000 кл/мкл / kl/mkl	>6-12	<1500 кл/мкл / kl/mkl
>12–24	<6000 кл/мкл / kl/mkl	>12-30	<1800 кл/мкл / kl/mkl
>24–48	<4000 кл/мкл / kl/mkl	>30-48	<1500 кл/мкл / kl/mkl
>48–72	<2000 кл/мкл / kl/mkl	>48	<1100 кл/мкл / kl/mkl

Отношение доли юных форм к общему количеству нейтрофилов (нейтрофильный индекс) / The ratio of the proportion of juvenile forms to the total number of neutrophils (neutrophil index)

- более 0,2 / more than 0.2

Особенности морфологии нейтрофилов (исследуется в сомнительных случаях) / Features of neutrophil morphology (investigated in doubtful cases)

- токсическая зернистость / toxic granularity;
- вакуолизация / vacuolization;
- появление телец Доли (базофильные участки в цитоплазме) / the appearance of corpuscles Doli (basophilic sites in the cytoplasm)

Тромбоцитопения / Thrombocytopenia

- менее 150×10^9/л / less than 150×10^9/l

Повышение уровней маркеров воспаления / Increased levels of inflammatory markers

- повышенный уровень С-реактивного белка в крови (верхняя граница нормативных значений СРБ определяется используемым методом и типом анализатора) / elevated levels of C-reactive protein in the blood (the upper limit of the standard values of CRP is determined by the method used and the type of analyzer)

Метаболический ацидоз / Metabolic acidosis

- лактат сыворотки свыше 2 ммоль/л / serum lactate over 2 mmol/l

Исследование плаценты / Examination of the placenta

- такие изменения в плаценте, как децидуит, фунизит, инфильтрации тканей плаценты могут косвенно указывать на реализацию инфекционного процесса у новорожденного и являются дополнительным фактором при постановке диагноза пневмонии (зависит от уровня лечебного учреждения, оказывающего помощь новорожденным) / changes in the placenta such as deceduitis, funicitis, and infiltration of placental tissues may indirectly indicate the implementation of the infectious process in a newborn and are an additional factor in the diagnosis of pneumonia (depends on the level of the medical institution providing care to newborns)

Рентгенограмма грудной клетки / Chest X-ray

- усиление бронхососудистого рисунка / enhancement of bronchovascular pattern;
- усиление рисунка за счет сетчатых/зернистых структур, особенно на рентгенограммах в случае сочетания с дефицитом сурфактанта / enhancement of the pattern due to reticular/granular structures, especially on radiographs in the case of a combination with a deficiency of surfactant

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Лабораторные признаки инфекционного процесса / Laboratory signs of the infectious process
и/или / and/or • локальное понижение прозрачности легочной ткани с повышенной воздушностью задействованных в процессе дыхания участков легочной ткани / local decrease in the transparency of lung tissue with increased airiness of the lung tissue areas involved in the breathing process
Эпизоды интолерантности к глюкозе, зарегистрированные как минимум дважды (при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы) / Episodes of glucose intolerance recorded at least twice (with appropriate age of glucose intake rate) • гипогликемия менее 2,6 ммоль/л / hypoglycemia less than 2.6 mmol/l; • гипергликемия более 10 ммоль/л / hyperglycemia more than 10 mmol/l
Воспалительные изменения в клиническом анализе мочи / Inflammatory changes in the clinical analysis of urine • лейкоцитурия свыше 10–15 в поле зрения в сочетании с бактериурией и протеинурией (содержание белка более 0,2 мг/л) — после 48 часов / *Leukocyturia over 10–15 in the visual field in combination with bacteriuria and proteinuria (protein content over 0.2 mg/l) — after 48 hours*

в виде эпизодов апноэ или тахипноэ, потребности в респираторной поддержке; олигурия, серый цвет кожных покровов, интолерантность к энтеральному питанию; неврологическая патология (вялость или угнетение, судороги), проявления геморрагического синдрома, ранняя желтуха, гепатомегалия, эпизоды интолерантности к глюкозе (гипо- или гипергликемия), воспалительные изменения в анализе мочи, наличие других гнойно-воспалительных очагов у ребенка. Особого внимания заслуживают лабораторные критерии ВП (табл. 1) [19].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика ВП проводится с респираторным дистресс-синдромом, транзиторным тахипноэ новорожденных, аспирацией мекония, аспирацией околоплодных вод, врожденными пороками легких и сердца, ранним неонатальным сепсисом, легочной гипертензией новорожденных. Основное внимание при проведении дифференциальной диагностики следует уделять наличию факторов риска ВП у новорожденного, данным рентгенологического и лабораторного обследования [19].

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение ВП включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Этиотропная терапия

Чаще всего ВП имеет бактериальную этиологию, поэтому ключевым аспектом лечения является антибактериальная терапия [19, 29, 31, 32].

Назначение антибактериальных препаратов по подозрению на ВП рекомендуется в как можно более ранние сроки. Рождение недоношенного ребенка с ЭНМТ и ОНМТ с дыхательными нарушениями, а также доношенного ребенка, нуждающегося в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), являются показаниями для старта антибактериальной терапии [19, 31, 32]. Наиболее целесообразно назначать антибактериальную терапию не позднее 2 часов жизни ребенка, а в случае рождения ребенка с ЭНМТ – в родильном зале. Детям с массой тела более 1500 г при рождении и дыхательными расстройствами, не требующими проведения традиционной ИВЛ, а также получающим неинвазивную дыхательную терапию в режиме спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением (CPAP) или неинвазивную ИВЛ, либо детям без респираторной поддержки, антибактериальная терапия назначается в соответствии с диагностическими критериями ВП [19, 31, 32].

Антибактериальные препараты, назначенные при подозрении на врожденную пневмонию в первые сутки жизни ребенка, отменяются, если в течение 48–72 часов жизни нет клинико-лабораторного и инструментального подтверждения наличия ВП. В случае, когда диагноз врожденной пневмонии установлен, стартовая антибактериальная терапия продолжается в течение как минимум 7 дней, далее выполняется клинико-лабораторное обследование с контролем маркеров воспаления.

В качестве стартовой антибактериальной эмпирической терапии используются пенициллины и аминогликозиды. Альтернативная схема

подразумевает назначение защищенных пенициллинов новорожденным, у матерей которых при бактериологическом посеве выявлена флора, резистентная к препаратам эмпирической схемы антибактериальной терапии. Не рекомендуется использовать в стартовой схеме антибиотикотерапии вместо полусинтетического пенициллина цефалоспорины, поскольку они имеют побочные эффекты и не активны относительно *Listeria monocitogenes* [8].

Коррекция антибактериальной терапии проводится после получения результатов лабораторного исследования и чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам.

В целом длительность и тактика антибактериальной терапии определяются индивидуально для каждого ребенка, что зависит от тяжести состояния и динамики клинических и лабораторных показателей. При нормализации клинической картины, уровней маркеров воспаления и клинического анализа крови проводится отмена антибактериальной терапии.

Патогенетическая терапия

При ВП необходимо проведение адекватной инфузионной терапии, объем жидкости и парентерального питания рассчитываются на основе физиологических потребностей и патологических потерь [19]. Адекватность инфузионной программы оценивается на основании клинико-лабораторного контроля водно-электролитного баланса.

При выявлении признаков расстройства периферической или центральной гемодинамики рекомендуется назначение кардиотонических препаратов.

Важным аспектом лечения ВП является респираторная терапия, в задачи которой входят: достижение и поддержку адекватного газообмена и альвеолярной вентиляции, уменьшение вероятности вентилятор-ассоциированного повреждения легких и расстройств гемодинамики, поддержание комфорта пациента за счет устранения десинхронизации. Раннее начало респираторной поддержки позволяет уменьшить ее продолжительность и использовать более мягкие параметры вентиляции [1, 3].

У новорожденных детей используются современные стратегии и технологии респираторной терапии: CPAP, неинвазивная вентиляция легких, высокочастотная осцилляторная вентиляция легких, механическая вентиляция легких [33].

По возможности, необходимо сократить продолжительность инвазивной ИВЛ, что позволит минимизировать риск ИВЛ-ассоциированных осложнений. Недоношенным детям показана сурфактантная терапия.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение ВП заключается в обеспечении оптимальных условий выхаживания новорожденных, создании комфортного микроклимата [3].

При подозрении на ВП ребенок, с учетом тяжести его состояния, переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, палату интенсивной терапии или в отделение патологии новорожденных. Показано как можно более раннее начало энтерального питания, предпочтительно грудное вскармливание. При невозможности энтерального питания назначается парентеральное питание.

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

Прогноз для здоровья при ВП при своевременной диагностике и терапии, а также при отсутствии сопутствующих заболеваний, благоприятный. Однако недоношенные дети, перенесшие врожденную пневмонию, имеют высокий риск развития бронхолегочной дисплазии, постинфекционного бронхиолита, требующих длительного медицинского сопровождения [1].

Помимо отдаленных исходов, заболевание может сопровождаться ранними осложнениями. Так, у недоношенных детей доказана ассоциация ВП с повышенной частотой развития гипоксически-геморрагических поражений головного мозга [34], обусловливающих неблагоприятный неврологический прогноз, включая детский церебральный паралич [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная пневмония остается актуальной проблемой современной неонатологии. Это тяжелое заболевание новорожденных, которое диктует необходимость своевременной диагностики и оказания ургентной медицинской помощи, что позволит снизить риск возможных осложнений и летальности в группе детей раннего возраста.

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Кршеминская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е., Межинский С.С. Неонатальная пульмонология. М.: Севен-Принт; 2022.
2. Геппе Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. Доктор. Ру.2009;2:7–13.
3. Самсыгина Г.А. Пневмонии у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
4. Брайант К.А., Кузман-Коттрилл Д.А., Османов И.М., Борзакова С.Н. Руководство по профилактике инфекционных заболеваний в педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
5. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н. Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;63(5):245–250. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-5-245-250.
6. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018;6(3):74–98. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003.
7. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. Пневмонии у новорожденных детей. Педиатрия. Consilium Medicum.2021;3:214–223.DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201060.
8. Kassim Z.J., Zainudin Z., Masri S.N., Yubbu P., Othman N. An Overview of Atypical Bacterial in Congenital Pneumonia. Malaysian Journal of Paediatrics and Child Health. 2018;24(2):1–13.
9. Wang J., Xia C., Sharma A., Gaba G.S., Shabaz M. Chest CT Findings and Differential Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia and Mycoplasma pneumoniae Combined with Streptococcal Pneumonia in Children. J Healthc Eng. 2021:8085530. DOI: 10.1155/2021/8085530.
10. Zainudin Z., Kassim Z.J., Othman N. Congenital pneumonia. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2018;13(4):255–267. DOI: 10.1055/s-0038-1672131.
11. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Клочин В.Д., Овсянко Е.В., Логинова А.Б., Ляшенко С.Л. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2020;3:52–63. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-52-63.
12. Овсянников Д.Ю., Володин Н.Н., Богданова А.В., Бойцова Е.В., Халед М., Кршеминская И.В., Запевалова Е.Ю., Илларионова Т.Ю. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(2):178–185. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-178-185.
13. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Загребельная Н.В., Гогель Л.Ю., Кочергаева Т.В., Дремлюга Н.М. Анализ частоты врожденных пневмоний у новорожденных от матерей группы высокого риска. Пермский медицинский журнал. 2022;39(6):28–37. DOI: 10.17816/pmj39628-37.
14. Шилова Н.А., Андреев А.В., Харламова Н.В., Сытова Л.А., Песенкина А.А. Этиология и патогенез врожденной пневмонии. Особенности у недоношенных детей. Акушерство и гинекология. 2021;2:40–47. DOI: 10.18565/aig.2021.2.40-47.
15. Englund J.A., Chu H.Y. Respiratory Virus Infection During Pregnancy: Does It Matter? J Infect Dis. 2018;218(4):512–515. DOI: 10.1093/infdis/jiy169.
16. Никитина И.В., Жукова А.С., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В., Крючко Д.С., Ионов О.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018;6(4):16–23. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002.

17. Кадиров К.З., Исраилов Р.И. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты диагностики неонатальных пневмоний раннего детского возраста. Re-health journal. 2021;1(9):73–77. DOI: 10.24411/2181-0443/2021-10015.
18. Хувен Т.А., Полин Р.А. Пневмония. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017;3:39–49. DOI: 10.1016/j.siny.2017.03.002.
19. Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Бойцова Е.В. и др. Врожденная пневмония. Клинические рекомендации (на обсуждении). 2024. Доступно по: https://neonatology.pro/resursnyiy-tsentr/protokolyi/ (дата образения: 19.03.2025).
20. Перепелица С.А., Смердова Е.Ф. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование). Общая реаниматология. 2018;14(4):4–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.
21. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection?Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(4):391–394.DOI:10.1136/archdischild-2017-313595.
22. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Устьянцева Л.С., Шамова К.П., Бычкова С.В., Боцьковская М.А., Газиева И.А. Особенности иммунного ответа недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией различной степени тяжести. Медицинская иммунология. 2019;21(3):517–526. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-517-526.
23. McKinney R.L., Schmidhoefer J.J., Machan J.T., Hirway P., Keszler M. Severe bronchopulmonary dysplasia: outcomes before and after the implementation of an inpatient multidisciplinary team. J. Perinatol. 2021;41(3):544–550. DOI: 10.1038/s41372-020-00863-0.
24. Богомазов А.Д., Хмелевская И.Г., Емельянова Т.А., Матвиенко Е.В., Зайцева Л.Ю. Внутриутробные пневмонии у доношенных новорожденных: предрасполагающие факторы и особенности клинических проявлений. Лечащий врач. 2021;1(24):6–10. DOI: 10.26295/OS.2021.23.17.001.
25. Нигметзянова Г.И., Абдуллина А.С., Галиева Е.Р., Кашуба В.А. Микробиологический мониторинг и стратегия антибактериальной терапии у новорожденных детей. Наука, образование и культура. 2020;1(45):52–54.
26. Hamade B., Huang D.T. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin. 2020;36(1):23–40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.
27. Ашуров Ж.Н., Солиева З.М., Солиева Н.Ж., Ибрагимова А.О. Рентгенологические признаки при пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных. Вестник магистратуры. 2022;2-2(125): 4–7.
28. Aslam M., Rosenkrantz T., Abdul-Latif M., Faix R.G. Congenital pneumonia. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/978865-overview (accessed: 25.11.2018).
29. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Неонтология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
30. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. Акушерство и гинекология. 2012;7:68–73.
31. Алимова И.Л., Ибатулин А.Г., Фандеева Е.Ю., Цидвинцева М.В. Особенности антибиотикотерапии при врожденной пневмонии у новорожденных. Смоленский медицинский альманах. 2018;4:9–11.
32. Гузнина М.А., Борисовец И.И. Особенности антибактериальной терапии у новорожденных детей с врожденной пневмонией. Смоленский медицинский альманах. 2019;1:85–86.
33. Meyers M., Rodrigues N., Ari A. High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review. Can J Respir Ther. 2019;55:40–46. DOI: 10.29390/cjrt-2019-004.
34. Артамкина Е.И., Дегтярев Д.Н., Квеквескири М.Д., Киртбая А.Р., Амирханова Д.Ю., Безнощенко О.С., Быкова Ю.К., Голубцова Ю.М., Ионов О.В. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированные с врожденной пневмонией. Акушерство и гинекология. 2020;12:159–168. DOI: 10.18565/aig.2020.12.159-168.
35. Дегтярева А.В., Михайлова О.В., Амирханова Д.Ю., Никитина И.В., Ушакова Л.В., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н. Моторное и психопредречевое развитие глубоко недоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 месяцев скорригированного возраста. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019;7(4):18–26. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14002.

REFERENCES

1. Ovsjannikov D.Ju., Bojcova E.V., Zhestkova M.A., Krsheminskaja I.V., Asherova I.K., Ukraincev S.E., Mezhinskij S.S. Neonatal pulmonology. Moscow: SevenPrint; 2022. (In Russian).
2. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K. i dr. A new working classification of bronchopulmonary diseases in children. Doktor.Ru. 2009;2:7–13. (In Russian).
3. Samsygina G.A. Pneumonia in children. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russian).
4. Brajant K.A., Kuzman-Kottrill D.A., Osmanov I.M., Borzakova S.N. Guidelines for the prevention of infectious diseases in pediatrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russian).

5. Kuklina L.V., Kravchenko E.N. The role of intrauterine infection in perinatal mortality. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2019;63(5):245–250. DOI: 10.18821/0044-197H-2019-63-5-245-250. (In Russian).
6. Ovsjannikov D.Ju., Kravchuk D.A., Nikolaeva D.Ju. Clinical pathophysiology of the respiratory organs of premature infants. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2018;6(3):74–98. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003. (In Russian).
7. Ovsjannikov D.Ju., Bojcova E.V. Pneumonia in newborns. Pediatrija. Consilium Medicum. 2021;3:214–223. DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201060. (In Russian).
8. Kassim Z.J., Zainudin Z., Masri S.N., Yubbu P., Othman N. An Overview of Atypical Bacterial in Congenital Pneumonia. Malaysian Journal of Paediatrics and Child Health. 2018;24(2):1–13.
9. Wang J., Xia C., Sharma A., Gaba G.S., Shabaz M. Chest CT Findings and Differential Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia and Mycoplasma pneumoniae Combined with Streptococcal Pneumonia in Children. J Healthc Eng. 2021:8085530. DOI: 10.1155/2021/8085530.
10. Zainudin Z., Kassim Z.J., Othman N. Congenital pneumonia. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2018;13(4):255–267. DOI: 10.1055/s-0038-1672131.
11. Nadeev A.P., Karpov M.A., Abyshev A.A., Klochin V.D., Ovsjanko E.V., Loginova A.B., Ljashenko S.L. Etiological and pathomorphological characteristics of congenital pneumonia. Journal of Siberian Medical Sciences. 2020;3:52–63. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-52-63. (In Russian).
12. Ovsjannikov D.Ju., Volodin N.N., Bogdanova A.V., Bojcova E.V., Haled M., Krsheminskaja I.V., Zapevalova E.Ju., Illarionova T.Ju. Problems and controversial issues of diagnosis of pneumonia in newborn children. Pediatrija im. G.N. Speranskogo. 2019;98(2):178–185. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-178-185. (In Russian).
13. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Zagrebel'naja N.V., Gogel' L.Ju., Kochergaeva T.V., Dremljuga N.M. Analysis of the incidence of congenital pneumonia in newborns from high-risk mothers. Permskij medicinskij zhurnal. 2022;39(6):28–37. DOI: 10.17816/pmj39628-37. (In Russian).
14. Shilova N.A., Andreev A.V., Harlamova N.V., Sytova L.A., Pesenkina A.A. Etiology and pathogenesis of congenital pneumonia. Features in premature babies. Akusherstvoi ginekologija. 2021;2:40–47. DOI: 10.18565/aig.2021.2.40-47. (In Russian).
15. Englund J.A., Chu H.Y. Respiratory Virus Infection During Pregnancy: Does It Matter? J Infect Dis. 2018;218(4):512–515. DOI: 10.1093/infdis/jiy169.
16. Nikitina I.V., Zhukova A.S., Van'ko L.V., Vtorushina V.V., Matveeva N.K., Krechetova L.V., Krjuchko D.S., Ionov O.V., Zubkov V.V., Degtjarev D.N. Features of cytokine status in premature newborns with lung diseases of infectious and non-infectious origin. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2018;6(4):16–23. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002. (In Russian).
17. Kadirov K.Z., Israilov R.I. Clinical, morphological and immunological aspects of the diagnosis of neonatal pneumonia in early childhood. Re-health journal. 2021;1(9):73–77. DOI: 10.24411/2181-0443/2021-10015. (In Russian).
18. Huven T.A., Polin R.A. Pnevmonija. Pneumonia. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2017;3:39–49. DOI: 10.1016/j.siny.2017.03.002. (In Russian).
19. Bajbarina E.N., Balashova E.N., Bojcova E.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii — na obsugdenii. 2024. Available at: https://neonatology.pro/resursnyiy-tsentr/protokolyi/ (accessed: 19/03/2025). (In Russian).
20. Perepelica S.A., Smerdova E.F. Differential diagnosis of congenital pneumonia in newborns with low and extremely low body weight (morphological examination). Obshhaja reanimatologija. 2018;14(4):4–14. DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-4-14. (In Russian).
21. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(4):391–394. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313595.
22. Chistjakova G.N., Remizova I.I., Ust'janceva L.S., Shamova K.P., Bychkova S.V., Boc'kovskaja M.A., Gazieva I.A. Features of the immune response of premature infants with bronchopulmonary dysplasia of varying severity. Medicinskaja immunologija. 2019;21(3):517–526. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-517-526. (In Russian).
23. McKinney R.L., Schmidhoefer J.J., Machan J.T., Hirway R., Keszler M. Severe bronchopulmonary dysplasia: outcomes before and after the implementation of an inpatient multidisciplinary team. J. Perinatol. 2021;41(3):544–550. DOI: 10.1038/s41372-020-00863-0.
24. Bogomazov A.D., Hmelevskaja I.G., Emel'janova T.A., Matvienko E.V., Zajceva L.Ju. Intrauterine pneumonia in full-term newborns: predisposing factors and features of clinical manifestations. Lechashhij vrach. 2021;1(24):6–10. DOI: 10.26295/OS.2021.23.17.001. (In Russian).
25. Nigmetzjanova G.I., Abdullina A.S., Galieva E.R., Kashuba V.A. Microbiological monitoring and strategy of antibacterial therapy in newborns. Nauka, obrazovanie i kul'tura. 2020;1(45):52–54. (In Russian).
26. Hamade B., Huang D.T. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin. 2020;36(1):23–40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.
27. Ashurov Zh.N., Solieva Z.M., Solieva N.Zh., Ibragimova A.O. Radiological signs of pneumonia in full-term and premature newborns. Vestnik magistratury. 2022;2-2(125):4–7. (In Russian).

28. Aslam M., Rosenkrantz T., Abdul-Latif M., Faix R.G. Congenital pneumonia. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/978865-overview (accessed: 25.11.2018).
29. Volodin N.N., Degtjarev D.N. Neonatology is a national guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (in Russian).
30. Zubkov V.V., Bajbarina E.N., Rjumina I.I., Degtjarev D.N. The diagnostic significance of signs of pneumonia in newborn children. Akusherstvo i ginekologija. 2012;7:68–73. (In Russian).
31. Alimova I.L., Ibatulin A.G., Fandeeva E.Ju., Cidvinceva M.V. Features of antibiotic therapy for congenital pneumonia in newborns. Smolenskij medicinskij al'manah. 2018;4:9–11. (In Russian).
32. Guznina M.A., Borisovec I.I. Features of antibacterial therapy in newborns with congenital pneumonia. Smolenskij medicinskij al'manah. 2019;1:85–86. (In Russian).
33. Meyers M., Rodrigues N., Ari A. High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review. Can J Respir Ther. 2019;55:40–46. DOI: 10.29390/cjrt-2019-004.
34. Artamkina E.I., Degtjarev D.N., Kvekveskiri M.D., Kirtbaja A.R., Amirhanova D.Ju., Beznoshhenko O.S., Bykova Ju.K., Golubcova Ju.M., Ionov O.V. Brain damage in premature infants associated with congenital pneumonia. Akusherstvo i ginekologija. 2020;12:159–168. DOI: 10.18565/aig.2020.12.159-168. (In Russian).
35. Degtjareva A.V., Mihajlova O.V., Amirhanova D.Ju., Nikitina I.V., Ushakova L.V., Kirtbaja A.R., Degtjarev D.N. Motor and psycho-speech development of deeply premature infants who suffered from congenital pneumonia and early neonatal sepsis in the first 12 months of the corrected age. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2019;7(4):18–26. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14002. (In Russian).

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

УДК 616.24-002.1-053.2-056.7-02-07-08+616.393+613.22
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.79.27.007

ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

© Евгения Викторовна Бойцова[1], Андрей Викторович Гоголев[1], Людмила Евгеньевна Коновалова[2], Елена Александровна Турганова[1, 3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[2] Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6, Российская Федерация

[3] Медико-генетический центр Санкт-Петербурга. 194044, г. Санкт-Петербург, Тобольская ул., д. 5, лит. А, Российская Федерация

Контактная информация
Андрей Викторович Гоголев — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом ухода за детьми.
E-mail: gogadoc@list.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4387-0247 SPIN: 6185-3424

Для цитирования:
Бойцова Е.В., Гоголев А.В., Коновалова Л.Е., Турганова Е.А. Диагностика недостаточности питания при муковисцидозе у детей и методы ее коррекции. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):94–107.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.79.27.007

Поступила: 09.01.2025 **Одобрена: 28.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Муковисцидоз — наследственное полиорганное заболевание, имеющее тяжелое течение, при котором продолжительность и качество жизни больных детей напрямую связаны с их нутритивным статусом. Высокая частота недостаточности питания является актуальной проблемой при муковисцидозе, так как в результате нарушения физического развития страдает функция легких, снижается качество и продолжительность жизни. В обзоре подробно рассмотрены этиология и особенности формирования дефицита питания у детей с муковисцидозом. Основными причинами дефицита питания считаются синдром мальабсорбции в результате недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы и высокие энергетические потребности вследствие хронического легочного воспаления, которые усугубляются воспалительным процессом и избыточным ростом бактерий в кишечнике, низкой секрецией бикарбоната в желудке, нарушением функции печени и метаболическими проблемами. Подчеркивается необходимость регулярных оценок нутритивного статуса, независимо от возраста пациентов, с использованием не только индекса массы тела, но и анализа состава тела и степени минерализации костной ткани. Профилактику нарушений питания у детей с муковисцидозом начинают с лечения панкреатической недостаточности. В статье представлены особенности дозирования ферментных препаратов, возможные причины неэффективности и осложнения терапии. Даны диетологические рекомендации по ведению пациентов с муковисцидозом в зависимости от физического статуса и возраста, а также приведены показания и описаны возможности применения агрессивных методов нутритивной поддержки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *муковисцидоз, нутритивный статус, заместительная ферментная терапия, дети, питание*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.79.27.007

DIAGNOSIS OF MALNUTRITION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND METHODS OF ITS CORRECTION

© Eugenia V. Boytsova[1], Andrey V. Gogolev[1], Lyudmila E. Konovalova[2], Elena A. Turganova[1, 3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[2] Leningrad Regional State Budgetary Healthcare Institution “Children’s Clinical Hospital”. 6 Komsomola str., Saint Petersburg 195009 Russian Federation

[3] Medical and Genetic Center of Saint Petersburg. 5 lit. A Tobolskaya str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

Contact information
Andrey V. Gogolev — Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Childcare.
E-mail: gogadoc@list.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4387-0247 SPIN: 6185-3424

For citation:
Boytsova EV, Gogolev AV, Konovalova LE, Turganova EA . Diagnosis of malnutrition in children with cystic fibrosis and methods of its correction. Children’s Medicine of the North-West. 2025;13(1):94–107. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.79.27.007

Received: 09.01.2025 **Revised: 28.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. Cystic fibrosis is a hereditary multiple organ disease with a severe course, in which the duration and quality of life of sick children is directly related to their nutritional status. The high incidence of malnutrition is an urgent problem in cystic fibrosis, as lung function suffers as a result of impaired physical development, and the quality and duration of life decrease. The review examines in detail the etiology and features of the formation of nutritional deficiency in children with cystic fibrosis. The main causes of nutritional deficiency are considered to be malabsorption syndrome as a result of insufficient exocrine function of the pancreas and high energy requirements due to chronic pulmonary inflammation, which are aggravated by the inflammatory process and excessive growth of bacteria in the intestine, low bicarbonate secretion in the stomach, impaired liver function and metabolic problems. The need for regular assessments of nutritional status, regardless of the age of patients, is emphasized using not only body mass index, but also an analysis of body composition and the degree of bone mineralization. The prevention of nutritional disorders in children with cystic fibrosis begins with the treatment of pancreatic insufficiency, the features of the dosage of enzyme preparations, possible causes of inefficiency and complications of therapy are presented. Dietary recommendations are given for the management of patients with cystic fibrosis, depending on their physical status and age. Indications and possibilities of using aggressive methods of nutritional support are presented.

KEYWORDS: *cystic fibrosis, nutritional status, enzyme replacement therapy, children, nutrition*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Муковисцидоз — наследственная полиорганная патология, обусловленная мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*MBTP*), характеризующаяся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющая обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [1]. В России частота муковисцидоза составляет 1:9000 новорожденных [2]. Ген *MBTP* контролирует структуру и функцию белка, который является хлоридным каналом, локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток выводных протоков желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте) и регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. При затруднении прохождения хлора через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета экзокринных желез. В результате выделяемый секрет становится очень густым и вязким, при этом страдают верхние и нижние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [1]. Канал MBTP также участвует в регуляции транспорта ионов калия и кальция в тканях легких и желудочно-кишечного тракта [1, 3, 4].

орошо известно, что муковисцидоз связан с низким нутритивным статусом вследствие нарушения поступления питательных веществ и энергии, а также высоких энергетических потребностей [1, 5–7]. Основная причина — мальабсорбция, которая обусловлена недостаточным поступлением панкреатических ферментов в просвет кишечника в результате нарушения экзокринной функции поджелудочной железы. Панкреатическая недостаточность (ПН) наблюдается у 85–90% пациентов с МВ и диагностируется по низкому (<200 мкг/г) содержанию эластазы-1 в кале [3, 8, 10]. ПН развивается в раннем возрасте и является основной причиной отставания в физическом развитии на первом году жизни, когда из-за недостатка липазы до 80% поступающих в организм жиров выводятся со стулом [6, 10, 11]. В случаях, когда изначально функция поджелудочной железы сохранена, ПН развивается позднее, как следствие прогрессирования болезни. При муковисцидозе нарушения пищеварения усугубляются воспалительным процессом в кишечнике, избыточным ростом бактерий в тонкой кишке, недостаточной секрецией бикарбоната в желудке, нарушением функции печени [1, 11]. Энергетические потребности детей, страдающих МВ, значительно выше, чем у здоровых детей, что объясняется хроническим воспалительным процессом в респираторной системе. Стресс и невыполнение медицинских рекомендаций могут усиливать дефицит питания [3, 8, 9]. У детей с МВ часто наблюдается снижение аппетита, связанное с воспалительными процессами, дискомфортом вследствие нарушения работы желудочного-кишечного тракта (гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, синдром дистальной интестинальной обструкции, избыточный рост бактерий) и побочными эффектами лекарств [8, 12, 13].

По мере прогрессирования МВ у детей старшего возраста и взрослых возникают различные метаболические осложнения, которые увеличивают дефицит питательных веществ, что еще сильнее ухудшает нутритивный статус и увеличивает риск смерти [14, 15, 18]. Сахарный диабет, ассоциированный с МВ, провоцирует и усиливает недостаточность питания за счет уменьшения анаболических эффектов инсулина [3, 8, 9]. Стеатоз печени при МВ связан с дефицитом жирорастворимых витаминов, жирных кислот и кальция [1, 3]. Это ухудшает недостаточность питания в целом и вносит свой вклад в другие нарушения, такие как остеопения и остеопороз [1, 3, 12]. Низкий нутритивный статус влияет на функцию дыхательной мускулатуры, снижает толерантность к физическим нагрузкам и ухудшает иммунитет [13, 14]. В результате нарушения физического развития страдает функция легких, качество жизни снижается, а продолжительность ее сокращается [14]. Неблагоприятные последствия недостаточности питания являются основанием для ранней и агрессивной диетотерапии, которая должна начинаться в раннем детстве и продолжаться пожизненно [3, 6, 10]. Вне зависимости от возраста пациентов для улучшения исходов заболевания необходимы регулярные оценки нутритивного статуса. Контролировать физическое развитие детей с МВ необходимо в возрасте до 1 года при наличии отклонений в нутритивном статусе 1–2 раза в неделю, при нормальном питании ежемесячно при каждом визите к врачу, старшим детям и подросткам — каждые 3 месяца, взрослым — каждые 3–6 месяцев [3, 5, 13].

Для оценки физического развития используется соматометрический (антропометрический) метод: масса тела, рост и индекс массы тела (ИМТ), которые у детей рассчитывают в соответствии с возрастом и полом по центильным таблицам или перцентилям/Z-скор (SD) по программам WHO-

Anthro, WHO-AnthroPlus [16]. Питание младенцев и детей, страдающих МВ, считается достаточным, если их показатели физического развития не отличаются от нормативных показателей для популяции здоровых сверстников. Младенцам и детям младшего возраста к двум годам жизни необходимо достичь показателей массы и длины тела, соответствующих 50-му перцентилю здоровой популяции сверстников. Для детей старшего возраста и подростков (от 2 до 18 лет) целевым показателем является ИМТ, соответствующий как минимум 50-му перцентилю здоровой популяции [3, 5, 13]. При показателях Z-score по ИМТ от –1 до –2 (<50, ≥10 перцентиль) следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при >–2 (<10 перцентиль) — тяжелую недостаточность питания. У взрослых тяжесть недостаточности питания рекомендуется оценивать по показателям ИМТ: ИМТ 15–17 кг/м^2 соответствует недостаточности питания средней степени тяжести, ИМТ менее 15 кг/м^2 — тяжелой степени недостаточности питания [5, 12]. Для пациентов младше 20 лет, чей рост больше, чем на одно стандартное отклонение отличается (в сторону уменьшения) от соответствующего по возрасту и полу значения для здоровых, Z-показатель ИМТ необходимо корректировать по росту или возрасту, соответствующему фактическому росту. Это позволяет избежать завышенных результатов при оценке дефицита ИМТ у пациентов с низким ростом [8, 13]. В то же время ИМТ не позволяет полноценно оценить нутритивный статус детей с МВ, так как он не дает представление о составе тела, в частности, соотношении жировой и тощей массы тела [17, 18]. Безжировая масса тела и степень минерализации костей являются более чувствительными индикаторами дефицита питательных веществ, чем ИМТ. Низкие значения этих показателей считаются предикторами нарушения функции легких как у детей, так и у взрослых с МВ. Нормальный ИМТ (Z-score (SD) близкий к 0) может быть у ребенка с повышенной жировой массой тела и низкой безжировой массой, которая включает мышцы, кости и внутренние органы (термин «ожирение с нормальным ИМТ») [19–21]. Это особенно актуально в настоящее время, так как использование таргетной терапии для лечения МВ позволяет пациентам существенно увеличивать массу тела. Установлено, что высокая жировая масса тела (соответственно, низкая безжировая масса тела) ухудшает прогноз МВ [13, 20].

Состав тела можно оценить с помощью различных методов. В настоящее время с этой целью широко применяется биоимпедансометрия, которая позволяет оценить долю жировой и тощей массы, пониженные значения которых указывают на низкий статус питания, а также активную клеточную массу (низкие значения этого показателя указывают на дефицит белка и двигательной активности). Данный метод позволяет оценить долю скелетно-мышечной массы (%) в тощей массе, что важно для определения уровня работоспособности и возможности заниматься физическими упражнениями с целью улучшения эвакуации мокроты [20].

Другим важным показателем нутритивного статуса является оценка минеральной плотности кости. При муковисцидозе всем пациентам старше 8–10 лет показано проведение DXA (денситометрии) с интервалом в 1–5 лет, в зависимости от возраста пациента, результатов предшествующих исследований и факторов риска (например, отсутствие физической активности, терапия глюкокортикоидами) [3, 9, 22, 23]. К биохимическим маркерам, характеризующим нутритивный статус, относятся общий анализ крови, содержание железа, уровень жирорастворимых витаминов в плазме крови, сывороточные показатели функции печени и уровень электролитов [3, 13].

Профилактику нарушений питания у детей с МВ начинают с лечения панкреатической недостаточности (ПН) [7]. Заместительная терапия панкреатическими ферментами (ЗТПФ) жизненно необходима для поддержания адекватного питания у пациентов с ПН. Панкреатические ферменты (ПФ) назначаются внутрь в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или в виде микросфер, что предотвращает их инактивацию кислотой желудочного сока и обеспечивает их доставку в двенадцатиперстную кишку. В нашей стране преимущественно используются минимикросферы, покрытые кишечно-растворимой оболочкой без метакриновой кислоты, которые считаются более эффективными, чем таблетки с кишечно-растворимой оболочкой [24, 25]. ЗТПФ назначают всем пациентам, имеющим низкую концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале (<200 мкг/г). Для маленьких детей капсулы, содержащие минимикросферы, вскрывают, делят содержимое и дают с ложки с молоком, водой или яблочным пюре до или в начале кормления. Минимикросферы нельзя дробить, нельзя смешивать со всем объемом пищи (например, с молочной смесью в бутылочке). Необходимо тщательно контролировать, не остались ли микрокапсулы в полости рта. Подбор доз панкреатических ферментов традиционно проводится эмпирически. У большинства пациентов доза должна

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

быть меньше или не превышать 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира. Начальная доза обычно составляет 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых, в дальнейшем доза может постепенно повышаться до исчезновения симптомов стеатореи. Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500–3333 ЕД липазы (1/4–1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле) [3, 5, 26, 27]. Показателями адекватной дозы ферментных препаратов являются улучшение прибавки массы тела детей, уменьшение объема стула, его частоты, исчезновение болей в животе. Лабораторные показатели — уменьшение степени стеатореи, что контролируется с помощью копрограммы (количество нейтрального жира) [3, 9, 28]. Исследование, проведенное в центрах муковисцидоза, продемонстрировало отсутствие единого подхода к назначению заместительной ферментной терапии, в разных странах дозы панкреатических ферментов значительно различались, а адекватная доза для младенцев до сих пор остается неизвестной [29]. В исследовании Е.И. Кондратьевой и соавт. (2018) установлено, что доза ферментов, рассчитанная эмпирически, в 95% случаев не совпадает с дозой, рассчитанной на содержание жира в пище, и для оптимальной дозировки необходим персонализированный подбор панкреатических ферментов с учетом фактического потребления жира на каждый прием пищи [28].

У ряда пациентов, особенно при белково-энергетической недостаточности и других состояниях, может понадобиться доза панкреатина более 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира. Потребность значительного увеличения доз ферментов или их неэффективность может быть связана с повышенной кислотностью желудочного сока и недостаточным ощелачиванием химуса в двенадцатиперстной кишке. Эффективность ферментной терапии может быть повышена на фоне применения ингибиторов протонной помпы, что предотвращает разрушение липазы желудочным соком [8, 10]. Недостаточная эффективность ЗТПФ также может быть связана с гастроэзофагеальным рефлюксом, воспалительными заболеваниями кишечника, избыточным бактериальным ростом в кишечнике, холестазом, паразитарной инвазией, лактазной недостаточностью [30]. Побочными эффектами заместительной ферментной терапии являются раздражение слизистой оболочки ротовой полости при разжевывании или удержании во рту кислотоустойчивых микрогранул, перианальное раздражение при выделении со стулом большого количества ферментов при ускоренном интестинальном транзите или слишком больших дозах, тяжелые запоры при дефиците жира в питании и больших дозах ферментов [28, 29]. Осложнением, связанным с дозировкой ферментной терапии, считается синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Предполагается, что несоблюдение пациентами режима приема панкреатических ферментов может приводить к развитию эпизодов СДИО [31]. Серьезным осложнением, связанным с приемом больших доз панкреатических ферментов (более 10 000 ЕД/кг), является фиброзная колонопатия. Точная причина развития этого осложнения не установлена, предполагается связь с химическими компонентами кислотоустойчивого покрытия капсул [3, 5, 28].

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ и подразумевает высококалорийное, с высоким содержанием белка, неограниченное по жиру питание, с адекватной ферментной заместительной терапией (у больных с панкреатической недостаточностью) [7]. Все пациенты с МВ должны потреблять в сутки увеличенное количество калорий по сравнению со здоровыми детьми. С целью поддержания хорошего нутритивного статуса суточная калорийность увеличивается до 120–150–200%, потребление белка составляет 20%, жира 35–40% и углеводов 40–45% от суточного калоража (табл. 1). Учитывая повышенные энергетические потребности вследствие катаболических процессов при хроническом воспалении и дефиците массы тела, калорийность суточного рациона пациентам с муковисцидозом рассчитывается не на фактический, а на долженствующий вес [5]. При тяжелой дыхательной недостаточности 50–60% небелковых калорий должно приходиться на жиры (имеют наименьший дыхательный коэффициент — 0,7) [3, 5]. Согласно отечественным рекомендациям, в повседневной практике при расчете дополнительных калорий рекомендуется пользоваться следующими ориентирами: 1–2 года — 200 ккал; 3–5 лет — 400 ккал; 6–11 лет — 600 ккал, старше 12 лет и взрослые — 800 ккал в сутки [3, 5].

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста и ИМТ (табл. 2).

Таблица 1. Потребности в энергии и белке у больных с муковисцидозом в зависимости от возраста [5]

Table 1 . Energy and protein requirements in cystic fibrosis patients by age [5]

Возраст / Age	Белок, г/кг в сутки / Protein, g/kg per day	Энергия, ккал/кг в сутки / Energy, kcal/kg per day	
		минимальная / minimal	максимальная / maximum
0–1 год / year Здоровые дети / Healthy children [17]	3–4 (до 6) 2–2,5	130 110	200 115
1–3 года / year	4–3	90–100	150
3–10 лет / year	3–2,5	70–80	100
11–14 лет / year	2,5–1,5	45–70	90

Таблица 2. Диетологические рекомендации по ведению пациентов с муковисцидозом в зависимости от физического статуса [5, 13]

Table 2. Dietary guidelines for the management of cystic fibrosis patients according to physical status [5, 13]

Дети до 2 лет / Children under 2 years old	Дети 2–18 лет / Children 2–18 years old	Взрослые / Adults	Состояние питания / Nutritional status
Масса и длина ≥50-го перцентиля / Weight and length 50th percentile	ИМТ ≥50-го перцентиля / BMI 50th percentile	ИМТ 18,5–22,0 кг/м^2 для женщин 18,5–23,0 (кг/м$^{2)}$ для мужчин / BMI 18.5–22.0 kg/m^2 for women 18.5–23.0 kg/m^2 for men	Нормальное состояние питания. Профилактическое консультирование по вопросам питания / Normal nutritional status. Preventive nutritional counseling
Масса и длина <50, ≥10-го перцентиля / Weight and length <50, ≥10 percentile	ИМТ <50, ≥10 перцентиля. Потеря или отсутствие прибавки веса в предыдущие 2–4 месяца / BMI <50, ≥10th percentile. Loss or no weight gain in the previous 2–4 months	ИМТ <18,5 кг/м^2 или снижение массы тела на 5% менее чем за 2 месяца / BMI <18.5 kg/m^2 or 5% body weight loss in less than 2 months	Нарушение нутритивного статуса: коррекция диеты и добавление продуктов энтерального питания / Nutritional status disorder: dietary correction and addition of enteral nutrition products
Масса и длина <10-го перцентиля / Weight and length <10 percentile	ИМТ <10 перцентиля. Потеря <3 и >2 перцентилей массы тела и задержка роста с момента последнего посещения / BMI <10th percentile. Loss of <3rd and >2nd percentile body weight and growth failure since last visit	ИМТ стойко <18,5 кг/м^2 или снижение ИМТ более чем на 5% за 2 прошедших месяца / BMI persistently <18.5 kg/m^2 or a decrease in BMI of more than 5% over the past 2 months	Нарушение нутритивного статуса тяжелой степени. Агрессивное питание / Severe nutritional status disorder. Aggressive nutrition

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.
Note: BMI — body mass index.

Основной принцип диетотерапии при МВ — активный подход к питанию в любом возрасте. Детям с МВ старше года рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (яйца, рыба, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты — не менее 500–800 мл в день. В качестве дополнительного источника белка используются лечебные смеси на основе цельного молочного белка, при их неэффективности — гидролизованного молочного белка с повышенным или нормальным содержанием белка, которые назначаются по 150–200–250 мл 1–3 раза в день

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

в качестве перекуса. К высококалорийным относятся смеси, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 1 года, от 100 до 150 ккал — для детей 1–6 лет; от 150 до 200 ккал — для детей старше 7 лет и взрослых [3, 5, 9]. Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом [9, 14, 28, 32]. Дополнительное питание не должно заменять основной прием пищи, необходимо обращать внимание на количество и время приема пищевых добавок [13, 33].

Для детей с МВ жизненно важно высокое потребление качественных жиров, возможность этого обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией [7]. Диета должна быть богата жирами, имеющими в составе большое количество полиненасыщенных жирных кислот: омега-6 (кукурузное, подсолнечное масло) и омега-3 (льняное масло, жир морских рыб) и жирных кислот, богатых природным витамином Е [3, 28, 34]. При выраженной степени белково-энергетической недостаточности, невозможности компенсировать стеаторею с помощью ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки) применяется обогащение жирового компонента рациона смесями с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), модульными жировыми смесями (эмульсии), которые имеют в своем составе только СЦТ, или специальными препаратами СЦТ. Растительные масла, содержащие в составе СЦТ (кокосовое и пальмовое масла), легко всасываются непосредственно в сосуды системы воротной вены и поэтому являются легкодоступными источниками энергии для больных с МВ. В то же время избыточное потребление СЦТ, которые относятся к насыщенным жирам, усиливает кетогенные процессы [3, 9, 13, 27]. Увеличение потребления жиров не должно происходить за счет увеличения потребления кулинарных насыщенных жиров и трансжирных кислот, что может привести к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [34].

Основная часть углеводов в рационе больных МВ должна быть представлена продуктами с невысоким гликемическим индексом — крахмалами и мальтодекстринами зерновых. Для переваривания мальтодекстринов не требуется панкреатическая амилаза, они имеют низкую осмолярность, что позволяет увеличить калорийность, не увеличивая осмотическую нагрузку на кишку. Для расщепления крахмала требуется панкреатическая амилаза, нерасщепленный крахмал приводит к повышенному газообразованию и вздутию в кишечнике. В питании детей с МВ простые углеводы не ограничиваются, но с учетом риска возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета их употребляют после основных приемов пищи во избежание резких колебаний уровня сахара в крови [3, 5, 28].

Установлено, что лактазная недостаточность нередко сочетается с МВ, особенно у детей, оперированных по поводу мекониального илеуса или синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО), наличие специфических симптомов при употреблении молочных продуктов требует исключения дефицита лактазы [35]. При подтверждении лактазной недостаточности детям на грудном вскармливании используют добавки, содержащие фермент лактазу, при смешанном или искусственном вскармливании — низколактозные или безлактозные смеси на основе глубокого гидролиза белка [27]. Детям старше года показаны полуэлементные безлактозные смеси для энтерального питания, которые содержат углеводный компонент в виде мальтодекстринов [3, 9, 28]. В рационе детей с МВ должны быть продукты, богатые пищевыми волокнами, в то же время ограничивается пища, богатая грубой клетчаткой [28, 32].

У пациентов с МВ имеется повышенная потребность в натрии, хлоре, кальции и железе вследствие повышенного потоотделения, нарушения всасывания в кишечнике и хронического воспаления [3, 13]. Всем детям рекомендовано подсаливать пищу с целью коррекции натрия и хлора, причем потребность в соли увеличивается в зависимости от температуры окружающей среды [5, 36].

Дефицит кальция, необходимого для здоровья костей, может возникнуть у больных с МВ в связи с недостатком витамина D, а также вследствие нарушения всасывания в кишечнике при недостаточно скорректированной ПН. Повысить содержание кальция в пище возможно за счет увеличения в рационе молочных продуктов, например сыра. Больные МВ должны дополнительно ежедневно получать кальций: 400–800 мг — дети; 800–1200 мг — подростки и взрослые [3, 5, 28].

Для пациентов с МВ характерен дефицит железа и развитие железодефицитной анемии, при обнаружении признаков анемии в анализе крови, до начала лечения, необходимо дифференцировать железодефицитную анемию и анемию, связанную с хроническим воспалением [6, 13]. При задержке роста, повышенной чувствительности к инфекциям, задержке полового развития, заболеваниях глаз, анорексии у детей с МВ необходимо исключать дефицит цинка [13, 37].

У пациентов с МВ с панкреатической недостаточностью и у части больных с сохранной функцией поджелудочной железы развивается дефицит жирорастворимых витаминов [5, 9, 13]. Рекомендуется проводить мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (A, E, D, K) в сыворотке крови всем пациентам с МВ, по показаниям, с целью своевременного выявления их недостаточности и адекватной коррекции терапии [5, 28]. Дозы жирорастворимых витаминов превышают физиологическую потребность и профилактические дозы, используемые у здоровых детей [5, 36]. Витаминные добавки, содержащие жирорастворимые витамины, принимают вместе с пищей, богатой жирами, и с ферментами для улучшения их всасывания. Считается, что дефицит водорастворимых витаминов у детей с МВ встречается редко [3, 5, 28]. Обычно водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозах, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста. Дефицит витамина B_{12} может возникнуть у пациентов, оперированных по поводу мекониального илеуса [28, 38]. Водорастворимые витамины принимают в виде поливитаминных комплексов без микроэлементов [3].

Для детей раннего возраста рекомендуется исключительно грудное вскармливание с добавкой панкреатических ферментов. Известно, что грудное вскармливание ассоциировано с лучшей легочной функцией и более низкой частотой инфекций по сравнению с искусственным [3, 13, 28]. Грудное вскармливание позволяет обеспечить ребенка широким спектром защитных факторов и биологически активных веществ, а также липазой, но содержание белка в женском молоке низкое (0,9–1,1 г на 100 мл), а у детей с МВ до 50% белка может теряться со стулом [39–41]. При недостаточных весовых прибавках у детей грудного возраста рекомендуется добавлять до 5 г сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ в каждые 100 мл материнского молока [27]. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно получать необходимый объем молока из груди матери ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность), должны получать сцеженное нативное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. При смешанном/искусственном вскармливании дети с нормальными темпами физического развития, отсутствием диспепсических жалоб и стеатореи при адекватных дозах панкреатических ферментов могут получать обычные адаптированные молочные смеси. При этом рекомендуется выбирать смеси с более высоким содержанием белка (1,1–1,3 г на 100 мл) и жира (не менее 3,5 г/100 мл) [31, 39]. При развитии недостаточности питания, а также сохранении стеатореи на фоне адекватных доз ферментов используют смеси для маловесных и недоношенных детей, которые отличаются высоким содержанием белка и имеют в составе жирового компонента среднецепочечные триглицериды, что позволяет улучшить утилизацию жира, не увеличивая дозировку ферментов. Белковый компонент смеси может быть представлен либо цельным молочным белком, либо гидролизатом белка. При кормлении детей первых месяцев жизни с белково-энергетической недостаточностью II–III степени, при зондовом питании, у детей с аллергией к белкам коровьего молока используют смеси на основе глубоких гидролизатов белка, имеющие в составе жирового компонента СЦТ и липиды с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот [26, 27, 41]. Детям, которые получают антибактериальную терапию, рекомендуется заменить часть объема молочной смеси (1/3) на адаптированный кисломолочный продукт или смеси с пробиотиками.

Прикорм обычно вводится в возрасте 4–5 месяцев, при низкой прибавке массы тела детям с МВ по индивидуальным показаниям прикорм может быть введен и раньше [5, 26, 28, 41]. Рекомендуется всегда вводить энергетически богатые продукты прикорма (каши на специализированных смесях, с сахаром и сливочным маслом, овощные пюре с растительным маслом и мясное пюре, творог 5% жирности, желток). Первым прикормом может быть и мясо, как источник, богатый железом и цинком. Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-минеральным комплексом: детские молочные каши, овощные пюре с добавлением мяса промышленного производства. Дополнительное количество поваренной соли в день ориентировочно составляет 1/8 чайной ложки (0,6–0,7 г) для ребенка первого полугодия и 1/4 чайной ложки (1,25 г) для ребенка 6–12 месяцев [3, 9, 27, 41]. На первом году жизни рекомендуется не уменьшать частоту кормлений, сохраняя 6-разовое питание, что формирует правильное пищевое поведение в дальнейшей жизни. Неадаптированные молочные продукты (кефир, натуральный йогурт), как и здоровым детям, можно вводить с возраста 8 месяцев в объеме 200 мл [5, 41].

У детей дошкольного и школьного возраста питание должно быть регулярным — 6 раз в день: три основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и три

дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник и на ночь). Каждый основной прием пищи должен содержать блюда с качественными животными белками (мясо, субпродукты, рыбу, яйца или молочные продукты — сыр, творог), качественные жиры, сложные углеводы (крупы, хлеб, овощи). Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) должны состоять из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей. Необходимо помнить о диетологической профилактике патологии печени и сахарного диабета, ассоциированных с МВ. В этой связи важно оценивать качественный состав жиров, входящих в рацион. Пациентам с МВ рекомендуется ежедневно употреблять как основной источник кальция и высококачественного белка необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий), йогурты короткого срока хранения, биокефир. С целью обогащения рациона омега-3 жирными кислотами рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и другие лососевые, икру 3–4 раза в неделю в качестве закуски [3, 5, 9, 28]. Из питания пациентов с МВ исключаются трансжиры, продукты и блюда, осложняющие работу печени и желчевыводящих путей (крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности; продукты, содержащие стабилизаторы, красители и консерванты, готовые сухие полуфабрикаты, фастфуд); уменьшается количество насыщенных жиров, рафинированных простых углеводов (сахар, конфеты), особенно отдельно от других приемов пищи, при диспепсических явлениях — продукты, усиливающие газообразование в кишечнике [9, 13, 28].

Нарушения аппетита часто наблюдаются у детей с МВ, обычно дети неохотно пробуют новые продукты и плохо слушают родителей во время приема пищи. Неприятие своего внешнего вида и пищевые расстройства, типичные для подростков, также встречаются у больных с МВ этого возраста. Нарушение пищевого поведения угрожает полноценному потреблению калорий у пациентов с муковисцидозом. Консультации нутрициолога, обучение родителей поведенческим стратегиям и правилам питания эффективно помогают в улучшении нутритивного статуса детей с МВ [42–45].

Отсутствие прибавки или снижение массы тела в течение 6 месяцев, фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля (или Z-score ИМТ/возраст, масса тела/возраст, масса тела/рост менее 2-го перцентиля); фактическая масса тела ниже должного значения на 15% или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания высококалорийными смесями являются показаниями к применению агрессивных методов нутритивной поддержки [5, 9, 13]. К агрессивным методам относятся зондовое энтеральное и парентеральное питание. Использование зондового питания способствует увеличению веса и улучшению нутритивного статуса [46–49]. Зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации проводится через назогастральный зонд или перкутанную гастростому, при этом используют смеси для энтерального питания. Зондовое питание вводится постепенно по мере переносимости в виде медленного (инфузионного) вливания на протяжении ночи или струйного (болюсного) вливания днем, или при помощи комбинации этих двух методов. В ночное время необходимый объем жидкой питательной смеси вводят капельно (оптимально — с помощью инфузионного насоса) в течение 5–6 часов. Для больных МВ оптимальна установка низкопрофильной гастростомы (типа MIC-KEY Kimberly-Clark), которая позволяет поддерживать активный образ жизни, не мешает спортивным занятиям и проведению кинезиотерапии. При питании могут использоваться как полуэлементные смеси (на основе гидролизатов белка), так и полимерные (последние предпочтительны ввиду относительно низкой осмолярности и стоимости). Ночную гипералиментацию начинают с 1/3 объема смеси, рассчитанной от суточной потребности в калориях и увеличивают по мере прибавки в весе. Объем смеси для ночной гипералиментации не должен снижать аппетит больного в дневное время. Заместительная ферментная терапия у пациентов с панкреатической недостаточностью проводится мини-микросферическими препаратами панкреатина. До настоящего времени нет определенных рекомендаций по расчету потребностей (ориентировочно от 2000 до 4000 МЕ по липазе на 1 г жира во вводимой смеси) и режиму введения ферментов (в один или два приема в течение инфузии смеси). При болюсном введении может потребоваться увеличение дозы ферментов из-за высокой скорости введения жиров, а также добавление небольшой дозы инсулина [3, 9, 15, 18]. Парентеральное питание в плановом порядке не используется как метод нутритивной поддержки пациентам с МВ. Парентеральное питание в плановом порядке не используется как метод нутритивной поддержки пациентов с МВ, но может быть необходимо у младенцев после резекции кишечника по поводу

мекониального илеуса, а также у детей и взрослых после операции на органах желудочно-кишечного тракта, когда энтеральное питание невозможно. Частичное парентеральное питание используется у очень ослабленных больных, которым предстоит трансплантация легких [3, 5, 14].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
2. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год, ред. М.: Медпрактика-М; 2020.
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. 2018. DOI: 10.17816/PED7180-96.
4. Kilinc A.A., Alishbayli G., Taner H.E., Cokugras F.C., Cokugras H. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance reseptor — related disease. Pediatric Int. 2020. DOI: 10.1111/ped.14173.
5. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2#doc_g (дата обращения: 25.01.25).
6. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., Wolfe S., Steinkamp G., Heijerman H.G. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Journal Cystic Fibrosis. 2002;1(2):51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
7. Гоголев А.Ю., Кирчанова В.Д. Нутритивная поддержка детей при муковисцидозе. Обзор литературы. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2023;116:16–21.
8. Castellani C., Duff AJA., Bell S.C., Heijerman HGM., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal Cystic Fibrosis. 2018;17(2):153–78. DOI: 10.1016/j. jcf.2018.02.006.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417.
10. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю., Никитина М.И., Пашкевич А.А. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе. Педиатрия. 2018;97(6):104–112. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112.
11. Gibson-Corley K., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. J Pathol. 2016;238(2):311–320. DOI: 10.1002/path.4634.
12. Dodge J.A., Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:531–46. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.11.006.
13. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. Espenespghanecfs guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35(3):557–77. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
14. Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Нутритивный статус у больных муковисцидозом: возможности коррекции. Терапевтический архив. 2016;11:163–167. DOI: 10.17116/terarkh20168811163-167.
15. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Симонова О.И., Буркина Н.И., Лябина Н.В., Ульянова Л.В., Ивлева В.Н., Шень Н.П., Харькин А.В. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания. Российский педиатрический журнал. 2020;23(1):13–20. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20.
16. Лисица И.А., Ефет Е.А., Бреусенко Д.В., Волкова Н.Л., Большакова Е.С., Наумова А.Д., Захарова М.Л., Панкратова П.А., Кузнецова Ю.В., Типикина М.Ю.,

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Мешков А.В., Соломатина Н.М., Новикова И.С., Гоголев А.В., Скобелева К.В., Минеева О.К., Федосеева В.В., Егоров Е.С., Логинова Д.Д., Тыртова Л.В. и др. База данных оценки риска нутритивной недостаточности у детей, планово госпитализированных в стационар. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622794, 27.06.2024. Заявка № 2024622482 от 17.06.2024.

17. Yen E.H., Quinton H., Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatric. 2013;162(3):530–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.040.
18. Соколов И., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Черневич В.П., Бушуева Т.В., Винокурова А.В., Боровик Т.Э., Поляков С.Д. Нутритивный статус и состав тела детей с муковисцидозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;189(5):57–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg189-5-57-69.
19. Alicandro G., Battezzati A., Bianchi M.L., Loi S., Speziali C., Bisogno A., Colombo C. J. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2015;14(6):784–91. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.07.011.
20. Симонова О.И., Рославцева Е.А., Черневич В.П., Бушуева Т.В., Винокурова А.В., Боровик Т.Э., Поляков С.Д. Нутритивный статус и состав тела детей с муковисцидозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;189(5):57–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg189-5-57-69.
21. Calella P., Valerio G., Thomas M., McCabe H., Taylor J., Brodlie M. Siervo Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. M Nutrition. 2018;48:73–76. DOI: 10.1016/j.nut.2017.10.026.
22. Капустина Т.Ю., Капранов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008;87(5):36–41. EDN: KXOBYR.
23. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(3):1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
24. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И. Особенности назначения заместительной ферментной терапии у детей со смешанной формой муковисцидоза в Российской Федерации. Поперечное исследование. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7):96–102. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-96-102.
25. Симонова О.И., Рославцева Е.А. Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(5):152–156. EDN: OJNAUN.
26. Borowitz D., Robinson K.A., Rosenfeld M., Davis S.D., Sabadosa K.A. et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155:573–593. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001.
27. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Игнатова А.С. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(1):162–167. EDN: LACWAJ.
28. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. Вопросы детской диетологии. 2018;16(1):58–74. EDN: YWRFOJ.
29. Borowitz D., Gelfond D., Maguiness K., Heubi J.E., Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. J Cyst Fibros. 2013;12(6):784–785. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.05.011.
30. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. … докт. мед. наук. М.; 2001.
31. Munck A., Alberti C., Colombo C., Kashirskaya N., Ellemunter H., Fotoulaki M., Houwen R., Robberecht E., Boizeau P., Wilschanski M. CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. On behalf of the CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group.International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016;15(4):531–539. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.02.002.
32. Клещенко Е.И., Шимченко Е.В., Комаров А.Ф., Харченко В.Е. Риск развития недостаточности питания и принципы коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2023;20(5):515–522. DOI: 10.15690/pf.v20i5.26.
33. Engelen M.P., Com G., Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014;17:515–20. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000100.
34. Smith C., Winn A., Seddon P., Ranganathan S. A fat lot of good: balance and trends in fat intake in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;11:154–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.10.007.
35. Гордеева И.Г. Проявление лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2017;14(5):417–422. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1794.

36. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Нератина А.Ф. Опыт диагностики и терапии синдрома псевдо-Бартера у детей, больных муковисцидозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;5:26–29. EDN: OKMQMZ.
37. Van Biervliet S., Van Biervliet J-P., Robberecht E., Taylor C. Importance of zinc in cystic fibrosis patients. Curr Pediatr Rev. 2009;5:184–8. DOI: 10.2174/157339609789007222.
38. Sankararaman S., Hendrix S.J., Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. Nutr Clin Pract. 2022;37:1074–1087. DOI: 10.1002/ncp.10899.
39. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. Педиатрическая фармакология. 2006;3(6):44–50. EDN: KWPVSD.
40. Robinson K.A., Saldanha I.J., McKoy N.A. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155:S94–10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.002.
41. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б.и., 2019:70–71.
42. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(5):24–32. DOI: 10.20953/1817-7646.
43. Duff A.J., Wolfe S.P., Dickson C., Conway S.P., Brownlee K.G. Feeding behavior problems in children with cystic fibrosis in the UK: prevalence and comparison with healthy controls. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36:443–7. DOI: 10.1097/00005176-200304000-00004.
44. Hammons A.J., Fiese B. Mealtime interactions in families of a child with cystic fibrosis: a meta-analysis. J Cyst Fibros. 2010;9:377e84. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.07.002.
45. Crist W., McDonnell P., Beck M., Gillespie C.T., Barrett P., Mathews J. Behavior at mealtimes and the young child with cystic fibrosis. J Dev Behav Pediatr. 1994;15:157–161. DOI: 10.1097/00004703-199406000-00001.
46. Woestenenk J.W., Castelijns S.J., van der Ent C.K., Houwen R.H. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2014;33:528–32. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.011.
47. Conway S., Morton A., Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.
48. Efrati O., Mei-Zahav M., Rivlin J., Kerem E., Blau H., Barak A. et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:222. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189348.09925.02.

REFERENCES

1. Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (In Russian).
2. Amelina E.L., Kashirskaja N.Ju., Kondrat'eva E.I., Krasovskij S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Ju. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Moscow: Medpraktika-M; 2020. (In Russian).
3. Kondrat'eva E.I., Kashirskaja N.Ju., Kapranov N.I. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. National consensus. 2018:356. DOI: 10.17816/PED7180-96. (In Russian).
4. Kilinc A.A., Alishbayli G., Taner H.E., Cokugras F.C., Cokugras H. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance reseptor — related disease. Pediatr Int. 2020. DOI: 10.1111/ped.14173.
5. Cystic fibrosis. Guidelines 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2#doc_g (accessed: 25.01.25).
6. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., Wolfe S., Steinkamp G., Heijerman H.G. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros. 2002;1(2):51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
7. Gogolev A.Yu., Kirchanova V.D. Nutritional support for children with cystic fibrosis. Literature review. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2023;116:16–21.
8. Castellani C., Duff AJA., Bell S.C., Heijerman HGM., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153–78. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
9. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kucev S.I. et al. Current approaches to the management of children with cystic fibrosis. Pediatric pharmacology. 2022;19(2):153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417. (In Russian).
10. Kondrat'eva E.I., Orlov A.V., Maksimycheva T.Ju., Nikitina M.I., Pashkevich A.A. Opportunities to optimize enzyme therapy in cystic fibrosis. Pediatrics. 2018;97(6):104–112. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112. (In Russian).
11. Gibson-Corley K., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. J Pathol. 2016;238(2):311–320. DOI: 10.1002/path.4634.
12. Dodge J.A., Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:531–46. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.11.006.
13. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. Espenespghanecfs guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fi brosis. Clin Nutr. 2016;35(3):557–77. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
14. Krylova N.A., Amelina E.L., Krasovskij S.A. Nutritional status in patients with cystic fibrosis: correction options.

Therapeutic archive. 2016;11:163–167. DOI: 10.17116/terarkh20168811163-167. (In Russian).
15. Bushueva T.V., Borovik T.Je., Roslavceva E.A., Simonova O.I., Burkina N.I., Ljabina N.V., Ul'janova L.V., Ivleva V.N., Shen' N.P., Har'kin A.V Nutritional support for cystic fibrosis: experience in the use of domestic specialized enteral nutrition mixtures. Russian Pediatric Journal. 2020;23(1):13–20. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20. (In Russian).
16. Lisitsa I.A., Efet E.A., Breusenko D.V., Volkova N.L., Bolshakova E.S., Naumova A.D., Zakharova M.L., Pankratova P.A., Kuznetsova Yu.V., Tipikina M.Yu., Meshkov A.V., Solomatina N.M., Novikova I.S., Gogolev A.V., Skobeleva K.V., Mineeva O.K., Fedoseeva V.V., Egorov E.S., Loginova D.D., Tyrtova L.V. and others. Database for assessing the risk of nutritional deficiency in children scheduled for hospitalization. Certificate of registration of the database RU 2024622794, 06/27/2024. Application No. 2024622482 dated 06/17/2024.
17. Yen E.H., Quinton H., Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013;162(3):530–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.040.
18. Sokolov I., Simonova O.I., Roslavceva E.A., Chernevich V.P., Bushueva T.V., Vinokurova A.V., Borovik T Je., Poljakov S.D. Nutritional status and body composition of children with cystic fibrosis. Experimental and clinical gastroenterology. 2021;189(5):57–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg189-5-57-69. (In Russian).
19. Alicandro G., Battezzati A., Bianchi M.L., Loi S., Speziali C., Bisogno A., Colombo C. J. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fi brosis patients. Cyst Fibros. 2015;14(6):784–91. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.07.011.
20. Simonova O.I., Roslavceva E.A., Chernevich V.P., Bushueva T.V., Vinokurova A.V., Borovik T.Je., Poljakov S.D. Nutritional status and body composition of children with cystic fibrosis. Experimental and clinical gastroenterology. 2021;189(5):57–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg189-5-57-69. (In Russian).
21. Calella P., Valerio G., Thomas M., McCabe H., Taylor J., Brodlie M. Siervo Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fi brosis. M Nutrition. 2018;48:73–76. DOI: 10.1016/j.nut.2017.10.026.
22. Kapustina T.Ju., Kapranov N.I. State of bone mineral density in patients with cystic fibrosis. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2008;87(5):36–41. EDN: KXOBYR. (In Russian).
23. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
24. Maksimycheva T.Ju., Kondrat'eva E.I. Features of the prescription of enzyme replacement therapy in children with a mixed form of cystic fibrosis in the Russian Federation. Cross-sectional study. Experimental and clinical gastroenterology. 2022;203(7):96–102. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-96-102. (In Russian).
25. Simonova O.I., Roslavceva E.A. Features of enzyme replacement therapy for cystic fibrosis in children: advantages of high-tech enzyme preparations Questions of modern pediatrics. 2011;10 (5):152–156. EDN: OJNAUN. (In Russian).
26. Borowitz D., Robinson K.A., Rosenfeld M., Davis S.D., Sabadosa K.A. et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155:573–593. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001.
27. Roslavceva E.A., Borovik T.Je., Simonova O.I., Ignatova A.S. Nutritional characteristics of young children with cystic fibrosis. Questions of modern pediatrics. 2010;9(1):162–167. EDN: LACWAJ. (In Russian).
28. Kondrat'eva E.I., Kashirskaja N.Ju., Roslavceva E.A. National consensus review "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy" for dietitians and gastroenterologists. Questions of children's dietetics. 2018;16(1):58–74. EDN: YWRFOJ. (In Russian).
29. Borowitz D., Gelfond D., Maguiness K., Heubi J.E., Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. J Cyst Fibros. 2013;12(6):784–785. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.05.011.
30. Kashirskaja N.Ju. Status of the gastrointestinal tract, pancreas, and hepatobiliary system in cystic fibrosis patients. PhD thesis. Moscow; 2001. (In Russian).
31. Munck A., Alberti C., Colombo C., Kashirskaya N., Ellemunter H., Fotoulaki M., Houwen R., Robberecht E., Boizeau P., Wilschanski M. CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. On behalf of the CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group.International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016;15(4):531–539. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.02.002.
32. Kleshhenko E.I., Shimchenko E.V., Komarov A.F., Harchenko V.E Risk of malnutrition and principles for correction of nutritional status disorders in children with cystic fibrosis. Pediatric pharmacology. 2023;20(5):515–522. DOI: 10.15690/pf.v20i5.26. (In Russian).
33. Engelen M.P., Com G., Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014;17:515–20. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000100.

34. Smith C., Winn A., Seddon P., Ranganathan S. A fat lot of good: balance and trends in fat intake in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;11:154–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.10.007.
35. Gordeeva I.G. Manifestation of lactase deficiency in children with cystic fibrosis. Pediatric Pharmacology. 2017;14(5):417–422. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1794. (In Russian).
36. Ledneva V.S., Ul'janova L.V., Neratina A.F. Experience in diagnosis and therapy of pseudo-Barter syndrome in children with cystic fibrosis. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2011;5:26–29. EDN: OKMQMZ. (In Russian).
37. Van Biervliet S., Van Biervliet J-P., Robberecht E., Taylor C. Importance of zinc in cystic fibrosis patients. Curr Pediatr Rev. 2009;5:184–8. DOI: 10.2174/157339609789007222.
38. Sankararaman S., Hendrix S.J., Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. Nutr Clin Pract. 2022;37:1074–1087. DOI: 10.1002/ncp.10899.
39. Simonova O.I. Complex therapy for children with cystic fibrosis: recommendations for a pediatrician. Pediatric Pharmacology. 2006;3(6):44–50. EDN: KWPVSD. (In Russian).
40. Robinson K.A., Saldanha I.J., McKoy N.A. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155:S94–10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.002.
41. Program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: guidelines/FSAU "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. Moscow; 2019:70–71. (In Russian).
42. Maksimycheva T.Ju., Kondrat'eva E.I., Sorvachjova T.N. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. Questions of practical pediatrics. 2018;13(5):24–32. DOI: 10.20953/1817-7646. (In Russian).
43. Duff A.J., Wolfe S.P., Dickson C., Conway S.P., Brownlee K.G. Feeding behavior problems in children with cystic fibrosis in the UK: prevalence and comparison with healthy controls. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36:443–7. DOI: 10.1097/00005176-200304000-00004.
44. Hammons A.J., Fiese B. Mealtime interactions in families of a child with cystic fibrosis: a meta-analysis. J Cyst Fibros. 2010;9:377e84. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.07.002.
45. Crist W., McDonnell P., Beck M., Gillespie C.T., Barrett P., Mathews J. Behavior at mealtimes and the young child with cystic fibrosis. J Dev Behav Pediatr. 1994;15:157–161. DOI: 10.1097/00004703-199406000-00001.
46. Woestenenk J.W., Castelijns S.J., van der Ent C.K., Houwen R.H. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2014;33:528–32. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.011.
47. Conway S., Morton A., Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.
48. Efrati O., Mei-Zahav M., Rivlin J., Kerem E., Blau H., Barak A. et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:222. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189348.09925.02.

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

УДК 616-056.527-002+611.018.4+616.379-008.64+616.71-007.234
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.17.79.008

АКТУАЛЬНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

© Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов, Никита Дмитриевич Горин, Дмитрий Алексеевич Бочкарев, Александр Сергеевич Шичкин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов — студент 6 курса. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-6186-4353 SPIN: 7862-6436

Для цитирования:
Алимов М.М., Горин Н.Д., Бочкарев Д.А., Шичкин А.С. Актуальные патофизиологические механизмы и клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата при ожирении у детей. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):108–119. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.17.79.008

Поступила: 09.01.2025 **Одобрена: 30.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Ожирение – это мультифакторное хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани. В последние годы распространенность данной патологии среди детей неуклонно растет, что приводит к увеличению числа осложнений, вызванных повышенным накоплением липидов. Одним из малоизученных, но значимых последствий ожирения является его влияние на костную систему. У детей с избыточным весом наблюдаются снижение плотности костной ткани, повышенный риск переломов и развитие остеоартритов. Эти изменения могут привести к функциональным нарушениям опорно-двигательного аппарата и снижению качества жизни. Основными факторами, способствующими поражению костной системы при ожирении, являются хроническое воспаление, нарушение секреции адипокинов, дефицит витамина D, резистентность к инсулину и низкая физическая активность. Хроническое воспаление нарушает процессы ремоделирования костной ткани, делая ее более хрупкой. Дефицит витамина D, часто встречающийся у детей с ожирением, ухудшает усвоение кальция, что также ослабляет кости. Резистентность к инсулину дополнительно негативно влияет на метаболизм костной ткани. В данном обзоре рассматриваются патофизиологические механизмы поражения костной системы при ожирении, а также современные методы диагностики, позволяющие выявить нарушения на ранних стадиях. Особое внимание уделяется профилактике, включающей коррекцию питания, увеличение физической активности и снижение массы тела под контролем специалистов. Раннее выявление и лечение сопутствующих заболеваний, таких как инсулинорезистентность, также играют важную роль в предотвращении осложнений. Таким образом, ожирение оказывает комплексное негативное воздействие на костную систему, и понимание механизмов этого влияния, а также своевременная диагностика и профилактика являются ключевыми для улучшения здоровья детей с избыточным весом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *ожирение, костная ткань, системное воспаление, инсулинорезистентность, остеопороз*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.17.79.008

CURRENT PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF DAMAGE TO THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN OBESITY IN CHILDREN

© Mirzonuriddin M. Alimov, Nikita D. Gorin,
Dmitriy A. Bochkarev, Alexsandr S. Shichkin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Mirzonuriddin M. Alimov — 6th year student. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-6186-4353
SPIN: 7862-6436

For citation:
Alimov MM, Gorin ND, Bochkarev DA, Shichkin AS. Current pathophysiological mechanisms and clinical manifestations of damage to the musculoskeletal system in obesity in children. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):108–119. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.17.79.008

Received: 09.01.2025 **Revised: 30.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. Obesity is a multifactorial chronic inflammatory disease characterised by excessive accumulation of adipose tissue. In recent years, the prevalence of this pathology among children has been steadily increasing, which leads to an increase in the number of complications caused by increased lipid accumulation. One of the little-studied but significant consequences of obesity is its effect on the bone system. Overweight children have decreased bone density, increased risk of fractures and osteoarthritis. These changes can lead to functional impairment of the musculoskeletal system and reduced quality of life. The main factors contributing to bone damage in obesity are chronic inflammation, impaired adipokine secretion, vitamin D deficiency, insulin resistance and low physical activity. Chronic inflammation impairs bone remodelling processes, making bone tissue more fragile. Vitamin D deficiency, which is common in obese children, impairs calcium absorption, which also weakens bones. Insulin resistance additionally negatively affects bone metabolism. This review discusses the pathophysiological mechanisms of bone damage in obesity, as well as modern diagnostic methods that allow early detection of disorders. Special attention is paid to prevention, including nutritional correction, increased physical activity and weight reduction under the supervision of specialists. Early detection and treatment of comorbidities, such as insulin resistance, also play an important role in preventing complications. Thus, obesity has a complex negative impact on the bone system, and understanding the mechanisms of this impact, as well as timely diagnosis and prevention, are key to improving the health of overweight children.

KEYWORDS: *obesity, bone tissue, systemic inflammation, insulin resistance, osteoporosis*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — группа мультифакторных заболеваний, характеризующихся избыточным накоплением жировой ткани в организме. Данное патологическое состояние развивается вследствие взаимодействия генетических и негенетических причин. У детей наиболее часто встречается конституционально-экзогенный тип ожирения, обусловленный наследственной предрасположенностью и избыточным поступлением пищи на фоне гиподинамии [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. избыточную массу тела имели 37 млн детей в возрасте младше 5 лет и более 390 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, из них 160 млн страдали ожирением [2, 3]. Соответственно, данная патология является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения.

В последнее время все больше данных свидетельствует о влиянии ожирения на костную систему [4, 5]. У детей с избыточным развитием жировой ткани костная структура зависит от высвобождения провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов адипоцитами (рис. 1). Адипоциты являются основными клетками жировой ткани. Основу костной ткани составляют остеобласты, образующие матрикс и способствующие ее росту, и остеокласты, разрушающие кость. Известно, что адипоциты и остеобласты происходят из мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, поэтому при ожирении усиливается дифференцировка адипоцитов и накопление жира при одновременном снижении дифференцировки остеобластов и формирования кости [6]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов при ожирении способствует активности остеокластов и резорбции кости. Кроме того, избыточная секреция лептина и снижение выработки адипонектина адипоцитами стимулирует резорбцию костной ткани. Стоит также подчеркнуть, что потребление большого количества жиров препятствует всасыванию кальция в кишечнике, который является основным микроэлементом для формирования костей [7].

Данный литературный обзор направлен на описание патофизиологических механизмов поражения костной ткани при ожирении, представлены современные диагностические методы выявления дисфункции опорно-двигательной системы, а также возможные способы профилактики повреждения костей.

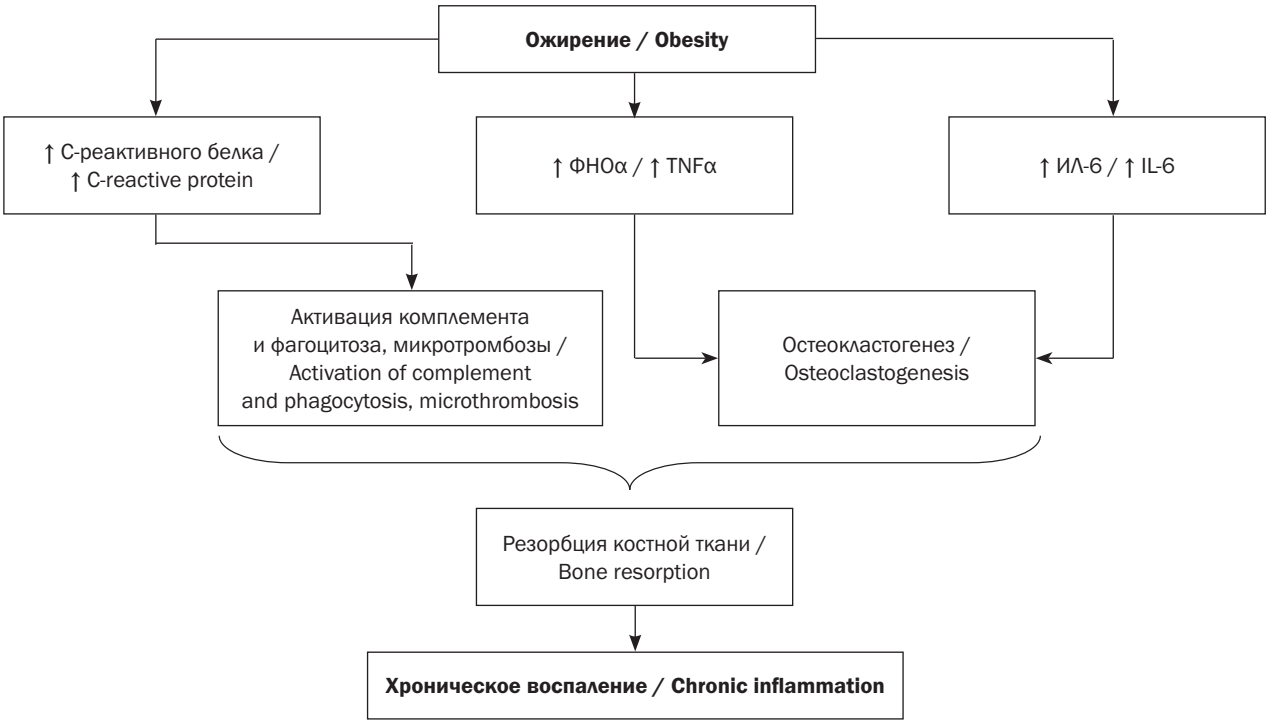


Рис. 1. Патогенез хронического воспаления при ожирении

Fig. 1. Pathogenesis of chronic inflammation in obesity

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

В патогенезе поражения костной системы при ожирении играет роль множество факторов, включая хроническое воспаление, измененную секрецию адипокинов, инсулинорезистентность, дефицит витамина D, гиподинамию и некоторые другие.

Хроническое воспаление

Новые данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины играют важную роль в потере костной массы. Ожирение связано с хроническим воспалением, для которого характерны более высокие концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α (TNFα) и интерлейкина-6 (IL-6). Воспалительная реакция выступает причиной ускоренной потери костной массы, наблюдаемой при ожирении [8].

Выработка TNFα коррелирует с процентом жировой ткани в организме и резистентностью к инсулину у людей. Он вызывает потерю костной массы посредством остеокластогенеза за счет активации пути транскрипционного ядерного фактора — NF-κB, повышая концентрацию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-β — RANK (receptor activator of NF-κB) и лиганда RANK (RANKL). RANKL является основным остеокластогенным цитокиновым фактором, стимулирующим резорбтивную активность остеокластов. Кроме того, TNFα снижает выработку остеопротегерина (osteoprotegerin, OPG), который является ингибитором RANKL, что приводит к дальнейшей потере костной массы. Наконец, TNFα напрямую модулирует сигнальные пути, индуцируемые RANKL, что способствует дальнейшей остеокластной резорбции [9].

IL-6 — еще один цитокин с широким спектром действия. Ожирение и резистентность к инсулину приводят к усилению его выработки несколькими клетками, включая адипоциты и фибробласты. Как и TNFα, IL-6 способствует остеокластогенезу и резорбции костной ткани [10, 11].

Измененная секреция адипокинов

Адипокины – гормоны жировой ткани, выделяемые адипоцитами. Некоторые из них имеют ключевое значение при поражении костной ткани (рис. 2).

Лептин

Лептин — это адипокин, который вырабатывается адипоцитами. Он играет ключевую роль в энергетическом гомеостазе и контроле аппетита, в основном вызывая чувство насыщения, действуя на специфические рецепторы в гипоталамусе. Концентрация лептина при ожирении повышена, однако имеет место и резистентность рецепторов к этому гормону [12]. Влияние данного адипокина на костную ткань является сложным, так как он оказывает как прямое, так и косвенное воздействие, реализуемое через центральные гипоталамические и периферические механизмы. Сообщалось как о положительном, так и об отрицательном влиянии на минеральную плотность костей, а исследования *in vivo* дали противоречивые результаты. *In vitro* лептин стимулирует дифференцировку стромальных клеток в остеобласты, увеличивает пролиферацию остеобластов и подавляет остеокластогенез, в то время как зрелые остеокласты, по-видимому, не подвержены влиянию лептина. Исследования *in vivo* показывают, что эффект лептина может зависеть от места и способа его воздействия. Было высказано предположение, что периферическое введение лептина приводит к увеличению костной массы за счет стимуляции остеобластов и торможения остеокластов, в то время как центральное введение лептина в виде интрацеребровентрикулярной инфузии вызывает потерю костной массы у мышей. Этот негативный центральный эффект, по-видимому, проявляется через активацию симпатической системы [13]. Лептин подавляет экспрессию гипоталамического нейропептида Y, который необходим не только для регуляции потребления пищи и энергии, но и для ремоделирования костной ткани [14].

Адипонектин

Низкие концентрации адипонектина являются распространенным признаком ожирения, диабета и резистентности к инсулину. Они повышаются после снижения веса и оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую систему и метаболизм глюкозы. Исследования *in vivo* и *in vitro* показывают, что адипонектин положительно влияет на костную массу, стимулируя остеобластогенез и подавляя остеокластогенез. Эти результаты косвенно указывают на то, что повышение концентрации адипонектина после снижения веса и уменьшения количества жира может улучшить минеральную плотность костей (МПК). Напротив, концентрация адипонектина обратно пропорциональна концентрации С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и TNFα. Эти маркеры воспаления являются мощными ингибиторами экспрессии адипонектина, что косвенно указывает на хронические воспалительные процессы, которые негативно влияют на здоровье костной ткани [15].

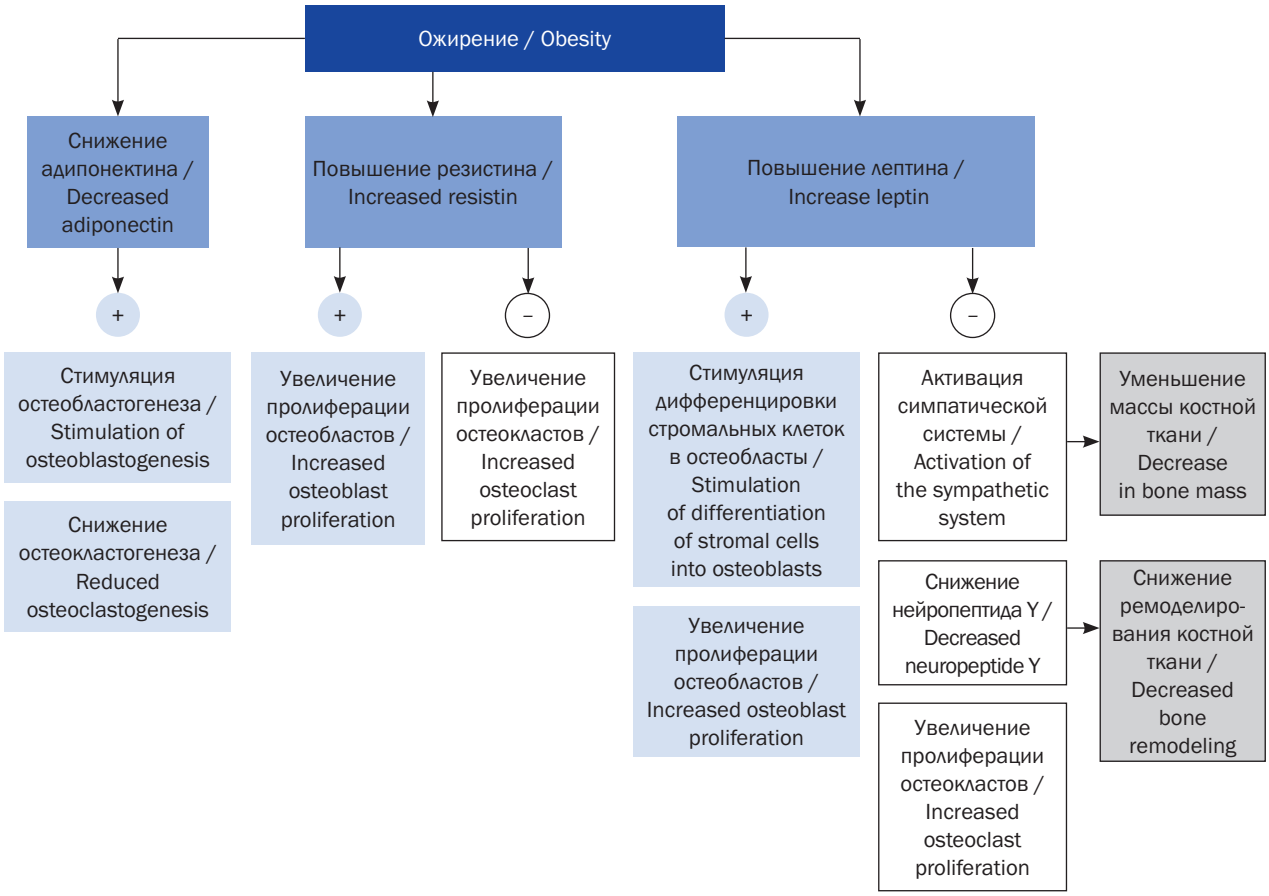


Рис. 2. Влияние ожирения и измененной секреции адипокинов на метаболизм костной ткани

Fig. 2. Effect of obesity and altered adipokine secretion on bone metabolism

Резистин

Резистин вырабатывается висцеральными адипоцитами и макрофагами. Его концентрация повышена при ожирении и связана с толерантностью к глюкозе и резистентностью к инсулину. Было высказано предположение, что он также может влиять на обмен веществ в костной ткани. Однако неясно, является это влияние положительным или отрицательным, поскольку он, по-видимому, увеличивает пролиферацию остеобластов, но также пролиферацию остеокластов и высвобождение провоспалительных цитокинов [16].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность – сниженная чувствительность инсулиновых рецепторов к гормону инсулину – является компонентом метаболического синдрома и выступает одним из главных патогенетических факторов ожирения. Современные данные свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность играет важную роль в развитии остеопороза.

Гомеостаз костной ткани – это баланс между остеобластами, формирующими костную ткань, и остеокластами, разрушающими ее. Обе клетки экспрессируют рецепторы инсулина. Инсулин необходим в костной ткани для пролиферации, функционирования и дифференцировки как остеобластов, так и остеокластов. Таким образом, инсулинорезистентность способствует нарушению гомеостаза костной ткани.

Показана роль инсулинорезистентности в стимуляции и усугублении уже упомянутого хронического воспаления с повышенным высвобождением IL-1, IL-6 и TNFα. В условиях инсулинорезистентности хроническое воспаление прогрессирует и приводит к более активной резорбции костной ткани [17].

Дефицит витамина D

Дефицит витамина D приводит к снижению резорбции кальция и, как следствие, к остеопорозу и остеомаляции. У людей с ожирением уровень данного метаболита в сыворотке крови значительно

ниже, чем у людей без ожирения. Однако у пациентов с избыточным накоплением жировой ткани минеральная плотность костей выше. Противоречивость этого явления объясняется тем, что большое количество витамина D у людей с ожирением накапливается в жировой ткани, вызывая гиповитаминоз D в сыворотке крови. При данном заболевании также часто наблюдается вторичный гиперпаратиреоз, при котором кальций мобилизуется в кровь из костной ткани, что негативно сказывается на здоровье опорно-двигательного аппарата [18].

Ограниченная подвижность

Сниженная физическая активность является доказанным фактором риска саркопении и остеопороза. Это связано с тем, что при мышечных сокращениях, помимо увеличения мышечной массы, происходит ряд других важных изменений, в первую очередь в гуморальной регуляции костного ремоделирования: благодаря выделению в кровоток IL-6 происходит активация остеокальцина, и наоборот, выделение костной тканью биоактивного остеокальцина вызывает повышение секреции миоцитами IL-6, усиливает потребление глюкозы и свободных жирных кислот мышцами и, как следствие, индуцирует гипертрофию мышечных волокон. Кроме того, растяжение коллагеновых волокон и надкостницы, изменение механического давления (даже незначительное) на различные участки скелета и интенсивности кровоснабжения в подвергаемых нагрузке костях также оказывают влияние на обменные и репаративные процессы в костной и мышечной тканях [19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Исходя из описания патофизиологических механизмов поражения костной ткани, следует, что ожирение оказывает огромное влияние на дисфункцию опорно-двигательного аппарата. Клинически это воздействие может проявиться остеопорозом с последующими переломами, плоскостопием, остеоартрозом и сколиозом.

Остеоартроз

Многофакторная группа дегенеративных заболеваний суставов, которые объединены в одну группу по сходным морфологическим и клиническим признакам течения патологического процесса, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава.

Повышенный индекс массы тела (ИМТ) напрямую влияет на течение данного патологического процесса, который реализуется за счет ряда факторов:

1) увеличение механической нагрузки на сустав — при неизмененной площади поверхности сустава повышается масса, что ведет к возрастанию силы воздействия на сустав;
2) на поверхности суставов имеются механорецепторы, при воздействии на которые сверхпороговым раздражением активируется каскад реакций синтеза цитокинов, простагландинов, оксида азота, матриксных металлопротеиназ, которые, в свою очередь, как было доказано в эксперименте, могут оказывать деструктивное влияние на хрящевую ткань [20];
3) жировая ткань обладает инкреторной функцией — адипокины и лептин, выделяемые ею, вызывают деструкцию суставной ткани; адипокины способствуют разрушению хрящевой ткани посредством увеличения провоспалительных цитокинов, а лептин — за счет матриксных металлопротеиназ;
4) инфрапателлярная жировая ткань содержит, помимо адипоцитов, большое количество иммунных клеток (макрофагов, лимфоцитов, гранулоцитов), которые выделяют провоспалительные цитокины; немаловажной особенностью данной жировой ткани является то, что она иннервируется С-волокнами нейронов, содержащими нейровоспалительные медиаторы, например субстанцию Р, способствующую формированию болевого ощущения; помимо всего прочего, инфрапателлярная жировая ткань выделяет лептин, который, как уже было описано выше, деструктивно влияет на сустав.

Клиническая картина остеоартроза при ожирении характеризуется развитием болевого синдрома в области сустава, местных изменений с возникновением отека и покраснения, нарушением движения в области сустава. При использовании методов визуализации наблюдается потеря объема сустава, а также его деформация. Стоит подчеркнуть, что повышение ИМТ напрямую коррелирует с более интенсивным болевым синдромом [21].

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Остеопороз

Заболевание костной ткани, которое проявляется снижением массы и МПК, в результате чего образуются переломы. К данному патологическому состоянию приводят факторы, которые условно можно разделить на две группы: предрасполагающие и провоцирующие. Предрасполагает к переломам совокупность метаболических реакций, которые прямо направлены на снижение МПК. Провоцирующие, в свою очередь, представлены факторами, воздействующими на костную ткань механически, обусловливая ее повреждение (перелом) [22].

Предрасполагающие факторы

К данной группе относятся гормоны: лептин, адипонектин, резистин, липокаин 2, висфатин. Количество адипонектина при ожирении снижается, что негативно сказывается на костной ткани, так как он стимулирует остеобластогенез и ингибирует остеокластогенез. Повышенная концентрация резистина стимулирует деятельность остеокластов. Лептин при ожирении повышен, что способствует снижению МПК.

Провоцирующие факторы

Данное понятие заключается в том, что на пациента с ожирением оказывается какой-либо травматический эффект. В этом случае чаще всего наблюдается падение в связи с рядом факторов:

1) пациенты с ожирением являются коморбидными, в результате чего у них наблюдается поражение не только костной, но и сердечно-сосудистой, дыхательной системы, декомпенсация которых оказывает влияние на падение больного;
2) снижение уровня переносимой физической нагрузки, в результате чего повседневная минимальная активность (даже подъем по лестнице) может стать для человека достаточно травмоопасной;
3) с увеличением массы тела несильно изменяется площадь поверхности стопы, на которую оказывается большее давление, что может являться фактором снижения равновесия;
4) изменяется центр тяжести, что сказывается на равновесии.

Однако важно подчеркнуть, что при ожирении появляется жировая прослойка, создающая определенные зоны, наиболее защищенные от перелома, например, сравнительно редко наблюдается перелом шейки бедра.

Клинически значимым признаком переломов при ожирении является механизм падения. Такие пациенты более склонны упасть назад и вбок, что позволяет выявить ряд наиболее опасных участков опорно-двигательной системы – нижние конечности (в большей степени лодыжки), плечевая кость и позвоночник, но реже – запястья, бедра и таз [23].

Плоскостопие

Плоскостопие – это состояние стопы, при котором происходит уменьшение поперечного и продольного свода. При ожирении изменяется анатомическая форма стопы, что способствует нарушению равновесия, а также происходит аномальное распределение силы на ее поверхность. Увеличение площади контакта ступни с поверхностью реализуется за счет увеличения силы воздействия на нее и отложения липидов в подушечке средней части стопы. Постоянная высокая нагрузка на подошвенную часть нижней конечности приводит к нарушению чувствительности, что сопровождается гиперактивацией механорецепторов. Данное проявление увеличивает риск травматизации.

Клинически патологическое действие ожирения на стопу проявляется ограничением функциональности, болью, дискомфортом, повышенной максимальной силой под латеральной и медиальной частью ступни, повышенным интегралом давления по времени под средней частью и II–V плюсневыми костями, значительно большим углом наклона ее оси и более плоским видом по сравнению с пациентами с нормальным весом, а также снижением чувствительности [24].

ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

Установить патологию костной системы при ожирении можно при следующих исследованиях: рентгенография костно-суставной системы, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ультразвуковая остеоденситометрия. С помощью этих методик, главным образом, оценивается МПК.

Рентгенография костно-суставной системы – неинвазивное исследование, основанное на получении суммационного проекционного изображения анатомических структур опорно-двигательного аппарата посредством прохождения через них рентгеновских лучей и регистрации его ослабления. Данный метод выявляет повышение рентгенопрозрачности костей

с преобладанием трабекулярной костной ткани и уменьшением толщины кортикальной кости. Исследование является низкочувствительным, но широко применяется в клинической практике из-за высокой разрешающей способности, объективности и небольшой лучевой нагрузки на пациента.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — это методика, позволяющая измерять МПК с использованием спектральной визуализации, основанной на поглощении костью двух рентгеновских лучей с разной энергией. За счет разницы коэффициентов с высокой специфичностью можно измерить показатель минеральной (костной) массы. Следует отметить преимущества исследования, а именно: низкие дозы облучения, скорость проведения (30–60 с), что важно в педиатрической практике, и надежные справочные данные для интерпретации результатов у детей. С помощью данного метода выявлено повышение МПК у детей с ожирением и его корреляция с общей массой тела. Созданное двухмерное плоскостное изображение с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет оценить минеральную плотность костной ткани. При наличии референтной популяции программное обеспечение данного метода создает z-оценку (оценку стандартного отклонения) с учетом возраста и пола. Однако этот метод обеспечивает отображение трехмерной структуры в двухмерном изображении, вследствие чего минеральная плотность костной ткани не отражает истинную плотность костей (у высоких детей с крупными костями — переоценивает; у низких детей с более мелкими костями — недооценивает) и требует корректировки с учетом роста.

Ультразвуковая остеоденситометрия основана на скорости распространения ультразвуковой волны в исследуемом объекте, которая зависит от эластичности и минеральной плотности костной ткани. Стоит также ориентироваться на широкополосное затухание ультразвуковой волны, которое в группе детей с высоким ИМТ имеет более высокие показатели, чем у детей с нормальной массой тела. Однако метод обладает меньшей чувствительностью и специфичностью, чем двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия [7, 25].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

С учетом того, что ожирение связано с развитием многих комплексных метаболических осложнений, терапия должна быть направлена на коррекцию всех звеньев патогенеза, однако изменение образа жизни детей является основополагающей концепцией лечения и профилактики осложнений.

Диетотерапия, необходимая для возрастной категории физическая нагрузка и коррекция пищевого поведения — одни из важнейших факторов для избегания последствий данной патологии, в том числе поражения костной ткани. Рекомендации трех европейских ассоциаций, имеющих опыт в области ожирения, диабета и заболеваний печени (European Association for the Study of Obesity — EASO; European Association for the Study of Diabetes — EASD; European Association for the Study of the Liver — EASL) предлагают средиземноморскую диету в качестве основной при данном заболевании. Ключевые патофизиологические механизмы действия такой диеты состоят в снижении инсулинорезистентности, вследствие чего не нарушается гомеостаз костной ткани и не усугубляется хроническая воспалительная реакция. Средиземноморская диета также способствует снижению индекса массы тела, жировой массы, стеатоза печени, что благотворно влияет на метаболизм костей [26].

В дополнение к изменению питания физические упражнения способствуют улучшению обмена глюкозы и липидов, снижают уровень содержания жира в организме человека. Стоит подчеркнуть, что сочетание физической активности с ограничением потребления калорий увеличивают расход энергии, снижая липидную перегрузку и улучшая метаболический гомеостаз. Повышается уровень лептина и резистина и снижается концентрация адипонектина, тем самым стимулируется остеобластогенез [27, 28].

Фармакотерапия ограничена в детской практике и рекомендуется только с 12 лет. Основными патогенетическими препаратами являются лираглутид и орлистат.

Лираглутид — аналог глюкагоноподобного пептида-1, который, активируя одноименные рецепторы в гипоталамусе, усиливает сигнал насыщения, а также стимулирует секрецию инсулина, таким образом предотвращая инсулинорезистентность — важное звено в разрушении костной ткани [29].

Орлистат ингибирует желудочную и панкреатическую липазу, необходимые для гидролиза триглицеридов и всасывания жиров в тонкой кишке, тем самым предупреждая дальнейшее развитие ожирения и дисфункцию опорно-двигательного аппарата [30].

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной обзорной статье рассмотрены актуальные патофизиологические механизмы и клинические проявления поражения костной системы при ожирении, а также некоторые диагностические исследования, позволяющие выявить дисфункцию опорно-двигательного аппарата. Стоит отметить, что увеличение количества детей с ожирением будет приводить к повышению числа пациентов с различными патологиями опорно-двигательного аппарата. Однако, несмотря на прогресс молекулярных методов исследования, некоторые механизмы развития и прогрессирования нарушений в костной системе до сих пор остаются невыясненными. Позднее выявление патологических состояний костей будет приводить к необратимым изменениям. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубленное изучение патофизиологических механизмов, поиск маркеров поражения опорно-двигательного аппарата и диагностически значимых высокоинформативных неинвазивных методов исследования, а также определение различных фармакологических мишеней для раннего выявления и лечения патологии костной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В., Кияев А.В., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Михайлова Е.Г., Окороков П.Л., Петряйкина Е.Е., Таранушенко Т.Е., Храмова Е.Б. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):67–83. DOI: 10.14341/probl12802.
2. Okunogbe et al. Economic Impacts of Overweight and Obesity. 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation. 2022.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022;17(2):126–135. DOI: 10.20953/1817 7646-2022-2-126-135.
4. Новикова В.П. Патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):95–101. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.63.58.008.
5. Прокопьева Н.Э., Грицинская В.Л., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Динамика физического развития детей первого года жизни от матерей с ожирением. Профилактическая и клиническая медицина. 2024;2(91):38–45.
6. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
7. Fintini D., Cianfarani S., Cofini M., Andreoletti A., Ubertini G.M., Cappa M., Manco M. The Bones of Children With Obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:200. DOI: 10.3389/fendo.2020.00200.
8. Gkastaris K., Goulis D.G., Potoupnis M., Anastasilakis A.D., Kapetanos G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(3): 372–381.
9. Di Cicco G., Marzano E., Mastrostefano A., Pitocco D., Castilho R.S., Zambelli R., Mascio A., Greco T., Cinelli V., Comisi C., Maccauro G., Perisano C. The Pathogenetic Role of RANK/RANKL/OPG Signaling in Osteoarthritis and Related Targeted Therapies. Biomedicines. 2024;12(10):2292. DOI: 10.3390/biomedicines12102292.

10. Hasan Azeez S. Influence of IL-10, IL-6 and TNF-α gene polymorphism on obesity. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2023;69(15):277–282. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.15.46.
11. Хавкин А.И., Новикова В.П., Маталыгина О.А., Завьялова А.Н. Аллергия и ожирение: выявление общих звеньев патогенеза как основа стратегии адекватной терапии. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):59–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-59-6.
12. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(4):69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
13. Lin Z., Yu G., Xiong S., Lin Y., Li Z. Leptin and melatonin's effects on OVX rodents' bone metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1185476. DOI: 10.3389/fendo.2023.
14. Хавкин А.И., Айрумов В.А., Шведкина Н.О., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и грелин. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(5):87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.
15. Deepika F., Bathina S., Armamento-Villareal R. Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. Biomedicines. 2023;11(2):644. DOI: 10.3390/biomedicines11020644.
16. Rinonapoli G., Pace V., Ruggiero C., Ceccarini P., Bisaccia M., Meccariello L., Caraffa A. Obesity and Bone: A Complex Relationship. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13662. DOI: 10.3390/ijms222413662.
17. Armutcu F., McCloskey E. Insulin resistance, bone health, and fracture risk. Osteoporos Int. 2024;35(11):1909–1917. DOI: 10.1007/s00198-024-07227-w.
18. Holick M.F. Vitamin D and bone health: What vitamin D can and cannot do. Adv Food Nutr Res. 2024;109:43–66. DOI: 10.1016/bs.afnr.2024.04.002.
19. Гребенникова Т.А., Цориев Т.Т., Воробьёва Ю.Р., Белая Ж.Е. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии. Вестник РАМН. 2020;75(3):240–249. DOI: 10.15690/vramn1243.
20. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., Wu X., Crawford R., Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. Front Immunol. 2022;13:907750. DOI: 10.3389/fimmu.2022.907750.
21. Cao Z., Wu Y., Li Q., Li Y., Wu J. A causal relationship between childhood obesity and risk of osteoarthritis: results from a two-sample Mendelian randomization analysis. Ann Med. 2022;54(1):1636–1645. DOI: 10.1080/07853890.2022.2085883.
22. Wang X., Zhang C., Zhao G., Yang K., Tao L. Obesity and lipid metabolism in the development of osteoporosis (Review). Int J Mol Med. 2024;54(1):61. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5385.
23. Martiniakova M., Biro R., Penzes N., Sarocka A., Kovacova V., Mondockova V., Omelka R. Links among Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Osteoporosis: Bone as a Target. Int J Mol Sci. 2024;25(9):4827. DOI: 10.3390/ijms25094827.
24. Catan L., Amaricai E., Onofrei R.R., Popoiu C.M., Iacob E.R., Stanciulescu C.M., Cerbu S., Horhat D.I., Suciu O. The Impact of Overweight and Obesity on Plantar Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:6600. DOI: 10.3390/ijerph17186600.
25. Леднев С.А. и др. Изменения плотности костной ткани у детей с ожирением по результатам лучевых диагностических методов. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023;22(2):178–183.
26. Dominguez L.J., Veronese N., Di Bella G., Cusumano C., Parisi A., Tagliaferri F., Ciriminna S., Barbagallo M. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. Exp Gerontol. 2023;174:112121. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112121.
27. Qiu G., Riley J.M., Dikdan S., Johnson D., Masood I., Hajduczok A.G., Shipon D. Relationship Between Obesity and Youth Athletes' Physical Activity and Exercise-Related Cardiac Symptoms. Child Obes. 2024;20(7):536–542. DOI: 10.1089/chi.2023.0194.
28. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Леонова И.А., Хавкин А.И. Ожирение у детей: роль и возможности двигательной активности в комплексном лечении. Вопросы диетологии. 2020;10(4):24–28. DOI: 10.20953/2224-5448-20-4-24-28.
29. Chakhtoura M., Haber R., Ghezzawi M., Rhayem C., Tcheroyan R., Mantzoros C.S. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. EClinical Medicine. 2023;58:101882. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101882.
30. Gudzune K.A., Kushner R.F. Medications for Obesity: A Review. JAMA. 2024;332(7):571–584. DOI: 10.1001/jama.2024.10816.

REFERENCES

1. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Ya.V., Kiyaev A.V., Kostrova I.B., Malievskiy O.A., Mikhailova E.G., Okorokov P.L., Petryaykina E.E., Taranushenko T.E., Khramova E.B. Clinical guidelines "Obesity in children". Problems of Endocrinology. 2021;67(5):67–83. DOI: 10.14341/probl12802. (In Russian).
2. Okunogbe et al. Economic Impacts of Overweight and Obesity. 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation. 2022.

3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(2):126–135. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (In Russian).
4. Novikova V.P. Pathogenetic mechanisms of development of bone tissue pathology in chronic gastrointestinal diseases. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):95–101. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.63.58.008. (In Russian).
5. Prokopyeva N.E., Gritsinskaya V.L., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Dynamics of physical development of children in the first year of life from mothers with obesity. Preventive and clinical medicine. 2024;2(91):38–45. (In Russian).
6. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
7. Fintini D., Cianfarani S., Cofini M., Andreoletti A., Ubertini G.M., Cappa M., Manco M. The Bones of Children With Obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:200. DOI: 10.3389/fendo.2020.00200.
8. Gkastaris K., Goulis D.G., Potoupnis M., Anastasilakis A.D., Kapetanos G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(3):372–381.
9. Di Cicco G., Marzano E., Mastrostefano A., Pitocco D., Castilho R.S., Zambelli R., Mascio A., Greco T., Cinelli V., Comisi C., Maccauro G., Perisano C. The Pathogenetic Role of RANK/RANKL/OPG Signaling in Osteoarthritis and Related Targeted Therapies. Biomedicines. 2024;12(10):2292. DOI: 10.3390/biomedicines12102292.
10. Hasan Azeez S. Influence of IL-10, IL-6 and TNF-α gene polymorphism on obesity. Cell Mol Biol (Noisy-legrand). 2023;69(15):277–282. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.15.46.
11. Khavkin A.I., Novikova V.P., Matalygina O.A., Zavyalova A.N. Allergy and obesity: identification of common links of pathogenesis as the basis of an adequate therapy strategy. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(4):59–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66. (In Russian).
12. Khavkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(4):69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74. (In Russian).
13. Lin Z., Yu G., Xiong S., Lin Y., Li Z. Leptin and melatonin's effects on OVX rodents' bone metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1185476. DOI: 10.3389/fendo.2023.
14. Khavkin A.I., Ayrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(5):87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92. (In Russian).
15. Deepika F., Bathina S., Armamento-Villareal R. Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. Biomedicines. 2023;11(2):644. DOI: 10.3390/biomedicines11020644.
16. Rinonapoli G., Pace V., Ruggiero C., Ceccarini P., Bisaccia M., Meccariello L., Caraffa A. Obesity and Bone: A Complex Relationship. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13662. DOI: 10.3390/ijms222413662.
17. Armutcu F., McCloskey E. Insulin resistance, bone health, and fracture risk. Osteoporos Int. 2024;35(11):1909–1917. DOI: 10.1007/s00198-024-07227-w.
18. Holick M.F. Vitamin D and bone health: What vitamin D can and cannot do. Adv Food Nutr Res. 2024;109:43–66. DOI: 10.1016/bs.afnr.2024.04.002.
19. Grebennikova T.A., Tsoriev T.T., Vorobyova Yu.R., Belaya Zh.E. Osteosarcopenia: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(3):240–249. DOI: 10.15690/vramn1243. (In Russian).
20. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., Wu X., Crawford R., Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. Front Immunol. 2022;13:907750. DOI: 10.3389/fimmu.2022.907750.
21. Cao Z., Wu Y., Li Q., Li Y., Wu J. A causal relationship between childhood obesity and risk of osteoarthritis: results from a two-sample Mendelian randomization analysis. Ann Med. 2022;54(1):1636–1645. DOI: 10.1080/07853890.2022.2085883.
22. Wang X., Zhang C., Zhao G., Yang K., Tao L. Obesity and lipid metabolism in the development of osteoporosis (Review). Int J Mol Med. 2024;54(1):61. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5385.
23. Martiniakova M., Biro R., Penzes N., Sarocka A., Kovacova V., Mondockova V., Omelka R. Links among Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Osteoporosis: Bone as a Target. Int J Mol Sci. 2024;25(9):4827. DOI: 10.3390/ijms25094827.
24. Catan L., Amaricai E., Onofrei R.R., Popoiu C.M., Iacob E.R., Stanciulescu C.M., Cerbu S., Horhat D.I., Suciu O. The Impact of Overweight and Obesity on Plantar Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:6600. DOI: 10.3390/ijerph17186600.
25. Lednev S.A. et al. Changes in bone density in obese children based on the results of radiation diagnostic methods. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2023;22(2):178–183. (In Russian).

26. Dominguez L.J., Veronese N., Di Bella G., Cusumano C., Parisi A., Tagliaferri F., Ciriminna S., Barbagallo M. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. Exp Gerontol. 2023;174:112121. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112121.
27. Qiu G., Riley J.M., Dikdan S., Johnson D., Masood I., Hajduczok A.G., Shipon D. Relationship Between Obesity and Youth Athletes' Physical Activity and Exercise-Related Cardiac Symptoms. Child Obes. 2024;20(7):536–542. DOI: 10.1089/chi.2023.0194.
28. Novikova V.P., Gritsinskaya V.L., Leonova I.A., Khavkin A.I. Obesity in children: the role and contribution of physical activity in comprehensive treatment. Vopr. dietol. (Nutrition). 2020;10(4):24–28. DOI: 10.20953/2224-5448-20-4-24-28. (In Russian).
29. Chakhtoura M., Haber R., Ghezzawi M., Rhayem C., Tcheroyan R., Mantzoros C.S. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. EClinical Medicine. 2023;58:101882. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101882.
30. Gudzune K.A., Kushner R.F. Medications for Obesity: A Review. JAMA. 2024;332(7):571–584. DOI: 10.1001/jama.2024.10816.

УДК 578.825.1+616.98+612.33-008.1+616-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.43.43.009

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

© Анастасия Павловна Листопадова, Мария Олеговна Цепилова, Анастасия Алексеевна Горовая

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Анастасия Павловна Листопадова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5220-3414 SPIN: 1167-6115

Для цитирования:
Листопадова А.П., Цепилова М.О., Горовая А.А. Роль герпесвирусов в развитии хронического воспаления слизистой оболочки верхних отделов органов пищеварения у детей. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):120–128.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.43.43.009

Поступила: 13.01.2025 **Одобрена: 31.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Семейство *Herpesviridae* является одним из наиболее известных и опасных в подразделении вирусов. Их роль в развитии различных патологий широко изучается, однако в контексте пищеварительной системы данная тема недостаточно хорошо изучена. Лидирующее место среди всех герпес-инфекций, поражающих желудочно-кишечный тракт, занимает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). У пациентов первых двух лет жизни доля бессимптомного носительства достигает 90%, а в возрасте 2–10 лет — 30–50%. Показано, что ВЭБ играет значительную роль в возникновении хронического эзофагита, гастрита и гастродуоденита, заболеваний кишечника. Вирус простого герпеса-1 (ВПГ-1) также может быть обнаружен при данных патологиях. ВПГ-1 чаще всего поражает органы верхних отделов желудочно-кишечного тракта у людей с приобретенными иммунодефицитами. Для цитомегаловируса (ЦМВ) характерно поражение средней или дистальной части пищевода, что и приводит к хроническому эзофагиту. При гастродуодените, ассоциированном с ВПГ-1, ЦМВ обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между характером вирусного инфицирования и степенью тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке. По данным некоторых авторов, ВЭБ-ассоциированный гастрит встречается в 76,6% случаев у детей. Предполагается, что хеликобактерная инфекция (*H. pylori*) в сочетании с ВЭБ может являться предиктором развития аутоиммунного гастрита. Цель обзора — систематизация имеющихся сведений о роли герпесвирусов в развитии хронического воспаления слизистой оболочки верхних отделов органов желудочно-кишечного тракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *герпесвирусы, пищеварение, желудочно-кишечный тракт, дети*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.43.43.009

THE ROLE OF HERPES VIRUSES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC INFLAMMATION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE UPPER DIGESTIVE ORGANS IN CHILDREN

© Anastasia P. Listopadova, Maria O. Tsepilova, Anastasia A. Gorovaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Anastasia P. Listopadova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of propedeutics of childhood diseases. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5220-3414 SPIN: 1167-6115

For citation:
Listopadova AP, Tsepilova MO, Gorovaya AA. The role of herpes viruses in the development of chronic inflammation of the mucous membrane of the upper digestive organs in children. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):120–128. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.43.43.009

Received: 13.01.2025 **Revised: 31.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. The *Herpesviridae* family is one of the most well-known and dangerous in the subdivision of viruses. Their role in the development of various pathologies is widely studied, but in the context of the digestive system, this topic has not been well studied. The leading place among all herpes infections affecting the gastrointestinal tract is occupied by the Epstein–Barr virus (EBV). In patients of the first two years, the proportion of asymptomatic carriage reaches 90%, and at the age of 2–10 years — 30–50%. It has been shown that EBV plays a significant role in the occurrence of chronic esophagitis, gastritis and gastroduodenitis, intestinal diseases. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) can also be detected in these pathologies. HSV1 most often affects the organs of the upper gastrointestinal tract in people with acquired immunodeficiencies. Cytomegalovirus (CMV) typically affects the middle or distal part of the esophagus, which leads to chronic esophagitis. In gastroduodenitis associated with HSV-1, CMV, a positive correlation was found between the nature of the viral infection and the severity of the inflammatory process in the mucous . According to some authors, EBV-associated gastritis occurs in 76.6% of cases in children. It is assumed that Helicobacter pylori infection (*H. pylori*) in combination with EBV may be a predictor of the development of autoimmune gastritis. Purpose of the review is systematization of available information on the role of herpes viruses in the development of chronic inflammation of the mucous membrane of the upper digestive organs.

KEYWORDS: *herpes viruses, digestion, gastrointestinal tract, children*

ВВЕДЕНИЕ

Герпетические инфекции — группа инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека. В настоящее время известно 8 видов семейства вируса герпеса, вызывающих различные заболевания, которые протекают в острой форме при первичном попадании инфекции и в хронической форме.

В семействе *Herpesviridae* выделяют три подсемейства [1].

1. Альфа-герпесвирусы, или α-герпесвирусы (*Alphaherpesvirinae)*. К ним относятся два серотипа вируса простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), а также вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая. Альфа-герпесвирусы имеют короткий репродуктивный цикл, характеризуются быстрым ростом в культуре, выраженным цитопатическим воздействием (способность к быстрому разрушению инфицированных клеток).

2. Бета-герпесвирусы, или β-герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*). К ним относятся цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-5, ВГЧ-6, ВГЧ-7). Бета-герпесвирусы могут находиться в латентном состоянии в разных органах и тканях.

3. Гамма-герпесвирусы, или γ-герпесвирусы (*Gammaherpesvirinae*). К ним относятся вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-4, ВГЧ-8). Они имеют продолжительный цикл репродукции и практически не вызывают цитопатического эффекта. Гамма-герпесвирусы вмешиваются в генетические механизмы регуляции клеточной репродукции, обеспечивая длительное персистирование.

В настоящее время одними из наиболее частых хронических патологий являются заболевания верхних отделов органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), к которым относятся хронический эзофагит, гастрит, дуоденит, гастродуоденит, а также язвенная болезнь. Одной из ключевых проблем детской гастроэнтерологии является изучение механизмов хронизации патологического процесса, а также факторов, влияющих на характер течения заболевания. Одной из возможных причин хронизации процесса верхних отделов органов пищеварения являются герпесвирусы, которые могут стать причиной осложненного течения патологий ЖКТ [2].

ЦЕЛЬ

Цель данного обзора — описание основных механизмов развития хронического воспаления слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при персистировании герпесвирусной инфекции у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью российских и международных баз проведен поиск литературы по ключевым словам: дети / children, герпесвирусы / herpes viruses, желудочно-кишечный тракт / gastrointestinal tract.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Герпетический эзофагит

Герпетический эзофагит является в основном следствием реактивации ВПГ-1 с распространением вируса в пищевод, он является наиболее частым возбудителем среди семейства *Herpesviridae*, обнаруживается в 77% случаев. Кроме того, в литературе встречается информация о роли цитомегаловируса в развитии хронического воспаления в слизистой оболочке (СО) органов ЖКТ [2]. ВПГ-1-индуцированный эзофагит сопровождается вирусемией, однако в случае изолированного процесса заболевание может быть вызвано непосредственно распространением инфекции из ротоглотки в пищевод или реактивацией вируса. В последнем случае вирус достигает слизистой оболочки пищевода по блуждающему нерву [4]. На ранних стадиях патогенеза ВПГ-эзофагита на поверхности слизистой оболочки пищевода образуются пузырьки, которые впоследствии заменяются отграниченными язвами на эритематозном основании с пятнистой белой псевдомембраной или фиброзным экссудатом — так называемые кратерообразные язвы [4, 5]. В основе лежит поражение дистального отдела СО пищевода, однако по мере распространения происходит диффузное изменение всей поверхности органа, ее разрыхление. На поздних стадиях болезни развивается диффузный эрозивный эзофагит, происходит увеличение и слияние язв [6]. При эзофагите, вызванном ВПГ-1, морфологическая картина зависит от продолжительности инфекции с наличием признаков воспаления СО, отдельными язвами, сливающимися язвами и псевдомембранозным эзофагитом в средней или нижней части пищевода [8]. Язвы, вызванные ВПГ-1, сопровождаются скоплением желтоватого экссудата [6, 9]. При электронно-микроскопическом исследовании слизистой оболочки пищевода, взятой из краев язв, визуализируются гигантские многоядерные клетки,

баллонная дегенерация эпителия, маргинация хроматина и гомогенные матовые ядра [2, 7]. Наиболее специфичным признаком ВПГ-1-инфекции является наличие эозинофильных включений — телец Кодри типа А в ядрах клеток, которые могут занимать половину ядерного объема и представляют собой вирусы.

Язвы пищевода, вызванные ЦМВ, располагаются в средней или дистальной части пищевода, по форме обычно большие, неглубокие, по количеству одиночные или множественные [8]. Для поздней стадии ЦМВ-эзофагита характерны большие язвы яйцевидной или удлиненной серпообразной формы, размером в несколько сантиметров, которые могут осложняться кровотечением [5, 6]. Мелкие язвы при ЦМВ-эзофагите могут быть неотличимы от таковых при ВПГ-инфекции.

При коинфекции ВПГ и ЦМВ наиболее часто возникают осложнения — перфорация и кровотечения [2, 7]. По сведениям, имеющимся в работе R. Bissessar, R.P. Kannan, эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, может привести к образованию язв пищевода, затрагивающих прилегающую стенку аорты с последующим кровотечением из верхних отделов ЖКТ [10]. Кроме того, существуют единичные данные о вторичном воздействии вирусов герпеса на пищевод на фоне имеющейся *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* [11].

Клиническая картина эзофагита разнообразна. Пиковая заболеваемость приходится на второй год жизни, при этом гингивостоматит является наиболее распространенным маркером эзофагита [2, 12]. У новорожденных эзофагит может проявляться отказом от еды в связи с болезненным кормлением. Могут отмечаться такие симптомы, как частые срыгивания и рвота из-за рефлюкса [3]. Для исключения вирусного эзофагита показана биопсия СО пищевода (в количестве трех и более), которая является «золотым стандартом» [13].

Герпетический гастродуоденит

В настоящее время распространенной проблемой является сочетанное поражение желудка и дуоденальной зоны. Патогенетическая роль вируса заключается в изменении системы Т- и В-клеточного звена местного иммунитета в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к снижению лимфоцитов классов CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Данный механизм способствует инфицированию органов-мишеней герпесвирусами. Морфологические проявления герпес-инфекции зависят от вида возбудителя. ВПГ-1 воздействует на мононуклеарные и нейтрофильные клетки, обеспечивая инфильтрацию слизистых оболочек у пациентов с хроническим гастродуоденитом. В исследовании P.A. Muller и соавт. выявлена тесная взаимосвязь между энтеральными нейронами и резидентными макрофагами кишечника в условиях нормального функционирования организма, что породило гипотезу о том, что любое повреждение, обусловленное воспалением, может нарушить функцию нейронной сети, а обратный процесс повреждения нейронов может усилить воспаление кишечника [14]. В исследовании на мышах после инокуляции IG ВПГ-1 нейротропный вирус ВПГ-1 идет по направлению от желудочного барьера, достигает просвета кишечника и встраивается в энтеральные нейроны. Через секрецию CCL2 инфицированные нейроны направляют сигнал и активируют макрофаги, которые продуцируют NO и способствуют нейромышечной дисфункции. Ученые обнаружили ДНК ВПГ-1 в биоматериале мышей, на основе чего предположили, что поскольку данный вирус периодически выделяется со слюной даже бессимптомных носителей и обнаруживается в кале, можно считать результаты достоверными и использовать в качестве диагностического маркера вирусного воспаления ЖКТ [15].

ВПГ-2, ЦМВ и вирус ВЭБ действуют по типу моноинфекции [16–18]. Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между характером вирусного инфицирования и степенью тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке. Данная взаимосвязь обосновывает назначения противовирусных препаратов-иммуномодуляторов наряду со стандартной схемой лечения гастродуоденитов [19].

При этом обнаружение ДНК вируса Эпштейна–Барр в СО желудка, свидетельствующее об активной репликации вируса в желудке, является показанием для применения противовирусных препаратов, которое приводит к исчезновению ДНК вируса Эпштейна–Барр из слизистой оболочки желудка и одновременному исчезновению аутоантител к париетальным клеткам. В то же время у пациентов с функциональными нарушениями органов желудочно-кишечного тракта в слизистой оболочке желудка выявлено наличие ВПГ-1 [20].

По данным некоторых авторов, ВЭБ-инфекция обнаруживается у детей с хроническим гастритом в 76,6% случаев [20, 21]. При этом аутоиммунный гастрит (гастрит типа А) определяется в 39,7% случаев, смешанная форма гастрита типа А и гастрита типа В

(гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*) диагностируется в 60,3% случаев. Ученые выявили наличие ДНК ВЭБ в биоптатах СО желудка [20, 22].

Кроме того, на сегодняшний день активно изучается хеликобактерная инфекция (*H. pylori*) в сочетании с ВЭБ, которая может являться предиктором аутоиммунного гастрита. Имеются данные о том, что сочетание хронической ВЭБ-инфекции и *H. pylori* вызывает более выраженные морфологические изменения в желудке, чем при наличии только бактериального обсеменения с развитием диффузной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Другие авторы сообщают, что деструктивные процессы в СО желудка имеют более глубокий характер при смешанном бактериально-вирусном инфицировании [22, 23].

Клиническая картина ВЭБ-ассоциированного гастрита характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома без четкой локализации, выраженными диспептическими явлениями, на фоне запоров. Согласно данным клинического, лабораторного и ультразвукового исследований внутренних органов дети имеют дисфункцию билиарного тракта различной степени выраженности. У больных отмечается увеличение и уплотнение печени [24, 25]. Для аутоиммунного гастрита характерен также синдром хронической неспецифической интоксикации, который сопровождается эмоциональной лабильностью, астенизацией, частыми головными болями, раздражительностью и слабостью.

Дуодениты

В настоящее время считается, что пациенты с ослабленным иммунитетом подвержены вирусному дуодениту, однако ВПГ-1 ранее не упоминался как этиология острого дуоденита в иммунокомпетентной популяции. Имеются единичные данные о наличии гастродуоденита в сочетании с приобретенным иммунодефицитом [26].

ЦМВ-дуоденит также встречается редко, особенно в педиатрической популяции. В обзоре 30 пациентов поражение двенадцатиперстной кишки при ЦМВ было редким и наблюдалось только у одного подросткового пациента [27]. Изолированный ЦМВ-дуоденит у пациентов со СПИДом может встречаться с проявлением желудочно-кишечного кровотечения и неспецифических симптомов, таких как боль в животе, тошнота с периодической некровянистой рвотой и лихорадкой. Патогенез ЦМВ-дуоденита, вероятно, аналогичен патогенезу других отделов ЖКТ, где описаны васкулит и ишемия слизистой оболочки [28]. Эндоскопически ЦМВ-индуцированный дуоденит характеризуется очаговым или диффузным воспалением СО с характерными изъязвлениями поверхностной слизистой оболочки [29].

Герпесвирусы при коинфекции с *H. pylori* увеличивают выраженность воспалительных и дистрофических изменений, полностью охватывающих слизистую оболочку верхних отделов органов пищеварения. При этом в случае наличия только вирусных агентов воспалительная реакция наблюдается лишь в фундальном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке, при изолированной инфекции *H. pylori* — в слизистой оболочке антрального отдела желудка, а дистрофические изменения в основном в дуоденальной слизистой оболочке.

Согласно исследованиям Н.Ю. Каньковой и соавт., при вирусно-бактериальных ассоциациях зарегистрирована максимальная выраженность патологического процесса, характеризующаяся наибольшей глубиной и степенью активности воспалительной реакции гастродуоденальной слизистой оболочки. Возможной причиной тяжелого течения процесса в этом случае может быть нарушение неспецифического звена иммунитета и выделения флогогенных медиаторов, наиболее часто — цитокинов [16].

По мнению В.Н. Нелюбина, помимо воспалительных, в слизистой оболочке чаще при коинфекции встречаются эрозивно-язвенные процессы. Снижение восстановительных возможностей прослеживается по процессу уменьшения содержания бокаловидных клеток в эпителии ворсинок и крипт и числа клеток Панета, ответственных за защитные свойства двенадцатиперстной кишки.

У детей с хроническим гастродуоденитом при герпесвирусной этиологии замечена неоднородность воспалительного процесса в различных отделах слизистой оболочки с преобладанием его преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а также в фундальном отделе желудка. При этом регистрируется меньшая степень выраженности и активности воспаления, вероятнее всего, связанная с особенностями воздействия семейства вирусов на иммунную систему [19].

Язвенная болезнь

В некоторых исследованиях описано возможное участие ВПГ-1 в язвенной болезни. Такой вывод

ученые делают на основании обнаруженных антител к ВПГ-1 в сыворотке крови и пищеварительном соке двенадцатиперстной кишки у пациентов с язвенной болезнью [30]. Кроме того, имеются данные о наличии ВПГ-1 в образцах тканей, полученных из язв желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Биоптаты были взяты у 90 пациентов из язвенного материала. Получены статистически значимые результаты, что говорит об участии вируса в образовании язвенного кратера, однако не обнаружены значительные отличия в локализации вируса [31]. Ученые выявили одинаковое содержание ВПГ-1 в основании, краях язвы и прилегающим к язве областям. В связи с этим требуются исследования в более крупных когортах для точного определения локализации вируса [32].

ВЫВОДЫ

Вследствие длительного персистирования герпесвирусной инфекции возникает хроническое воспаление в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что может быть предиктором аутоиммунных поражений даже у лиц без наличия дефектов иммунитета. Необходимо дальнейшее изучение механизмов воздействия на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта для поиска персонализированной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015;3(4):119–142.
2. Белова В.М., Шестакова М.Д. Вирус Эпштейна–Барр при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Университетский терапевтический вестник. 2020;2(4):53–65.
3. Al-Hussaini A.A., Fagih M.A. Herpes simplex ulcerative esophagitis in healthy children. Saudi J Gastroenterol. 2011;17(5):353–356. DOI: 10.4103/1319-3767.84496.
4. Albuquerque A., Cardoso H., Ribeiro A., Rios E., Silva R., Magalhães J., Macedo G. Herpes and cytomegalovirus esophagitis. Endoscopy. 2012;44(Suppl 2):242–243. DOI: 10.1055/s-0032-1309385.
5. Lee B., Caddy G. A rare cause of dysphagia: herpes simplex esophagitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2007;13(19):2756.
6. Jetté-Côté I., Ouellette D., Béliveau C., Mitchell A. Total dysphagia after short course of systemic corticotherapy: herpes simplex virus esophagitis. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5178–5181. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5178.
7. Корниенко Е.А., Филюшкина Е.И., Насыров Р.А., Антонов П.В. Гетерогенность хронических эзофагитов в детском возрасте. ЭиКГ. 2011;1. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/geterogennost-hronicheskih-ezofagitov-v-detskom-vozraste (дата обращения: 05.02.2025).
8. Буторин Н.Н., Цуканов В.В., Васютин А.В., Резникова О.С., Вершинина Г.Р., Ким М.А. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса: клинический случай. ЭиКГ. 2015;4(116). Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/ezofagit-vyzvannyy-virusom-prostogo-gerpesa-klinicheskiy-sluchay (дата обращения: 05.02.2025).
9. Kim J., Lee K., Lee W. A. Case of Eosinophilic Esophagitis Associated with Herpes Esophagitis in a Pediatric Patient. Clin Endosc. 2019;52(6):606–611. DOI: 10.5946/ce.2019.021.
10. Peeters E.J.E., De Bruyne P. Van Waas M., Escher J.C., Doukas M., Hendriks D.M., Esch C.E.V. Herpetic oesophagitis in an immunocompetent infant with gastroesopha-

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

geal reflux. Lancet Infect Dis. 2021;21(9):1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00253-X.
11. Quera R., Sassaki L.Y., Nuñez P., Contreras L., Bay C., Flores L. Herpetic Esophagitis and Eosinophilic Esophagitis: A Potential Association. Am J Case Rep. 2021;27(22):e933565. DOI: 10.12659/AJCR.933565.
12. Patel H., Nguyen SMT., Haque A., Krishnaswamy G. Odynophagia in a young adult: revisiting herpetic esophagitis and eosinophilic esophagitis. BMJ Case Rep. 2022;11,15(11):e251238. DOI: 10.1136/bcr-2022-251238.
13. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Макушина А.А., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Алексеева О.П., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2020;30(5):63–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83.
14. Muller P.A., Koscsó B., Rajani G.M., Stevanovic K., Berres M.L., Hashimoto D. et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. Cell. 2014: 158300–313. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050.
15. Brun P. et al. Herpes simplex virus type 1 infects enteric neurons and triggers gut dysfunction via macrophage recruitment. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2018;8:26.
16. Shukla S.K., Prasad K.N., Tripathi A., Singh A., Saxena A., Ghoshal U.C., Krishnani N., Husain N. Epstein-Barr virus DNA load and its association with Helicobacter pylori infection in gastroduodenal diseases. Braz J Infect Dis. 2011;15(6):583–590.
17. Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г., Янулевич Т.Э. Иммунологические особенности хронических гастродуоденитов у детей. Медицинские новости. 2014;11(242).
18. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein–Barr virus in gastroduodenal diseases with Helicobacter Pylori. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. Acta Gastroenterol Belg. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
19. Канькова Н.Ю., Жукова Е.Алек., Широкова Н.Ю., Видманова Т.А. Особенности поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом при различном составе микрофлоры. Вестник РАМН. 2014:9–10.
20. Duffy C., Pridgen W.L., Whitley R.J. Gastric herpes simplex virus type 1 infection is associated with functional gastrointestinal disorders in the presence and absence of comorbid fibromyalgia: a pilot case-control study. Infection. 2022;50(5):1303–1311. DOI: 10.1007/s15010-022-01823-w.
21. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейн–Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008;3(28):87–90.
22. Новикова В.П., Аксенов О.А., Насыров Р.А., Крулевский В.А., Евстратова Ю.С. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006;7(2):117–120.
23. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Никитин А.В. Аутоиммунный гастрит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023;68(6):5–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14.
24. Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г., Кузнецов О.Е. Герпетическая инфекция у детей с хронической патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012;2(38):34–36.
25. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Romanova T.Y., Garanja T.A., Tupoleva T.A., Filatov F.P. The PCR markers of viral infections under chronic gastritis in children. Klin Lab Diagn. 2014;6:54–58.
26. Sadowski B., Cirigliano V., Betteridge J.A. Case of Asymptomatic Culture Positive Human Simplex Virus Duodenitis Treated with Acyclovir: 1116. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. 2014;109:S331.
27. Jang YEE., Park S.I., Lee Edge, Song E., Chong I., Lee S., Choi S., Wu J., Kim I. and Kim S. Diagnostic efficacy of cytomegalovirus (CMV) antigenemia analysis in patients with gastrointestinal disease caused by CMV. Clinical infectious diseases. 2009;48(12):e121–124. DOI: 10.1086/599116.
28. Reggiani Bonetti L., Losi L., Di Gregorio K., Bertani A., Merigi A., Bettelli S., Skuri M. and Majorana A. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2011;6(10):1228–1235. DOI: 0.3109/00365521.2011.594083.
29. Carrion A., Molina E., Sussman D. Cytomegalovirus Duodenitis: 716. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. 2011;106:S271.
30. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D., Xinopoulos D., Christodoulou M., Papadokostopoulou A., Karagiannis I., Kouroumalis E., Paraskevas E. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse as-

sociation with Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2005;14,11(42):6644–9. DOI: 10.3748/wjg.v11.i42.6644.
31. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein–Barr virus in gastroduodenal diseases with Helicobacter Pylori. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. Acta Gastroenterol Belg. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
32. Gareayaghi N., Akkus S., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Dinc H.O., Akcin R., Uysal O., Tokman H.B., Kocazeybek B. Epstein-Barr Virus and Helicobacter pylori co-infection in patients with gastric cancer and duodenale ulcer. New Microbiol. 2021;44(4):217–226.

REFERENCES

1. Dyudyun A.D., Polyon N.N., Nagornyy A.E. Gerpesvyrusnaya infektsiya. Kliniko-immunologycheskie osobennosty. Klinicheskaya lektsiya. Dermatovenerologyya. Kosmetologyya. Seksopatologyya. 2015;3(4):119–142.
2. Belova V.M., Shestakova M.D. Epstein-Barr virus in diseases of the gastrointestinal tract. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2020;2(4):53–65. (In Russian).
3. Al-Hussaini A.A., Fagih M.A. Herpes simplex ulcerative esophagitis in healthy children. Saudi J Gastroenterol. 2011;17(5):353–356. DOI: 10.4103/1319-3767.84496.
4. Albuquerque A., Cardoso H., Ribeiro A., Rios E., Silva R., Magalhães J., Macedo G. Herpes and cytomegalovirus esophagitis. Endoscopy. 2012;44(Suppl 2):242–243. DOI: 10.1055/s-0032-1309385.
5. Lee B., Caddy G. A rare cause of dysphagia: herpes simplex esophagitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2007;13(19):2756.
6. Jetté-Côté I., Ouellette D., Béliveau C., Mitchell A. Total dysphagia after short course of systemic corticotherapy: herpes simplex virus esophagitis. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5178–5181. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5178.
7. Korniyenko Ye.A., Heterogeneity of chronic esophagitis in childhood. EiKG. 2011;1. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/geterogennost-hronicheskih-ezofagitov-v-detskom-vozraste (accessed: 05.02.2025). (In Russian).
8. Butorin N.N., Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Reznikova O.S., Vershinina G.R., Kim M.A. Esophagitis caused by herpes simplex virus: a clinical case. EiKG. 2015;4(116). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ezofagit-vyzvannyy-virusom-prostogo-gerpesa-klinicheskiy-sluchay (accessed: 05.02.2025). (In Russian).
9. Kim J., Lee K., Lee W. A. Case of Eosinophilic Esophagitis Associated with Herpes Esophagitis in a Pediatric Patient. Clin Endosc. 2019;52(6):606–611. DOI: 10.5946/ce.2019.021.
10. Peeters EJE., De Bruyne P. Van Waas M., Escher J.C., Doukas M., Hendriks D.M., Esch CEV. Herpetic oesophagitis in an immunocompetent infant with gastroesophageal reflux. Lancet Infect Dis. 2021;21(9):1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00253-X.
11. Quera R., Sassaki L.Y., Nuñez P., Contreras L., Bay C., Flores L. Herpetic Esophagitis and Eosinophilic Esophagitis: A Potential Association. Am J Case Rep. 2021;27(22):e933565. DOI: 10.12659/AJCR.933565.
12. Patel H., Nguyen SMT., Haque A., Krishnaswamy G. Odynophagia in a young adult: revisiting herpetic esophagitis and eosinophilic esophagitis. BMJ Case Rep. 2022;11,15(11):e251238. DOI: 10.1136/bcr-2022-251238.
13. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Makushina A.A., Pirogov S.S., Zayratyanets O.V., Alexeeva O.P., Andreev D.N., Lapina T.L., Tkachev A.V., Uspensky Y.P., Sheptulin A.A. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of infectious esophagitis. Ros. Zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2020;30(5):63–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83. (In Russian).
14. Muller P.A., Koscsó B., Rajani G.M., Stevanovic K., Berres M.L., Hashimoto D. et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. Cell. 2014: 158300–313. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050.
15. Brun P. et al. Herpes simplex virus type 1 infects enteric neurons and triggers gut dysfunction via macrophage recruitment. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2018;8:26.
16. Shukla S.K., Prasad K.N., Tripathi A., Singh A., Saxena A., Ghoshal U.C., Krishnani N., Husain N. Epstein-Barr virus DNA load and its association with Helicobacter pylori infection in gastroduodenal diseases. Braz J Infect Dis. 2011;15(6):583–590.
17. Ermak S.Y., Lyalikov S.A., Zubritsky M.G., Yanulevich T.E. Immunologic features of chronic gastroduodenitis in children. Medical News .2014;11(242). (In Russian).
18. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein-Barr virus in gastroduodenal diseases with Helicobacter Pylori. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. Acta Gastroenterol Belg. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
19. Kankova N.Yu., Zhukova E.Alek., Shirokova N.Yu., Vidmanova T.A. Features of lesions of the mucous membrane

of the stomach and duodenum in children with chronic gastroduodenitis at different composition of microflora. Vestnik RAMN. 2014:9–10. (In Russian).
20. Duffy C., Pridgen W.L., Whitley R.J. Gastric herpes simplex virus type 1 infection is associated with functional gastrointestinal disorders in the presence and absence of comorbid fibromyalgia: a pilot case-control study. Infection. 2022;50(5):1303–1311. DOI: 10.1007/s15010-022-01823-w.
21. Novikova V.P., Krulevsky V.A., Petrovsky A.N. Epstein-Barr virus infection in non-chelicobacter chronic gastritis in persons of different age. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova. 2008;3(28):87–90. (In Russian).
22. Novikova V.P., Aksenov O.A., Nasyrov R.A., Krulevsky V.A., Evstratova Y.S. Herpetic infections in chronic gastritis in individuals of different ages. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova. 2006;7(2):117–120. (In Russian).
23. Volynets G.V., Khavkin A.I., Potapov A.S., Nikitin A.V. Autoimmune gastritis in children. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2023;68(6):5–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14. (In Russian).
24. Ermak S.Y., Lyalikov S.A., Zubritsky M.G., Kuznetsov O.E. Herpetic infection in children with chronic pathology of upper gastrointestinal tract. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2012;2(38):34–36. (In Russian).
25. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Romanova T.Y., Garanja T.A., Tupoleva T.A., Filatov F.P. The PCR markers of viral infections under chronic gastritis in children. Klin Lab Diagn. 2014;6:54–58.
26. Sadowski B., Cirigliano V., Betteridge J.A. Case of Asymptomatic Culture Positive Human Simplex Virus Duodenitis Treated with Acyclovir: 1116. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. 2014;109:S331.
27. Jang YEE., Park S.I., Lee Edge, Song E., Chong I., Lee S., Choi S., Wu J., Kim I. and Kim S. Diagnostic efficacy of cytomegalovirus (CMV) antigenemia analysis in patients with gastrointestinal disease caused by CMV. Clinical infectious diseases. 2009;48(12):e121–124. DOI: 10.1086/599116.
28. Reggiani Bonetti L., Losi L., Di Gregorio K., Bertani A., Merigi A., Bettelli S., Skuri M. and Majorana A.Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2011;6(10):1228–1235. DOI: 0.3109/00365521.2011.594083.
29. Carrion A., Molina E., Sussman D. Cytomegalovirus Duodenitis: 716. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. 2011;106:S271.
30. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D., Xinopoulos D., Christodoulou M., Papadokostopoulou A., Karagiannis I., Kouroumalis E., Paraskevas E. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2005;14,11(42):6644–6649. DOI: 10.3748/wjg.v11.i42.6644.
31. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein-Barr virus in gastroduodenal diseases with Helicobacter Pylori. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. Acta Gastroenterol Belg. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
32. Gareayaghi N., Akkus S., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Dinc H.O., Akcin R., Uysal O., Tokman H.B., Kocazeybek B. Epstein-Barr Virus and Helicobacter pylori co-infection in patients with gastric cancer and duodenale ulcer. New Microbiol. 2021;44(4):217–226.

УДК 616.74-009.7-08+616.72-002-003.8-092+616-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.30.28.010

ВТОРИЧНАЯ ФИБРОМИАЛГИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ И ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ

© Андрей Вячеславович Сантимов, Северин Вячеславович Гречаный, Геннадий Айзикович Новик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Андрей Вячеславович Сантимов — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО.
E-mail: a.santimoff@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4750-5623 SPIN: 1362-9140

Для цитирования:
Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Вторичная фибромиалгия при остеоартрите и гипермобильности суставов у детей. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):129–142. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.30.28.010

Поступила: 10.12.2024 **Одобрена: 22.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. В последние годы в ревматологии отчетливо наметились три взаимосвязанных тенденции относительно фибромиалгии, остеоартрита и гипермобильности суставов. Во-первых, от восприятия гипермобильности суставов как абсолютно доброкачественного состояния к пониманию ее важнейшей роли в раннем развитии остеоартрита. Во-вторых, от существующей концепции остеоартрита как возраст-ассоциированного заболевания к пониманию необходимости выявления и активного лечения его ранних, дорентгенологических стадий, в том числе у детей и подростков. И, наконец, от восприятия фибромиалгии как диагноза-исключения к пониманию того, что ее форма, вторичная к другим ревматическим заболеваниям, распространена даже в большей степени, чем первичная фибромиалгия. Практикующим врачам хорошо известно, что большое количество пациентов с гипермобильностью суставов и ранними стадиями остеоартрита не испытывают боли вовсе, или она минимальна, тогда как у других пациентов, напротив, отмечается выраженная боль при отсутствии значимых структурных изменений суставов и недостаточная эффективность проводимой медикаментозной терапии. Своевременное выявление коморбидной фибромиалгии у таких пациентов позволяет назначить адекватную терапию, к первой линии которой относятся методы физической и реабилитационной медицины, психотерапия и образовательные программы. В данном кратком описательном обзоре мы рассмотрим вопросы вторичной фибромиалгии у детей с остеоартритом и гипермобильностью суставов, которые, несмотря на их высокую актуальность, ни в отечественных, ни в зарубежных публикациях в настоящее время практически не освещаются.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *фибромиалгия, остеоартрит, гипермобильность суставов, дети, хроническая боль*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.30.28.010

SECONDARY FIBROMYALGIA IN OSTEOARTHRITIS AND JOINT HYPERMOBILITY IN CHILDREN

© Andrey V. Santimov, Severin V. Grechaniy, Gennady A. Novik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Andrey V. Santimov — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Childhood Diseases named after Professor I.M. Vorontsov FP and FPE. E-mail: a.santimoff@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4750-5623
SPIN: 1362-9140

For citation:
Santimov AV, Grechaniy SV, Novik GA. Secondary fibromyalgia in osteoarthritis and joint hypermobility in children. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):129–142. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.30.28.010

Received: 10.12.2024 **Revised: 22.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. In recent years, three interrelated trends have clearly emerged in rheumatology regarding fibromyalgia, osteoarthritis, and joint hypermobility. Firstly, from the perception of joint hypermobility as an absolutely benign condition to the understanding of its crucial role in the early development of osteoarthritis. Secondly, from the existing concept of osteoarthritis as an age-associated disease to understanding the need to identify and actively treat its early, pre-radiological stages, including in children and adolescents. And finally, from the perception of fibromyalgia as an exceptional diagnosis to the understanding that its form, secondary to other rheumatic diseases, is even more widespread than primary fibromyalgia. It is well known to practitioners that a large number of patients with joint hypermobility and early stages of osteoarthritis do not experience pain at all, or it is minimal, whereas other patients, on the contrary, have pronounced pain in the absence of significant structural changes in the joints and insufficient effectiveness of drug therapy. Timely detection of comorbid fibromyalgia in such patients makes it possible to prescribe adequate therapy, the first line of which includes methods of physical and rehabilitation medicine, psychotherapy and educational programs. In this brief narrative review, we will consider the issues of secondary fibromyalgia in children with osteoarthritis and joint hypermobility, which, despite their high relevance, are currently practically not covered in domestic or foreign publications.

KEYWORDS: *fibromyalgia, osteoarthritis, joint hypermobility, children, chronic pain*

ВВЕДЕНИЕ

Фибромиалгия (ФМ) — заболевание, характеризующееся хронической диффузной мышечно-скелетной болью, длительностью не менее трех месяцев, повышенной утомляемостью, когнитивными нарушениями, невосстановительным сном, нарушениями психического здоровья, преимущественно тревожно-депрессивного спектра и множеством соматических симптомов [1]. Общая распространенность ФМ в мире колеблется от 0,4 до 9,3%, составляя в среднем 2,7% [2]. Предполагаемая распространенность ФМ у детей колеблется от 1,2 до 6,2%, причем ФМ чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Средний возраст начала заболевания — от 11,4 до 13,7 лет, варьирует от 5 до 18 лет, средний возраст на момент постановки диагноза — от 14,5 до 15,5 лет, варьирует от 7 до 18 лет [3]. Предполагается, что ФМ у детей младше 10 лет диагностируется недостаточно, и ее симптомы у детей раннего возраста зачастую объясняют другими причинами [4]. Единственные, специально предложенные для применения в педиатрии, диагностические критерии ФМ [5], равно как и критерии ФМ для взрослых пациентов, которые были валидизированы у подростков [6–7], подразумевают в качестве одного из обязательных критериев ФМ отсутствие другого заболевания, объясняющего боль. Более современные критерии ФМ у взрослых [8–10], напротив, подчеркивают, что наличие других заболеваний, как минимум, не исключает диагноза ФМ. В некоторых из них даже прямо утверждается, что ФМ предполагает наличие характерных коморбидных состояний, в том числе различных ревматических заболеваний [10]. Однако ни одни из этих критериев пока не были валидизированы в педиатрической популяции, что затрудняет использование термина «вторичная ФМ» у детей, тогда как у взрослых пациентов понятие «вторичная ФМ» используется в современной зарубежной литературе достаточно широко [11–13].

В 2022 году M.S. Tesher и соавт. впервые в мире опубликовали результаты изучения распространенности и особенностей течения ФМ у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [14].

В 2023 году М.И. Каледа и соавт., впервые в русскоязычной научной статье, обозначили ФМ как хроническую боль невоспалительного характера при системной красной волчанке с ювенильным дебютом [15].

В 2024 году мы обобщили имеющиеся в литературе данные о ФМ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях у детей и предложили более широко использовать термин «вторичная ФМ» в педиатрии [16].

В настоящем кратком описательном обзоре мы остановимся на вопросах вторичной ФМ у детей с остеоартритом (ОА) и гипермобильностью суставов (ГМС).

ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ СУСТАВОВ И ВТОРИЧНАЯ ФИБРОМИАЛГИЯ

Гипермобильность суставов (ГМС) во всем мире отмечается не менее чем у 10–15% здоровых детей, а термин «синдром ГМС» используется лишь в случае сочетания ГМС с беспокоящими ребенка симптомами, в том числе хронической мышечно-скелетной болью, при отсутствии других объясняющих ее причин [17].

По данным И.И. Ивановой и соавт., в 2014 году обследовавшим 564 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, в российской популяции ГМС встречается у 71% детей дошкольного возраста и у 31% школьников. ГМС отмечается у 35–40% детей младшего школьного возраста, у каждого четвертого ребенка в возрасте 13–15 лет и у каждого десятого 16–17-летнего подростка. ГМС выявляется у девочек в среднем на 20% чаще, чем у мальчиков [18].

Синдром ГМС является относительно доброкачественным вариантом наследственных нарушений соединительной ткани, и иногда используется термин «синдром доброкачественной ГМС», подчеркивающий отличие данного состояния от более серьезных и потенциально опасных для жизни наследственных диспластических синдромов, таких как некоторые формы синдрома Элерса–Данло, синдром Марфана, синдром Стиклера и синдром Лойса–Дитца [19].

Качество жизни детей с синдромом ГМС может быть значительно хуже, чем у абсолютно здоровых, в том числе в связи с наличием хронической боли и усталости, которые действуют как стрессовые факторы в повседневной жизни детей с ГМС. Этот важный аспект следует учитывать врачам-педиатрам, которые не должны недооценивать бремя этого состояния, часто интерпретируемого как доброкачественное и не требующее какого-либо вмешательства [20].

Как было отмечено в исследовании K. Armon 2015 года, значительная часть детей и молодых взрослых с синдромом ГМС постепенно отказываются от занятий спортом и других физических

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

нагрузок и демонстрируют усиление боли в динамике [21].

О высокой коморбидности, характерной для детей с ГМС и другими наследственными и многофакторными нарушениями соединительной ткани, ранее сообщалось многократно, в том числе в публикациях 2016 года Л.Н. Аббакумовой и соавт. [22, 23].

В.Г. Арсентьев и соавт. в исследовании 2016 года продемонстрировали статистически значимую ассоциацию особенностей развития соединительной ткани у подростков с первичной головной болью и функциональными абдоминальными болями [24]. Однако коморбидность ГМС и ФМ в российской популяции ни у детей, ни у взрослых пациентов никогда не изучалась.

G. Chen и соавт. в 2021 году опубликовали систематический обзор и метаанализ исследований функциональных соматических синдромов при ГМС [25]. В метаанализ авторы включили 11 исследований, 3 из них были посвящены ассоциации ГМС с функциональными абдоминальными расстройствами, 3 — с синдромом хронической усталости и 5 — с ФМ, из которых 1 исследование было проведено в детской популяции (на нем мы остановимся подробнее ниже [26]), тогда как остальные 4 — с участием взрослых пациентов. Все исследования ФМ, включенные в данный метаанализ, продемонстрировали значимо большую распространенность ГМС у пациентов с ФМ, в двух исследованиях — в сравнении с пациентами с другими ревматическими заболеваниями, а в двух оставшихся — в сравнении со здоровыми людьми (распространенность ГМС у взрослых с ФМ составила 46,6–64,2%, тогда как среди здоровых оказалась равной 22–28,8%).

Исследование E. Kozanoglu и соавт., опубликованное в 2016 году [27], не имело группы сравнения, соответственно, не было включено в систематический обзор и метаанализ G. Chen и соавт. [25], однако его невозможно не упомянуть в контексте коморбидности ФМ и наследственных нарушений соединительной ткани, так как в этом исследовании у 75 женщин с ФМ оценивалась не только ГМС, частота которой оказалась ожидаемо высокой (68%), но также всем пациенткам было проведено эхокардиографическое исследование, и у 15 из них (20%) было выявлено такое важнейшее проявление дисплазии соединительной ткани, как пролапс митрального клапана, что существенно выше, чем в общей популяции. Более того, среди пациенток с ФМ и ГМС пролапс митрального клапана встречался в 9 раз чаще, чем у пациенток с ФМ без ГМС.

У детей школьного возраста коморбидность ФМ и ГМС впервые была изучена еще в 1993 году A. Gedalia и соавт. [26]. В исследование было включено 338 детей в возрасте 9–15 лет, учащихся одной из израильских школ, 179 (53%) мальчиков и 159 (47%) девочек. ГМС была выявлена у 43 (13%) участников исследования, у 23 девочек (14%) и 20 мальчиков (11%), ФМ была диагностирована у 21 ребенка (6%), у 7 мальчиков (4%) и 14 девочек (9%). У 17 из 21 ребенка с ФМ (81%) наблюдалась ГМС, а у 17 из 43 детей с ГМС (40%) была диагностирована ФМ, в сравнении с только 4 случаями ФМ среди 295 детей без ГМС (1%). В обсуждении результатов данного исследования авторы отмечают, что одна из гипотез возможного механизма развития ФМ при ГМС заключается в том, что последняя может способствовать повторяющимся микротравмам и вывихам суставов, приводящим к рецидивирующим локализованным болям в суставах, которые в конечном итоге могут вызвать центральную сенситизацию и прогрессировать до ФМ.

В исследовании D.M. Siegel и соавт., опубликованном в 1998 году, среди 45 пациентов с ФМ (41 девочка и 4 мальчика, средний возраст 13,3 года) ГМС наблюдалась у 18 пациентов (40%) [28]. В последующем исследовании A. Gedalia и соавт., в 2000 году опубликовавших результаты наблюдения за 59 пациентами с ФМ (47 девочек и 12 мальчиков, средний возраст 13,7 года), ГМС встречалась уже реже, только у 8 пациентов с ФМ (14%), что не превышает распространенность ГМС в общей популяции [29]. Под наблюдением T.V. Ting и соавт. в 2012 году находился 131 подросток с ФМ (121 девушка и 10 юношей, средний возраст 15,1 года), данные о наличии или отсутствии ГМС были доступны для 122 пациентов, у 58 из них (48%) отмечалась ГМС, причем дети с ФМ и ГМС продемонстрировали большую чувствительность к механической боли и большее количество болезненных точек по сравнению с детьми с ФМ без ГМС, тогда как уровень боли при самооценке пациентом по визуальной аналоговой шкале не различался между исследуемыми группами [30]. N.Ü. Şahin и соавт. в исследовании 2023 года изучали коморбидность ГМС и ФМ у 120 детей в возрасте от 10 до 18 лет с диагностированными функциональными желудочно-кишечными расстройствами. ГМС отмечалась у 38 пациентов (32%), ФМ — у 77 (64%), признаки соматизации имелись у 101 пациента (84%), симпто-

мы депрессии — у 102 (85%), тревоги — у 103 пациентов (86%) [31].

В исследовании W.R. Black и соавт., опубликованном в 2023 году, из 36 девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет с ФМ у 13 (36,1%) была выявлена ГМС, причем функциональная дезадаптация у пациентов с ФМ и ГМС оказалась ниже в сравнении с пациентами с ФМ без ГМС, а интенсивность боли была одинаковой в группах с ГМС и без нее. Данное исследование особенно интересно тем, что авторы также изучали особенности биомеханики (кинетики и кинематики) у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ГМС. Группа с ГМС продемонстрировала большее сгибание бедра на всех этапах выполнения теста вертикального прыжка, других различий в кинематике между группами выявлено не было. Что касается кинетики, то в группе с ГМС наблюдался меньший момент тазобедренного сустава во фронтальной плоскости на ранней стадии приземления и больший момент тазобедренного и коленного суставов в горизонтальной плоскости на поздней стадии взлета. Данные различия могут быть связаны с увеличением нагрузки на коленные суставы у пациентов с ГМС [32].

О нарушениях биомеханики у детей с ГМС неоднократно сообщалось ранее, в частности о различных аномальных моделях походки, ходьбе на носках, замедленной ходьбе [33, 34], нарушении биомеханики коленного сустава, в частности его более сильном разгибании и сгибании [35].

Кроме того, сама ГМС — хорошо известный потенциальный фактор риска раннего развития ОА [36–40], который, равно как и ФМ, чаще встречается у пациентов с ГМС, чем без нее. Таким образом, ГМС, ранее трактуемая как абсолютно доброкачественное состояние, является значимым фактором риска как ОА, так и ФМ, и может рассматриваться как одно из звеньев, связующих эти заболевания с недостаточно изученным этиопатогенезом.

ОСТЕОАРТРИТ И ВТОРИЧНАЯ ФИБРОМИАЛГИЯ

В последние годы наметилась отчетливая тенденция к изменению существующей концепции ОА. Длительное время данное заболевание рассматривалось исключительно как «возрастная патология» и как исход длительно текущего патологического процесса. Само название этого заболевания, принятое ранее в Российской Федерации и на постсоветском пространстве, — «остеоартроз» — отражало устойчивое отношение к данной нозологической форме как к «возрастной», дегенеративной патологии. Однако в последние годы многие эксперты склоняются к необходимости выделения ранней, дорентгенологической стадии ОА, когда адекватно назначенная терапия может не только остановить прогрессирование, но и обеспечить обратное развитие структурных изменений суставов [40, 41]. В связи с этим остро стоит вопрос о необходимости повышения осведомленности педиатров, детских ревматологов, травматологов-ортопедов и других специалистов о подходах к ранней диагностике, лечению и профилактике ОА у подростков, что как в отечественной, так и в мировой литературе освещается крайне скудно.

Н.И. Тайбулатов и соавт. в 2010 году наблюдали 70 детей с различными проявлениями ОА (32 мальчика и 38 девочек в возрасте от 12 до 18 лет), причем в исследование не включались пациенты с ЮИА, остеохондропатиями позвоночника и нижних конечностей (Болезнь Шейермана–Мау, Легга–Кальве–Пертеса, Осгуда–Шлаттера, Ларсена, Шинца, Келлера I и II), а также пациенты с последствиями травматического поражения суставов, то есть все 70 пациентов страдали первичным ОА, и в заключении статьи авторы подчеркивают, что ОА у подростков перестал быть казуистикой и иногда выявляется уже в возрасте 12 лет [42].

А.В. Аксенов в публикации 2016 года сообщает, что под его наблюдением находилось 82 ребенка с первичным ОА и 57 детей с вторичным ОА, сформировавшимся на фоне ЮИА, причем выраженная ГМС отмечалась у 93,6% пациентов с первичным ОА, а 73% пациентов занимались различными видами спорта [43].

Е.В. Матвиенко и соавт. в 2019 году опубликовали результаты обследования 139 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с ОА, у 93 из них (56 девушек и 37 юношей) ОА сформировался на фоне ГМС, оставшиеся 46 пациентов с ОА без ГМС составили группу сравнения. Было показано, что у подростков с ОА и ГМС отмечаются значительные изменения в метаболизме протеогликанов и коллагена, что подтверждается перераспределением фракций гликозаминогликанов в сыворотке крови, увеличением экскреции уроновых кислот и оксипролина [44].

В.А. Кельцев и соавт. в 2006 году продемонстрировали высокую эффективность и безопасность комбинированной (внутримышечной и пероральной) терапии препаратом глюкозамина сульфата в лечении ОА у 26 подростков от 16 до 18 лет, страдающих ЮИА и получающих по поводу него базисную терапию [45], а также эффективность и безопасность

перорального препарата, содержащего глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат в комплексной терапии ЮИА, позволяющей получить более быстрый и выраженный лечебный эффект и предотвратить развитие ОА и его прогрессирование [46].

Более современных исследований медикаментозной терапии ОА у детей в доступной литературе нам не встретилось, однако ряд исследований посвящен вопросам эндопротезирования при ОА тазобедренного сустава.

В условиях травматолого-ортопедического отделения Научного центра здоровья детей РАМН с 2008 по 2012 год 34 пациентам, страдающим ЮИА (15 девушек и 19 юношей в возрасте от 13 до 18 лет) с ОА тазобедренного сустава III–IV стадии, было проведено 65 эндопротезирований тазобедренного сустава (двустороннее эндопротезирование проведено 31 пациенту и еще 3 пациентам — одностороннее) [47].

За период с 2009 по 2016 годы в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете 45 пациентам в возрасте от 13,5 до 18 лет с вторичным ОА тазобедренного сустава III стадии (на фоне врожденного вывиха бедра, паралитического вывиха бедра при детском церебральном параличе, последствий травматического, инфекционного поражения тазобедренного сустава, а также 20 пациентам, страдающим ЮИА) выполнена 51 операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [48].

В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой к 2015 году было проведено 22 операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у 22 повзрослевших пациентов с ЮИА (20 женщин и 2 мужчины в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст на момент операции — 27,9 года) [49].

Во всех трех исследованиях, обобщающих опыт трех федеральных центров в хирургическом лечении ОА тазобедренного сустава при ЮИА, авторы отмечают полное купирование боли или, как минимум, ее существенное уменьшение после эндопротезирования у всех пациентов, что позволяет предположить, что пациентов с вторичной ФМ в данные исследования включено не было, так как хорошо известно, что коморбидная ФМ — независимый фактор риска неудовлетворительного исхода ортопедических операций [50], однако наличие или отсутствие ФМ у пациентов ни в одном из трех данных исследований специально не оценивалось.

В серии исследований Л.С. Сорокиной и соавт. 2020–2021 годов проводился поиск факторов риска развития ОА тазобедренного сустава при ЮИА [51–53]. Под наблюдением авторов находилось 753 пациента от 2 до 17 лет с диагнозом ЮИА, у 48 из них (6,4%) было зафиксировано развитие ОА тазобедренного сустава в сроки от 2,4 до 9,4 лет с момента дебюта ЮИА (в среднем через 5 лет). Основными предикторами развития ОА тазобедренного сустава оказались системный вариант ЮИА, применение системной кортикостероидной терапии, число активных суставов больше 4, уровень общей щелочной фосфатазы менее 165 Ед/л, длительное отсутствие достижения ремиссии, вовлечение в патологический процесс суставов верхней половины тела, отсутствие своевременного назначения генно-инженерной биологической терапии.

Распространенность вторичной ФМ у детей с ОА никогда не изучалась. В русскоязычной научной литературе использовать термин «вторичная ФМ» применительно к взрослым пациентам с ОА до настоящего времени также не принято, хотя практикующим врачам хорошо известно, что не менее 40% пациентов с характерными для ОА рентгенологическими изменениями в суставах и околосуставных мягких тканях не испытывают боли вовсе или она минимальна, тогда как у других пациентов, напротив, отмечается боль при отсутствии значимых структурных изменений в суставах [54, 55].

Е.С. Филатова и А.М. Лила в исследовании 2021 года показали, что признаки ноципластической боли наблюдаются у 37,5% пациентов с ОА коленного сустава, с более высоким уровнем боли, худшим функциональным состоянием и качеством жизни, а также более высоким уровнем тревоги, чем у пациентов, без признаков ноципластической боли [56].

О высокой коморбидности ОА и депрессии неоднократно сообщалось ранее, в том числе и в русскоязычных публикациях [57–59], однако даже возможность наличия у данных пациентов ФМ ни в одной из этих работ не обсуждалась.

В англоязычной литературе о случае коморбидности ОА и ФМ у взрослого пациента впервые сообщили M. Ant и A.E. Mamelok еще в 1948 году [60]. D. Gross в 1979 году впервые опубликовал подходы к реабилитации пациентов с ОА и ФМ [61]. В 1983 году F. Wolfe и M.A. Cathey впервые изучили распространенность вторичной ФМ при ОА у взрослых пациентов, которая в данном исследовании оказалась не очень высокой (6,7%) [62]. В исследовании G.A. Hawker и соавт., опубликованном в 2010 году, изучалось качество сна и его связь с

усталостью у 613 пожилых пациентов с ОА, у 11% из которых также была диагностирована ФМ. 70% пациентов сообщили о плохом сне, 25% соответствовали критериям синдрома беспокойных ног, 6,5% сообщили о диагностированном расстройстве сна, плохой сон также был достоверно связан с большей усталостью у данных пациентов [63]. В исследовании 2011 года F. Wolfe и соавт. диагностировали вторичную ФМ у 16,8% из 845 взрослых пациентов с ОА [64].

В 2014 году S. Haliloglu и соавт. изучали распространенность ФМ при различных ревматических заболеваниях, в том числе у 238 пациентов с ОА, 10,1% из которых соответствовали диагностическим критериям ФМ, причем последняя наблюдалась гораздо чаще у женщин с ОА, чем у мужчин [65].

В исследовании S.J. Neville и соавт. 2018 года из 129 пациентов с ОА коленного сустава, готовящихся к эндопротезированию, ФМ была диагностирована у 3,8% пациентов. У женщин с ОА и ФМ оказались значительно более высокие показатели тревоги, депрессии, общей боли в теле и боли в коленном суставе, подвергшемся хирургическому вмешательству, по сравнению с мужчинами [66].

M.Y. Mahgoub и соавт. в исследовании 2020 года диагностировали вторичную ФМ у 32 (35,2%) из 91 пациентов с ОА коленного сустава. Авторы обнаружили, что пациенты с ОА и ФМ в сравнении с пациентами только с ОА или только с ФМ показали более высокие результаты опросников, оценивающих боль, нарушения сна, тревогу, депрессию. Наличие ФМ было предиктором как снижения функционального статуса, так и качества жизни пациентов [67].

F.A. Rivera и соавт. в 2024 году опубликовали результаты изучения коморбидности у находившихся под их наблюдением 411 пациентов с ФМ. ОА был диагностирован у 96 (23,4%) пациентов с ФМ и среди всех коморбидных заболеваний оказался на втором месте по распространенности (на первом — головная боль (33,6%), которую, однако, едва ли можно считать коморбидным ФМ отдельным заболеванием, так как она весьма характерна для ФМ как таковой, что нашло отражение и в ее диагностических критериях) [68].

В исследовании J. Vela и соавт. 2024 года среди 75 пациентов с ОА кистей 29 (39%) соответствовали диагностическим критериям ФМ, причем у них чаще отмечались депрессия, тревога, катастрофизация и худшие баллы опросников, оценивающих выраженность боли и нарушений сна по сравнению с пациентами с ОА без ФМ [69].

K. Magnusson и соавт. в исследовании, опубликованном в 2024 году, изучали влияние генетических факторов на развитие ОА в сравнении с другими ревматическими заболеваниями на основании данных крупнейшего в мире близнецового регистра, включающего более 194 000 шведских близнецов. В исследование было включено 59 970 близнецов старше 35 лет, в дальнейшем находившихся под наблюдением в течение 20 лет. На момент включения в исследование ОА различных локализаций был диагностирован у 7418 пациентов (12,37%), ФМ — у 1562 (2,6%). Отношение внутрипарных корреляций среди монозиготных близнецов к внутрипарным корреляциям среди дизиготных близнецов для ОА всех локализаций составило 2,7:1 (для ОА кистей 5,4:1), а для ФМ - 1,5:1, и оказалось, что ОА всех локализаций имеет наследуемость около 50% (ОА тазобедренного сустава — 64%), тогда как ФМ всего 23%. Фенотипическая корреляция, скорректированная с учетом возраста и пола, между ОА и ФМ объяснялась на 74% аддитивными генетическими эффектами, на 6% — общими средовыми эффектами и на 20% — уникальными средовыми эффектами, при этом ковариация ФМ и ОА у конкретного индивида составила всего 0,15, то есть оказалась достаточно низкой и неубедительной в отношении источника вариаций. На основании этого авторы приходят к выводу, что совместное возникновение ОА и ФМ у одного человека, скорее всего, является случайным [70].

Наглядно продемонстрированная значимая ассоциация как ОА [36, 38, 40], так и ФМ [25, 27, 31] с наследственно обусловленной особенностью строения соединительной ткани — ГМС, равно как и очень высокая распространенность ФМ при ОА в сравнении с общей популяцией [64, 65, 67, 68], наводит на мысль и о возможной вероятности обратного.

Исследование K. Magnusson и соавт. 2024 года [70] — первое крупное близнецовое исследование, в котором изучалось влияние генетических факторов на ОА в сравнении с другими мышечно-скелетными болевыми состояниями, в том числе с ФМ, а также их влияние на коморбидность ОА и других ревматических заболеваний, в том числе ФМ, однако в изучении влияния генетических и семейных факторов на коморбидность хронической мышечно-скелетной боли, тревоги и депрессии близнецовый метод широко применялся и ранее [71], а для уточнения истинных механизмов коморбидности ФМ и ревматических заболеваний, в том числе с учетом потенциального влияния генетических и эпигенетических факторов, необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная распространенность ФМ при ОА и ГМС в российской популяции как у взрослых пациентов, так и, особенно, у детей и подростков, остается совершенно не изученной. Своевременное распознавание вторичной ФМ у пациентов с ОА и ГМС необходимо для назначения, в дополнение к стандартной терапии ОА и ГМС, адекватной терапии ФМ, включающей не только медикаментозную терапию и психотерапию, современные подходы к которым обобщены в нашей публикации 2024 года [72], но и различные методы физической и реабилитационной медицины, показавшие высокую эффективность и безопасность в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и их метаанализах, как в комплексной терапии ФМ [73], так и при ОА [74] и ГМС [75]. Важно подчеркнуть, что практически все исследования методов физической и реабилитационной медицины, за исключением физических упражнений, проводились исключительно с участием взрослых пациентов, и прежде чем они смогут быть широко рекомендованы при ювенильной ФМ, необходимо проведение соответствующих исследований в детских популяциях. Кроме того, основные задачи наших последующих исследований составят изучение распространенности и особенностей течения ФМ при ГМС, ОА и других болезнях костно-мышечной системы и соединительной ткани у детей, а также роли генетических и эпигенетических факторов в их возникновении и коморбидности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Giorgi V., Bazzichi L., Batticciotto A. et al. Fibromyalgia: one year in review 2023. Clin Exp Rheumatol. 2023;41(6):1205–1213. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/257e99.
2. Queiroz L.P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(8):356. DOI: 10.1007/s11916-013-0356-5.
3. Coles M.L., Weissmann R., Uziel Y. Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):22. DOI: 10.1186/s12969-021-00493-6.
4. Eraso R.M., Bradford N.J., Fontenot C.N. et al. Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4):639–644.
5. Yunus M.B., Masi A.T. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. Arthritis Rheum. 1985;28(2):138–145. DOI: 10.1002/art.1780280205.
6. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(5):600–610. DOI: 10.1002/acr.20140.
7. Ting T.V., Barnett K., Lynch-Jordan A. et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. J Pediatr. 2016;169:181–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
8. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33(2):160–72. DOI: 10.1002/art.1780330203.
9. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319–329. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.

10. Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain. 2019;20(6):611–628. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
11. Bennett R.M., Friend R. Secondary Fibromyalgia. J Rheumatol. 2019;46(2):127–129. DOI: 10.3899/jrheum.180611.
12. Ming Azevedo P., Prétat T., Hügle T. Évaluation de la fibromyalgie secondaire à la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite [Assessment of secondary fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthritis]. Rev Med Suisse. 2022;18(773):477–481. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.773.477. (In French).
13. Yilmaz E. Secondary fibromyalgia: An entity to be remembered-A case series with axial spondyloarthritis. Mod Rheumatol Case Rep. 2023;8(1):26–32. DOI: 10.1093/mrcr/rxad023.
14. Tesher M.S., Graham T.B., Ting T. et al. Juvenile Fibromyalgia in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Utility of the Pain and Symptom Assessment Tool. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022;74(12):2085–2090. DOI: 10.1002/acr.24739.
15. Каледа М.И., Арефьева А.Н., Никишина И.П. Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Современная ревматология. 2023;17(4):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96.
16. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2024;18(3):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106.
17. Simmonds J.V., Keer R.J. Hypermobility and the hypermobility syndrome. Man Ther. 2007;12(4):298–309. DOI: 10.1016/j.math.2007.05.001.
18. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Макарова И.И., Иванова А.А. Сравнительный анализ распространенности гипермобильности суставов в детской популяции Твери и других регионов Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):102–109.
19. Cattalini M., Khubchandani R., Cimaz R. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. Pediatr Rheumatol Online J. 2015;13(1):40. DOI: 10.1186/s12969-015-0039-3.
20. Pacey V., Tofts L., Adams R.D. et al. Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome. J Paediatr Child Health. 2015;51(7):689–695. DOI: 10.1111/jpc.12826.
21. Armon K. Musculoskeletal pain and hypermobility in children and young people: is it benign joint hypermobility syndrome? Arch Dis Child. 2015;100(1):2–3. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306556.
22. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016;7(2):5–39. DOI: 10.17816/PED725-39.
23. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Педиатр. 2016;7(4):5–36. DOI: 10.17816/PED745-36.
24. Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Вютрих Е.В. и др. Конституциональные особенности соединительной ткани как фактор риска развития хронической боли у подростков. Педиатр. 2016;7(3):63–69. DOI: 10.17816/PED7363-69.
25. Chen G., Olver J.S., Kanaan R.A. Functional somatic syndromes and joint hypermobility: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2021;148:110556. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110556.
26. Gedalia A., Press J., Klein M., Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. Ann Rheum Dis. 1993;52(7):494–496. DOI: 10.1136/ard.52.7.494.
27. Kozanoglu E., Coskun Benlidayi I., Eker Akilli R., Tasal A. Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome? Clin Rheumatol. 2016;35(4):1041–1044. DOI: 10.1007/s10067-015-3024-9.
28. Siegel D.M., Janeway D., Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. Pediatrics. 1998;101(3 Pt 1):377–82. DOI: 10.1542/peds.101.3.377.
29. Gedalia A., García C.O., Molina J.F. et al. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(3):415–419.
30. Ting T.V., Hashkes P.J., Schikler K. et al. The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. Pediatr Rheumatol Online J. 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1546-0096-10-16.
31. Şahin N.Ü., Şahin N., Kılıç M. Effect of comorbid benign joint hypermobility and juvenile fibromyalgia syndromes on pediatric functional gastrointestinal disorders. Postgrad Med. 2023;135(4):386–393. DOI: 10.1080/00325481.2023.2176637.
32. Black W.R., DiCesare C.A., Wright L.A. et al. The effects of joint hypermobility on pain and functional biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia: secondary baseline analysis from a pilot randomized controlled trial. BMC Pediatr. 2023;23(1):557. DOI: 10.1186/s12887-023-04353-y.
33. Adib N., Davies K., Grahame R. et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? Rheumatology (Oxford). 2005;44(6):744–750. DOI: 10.1093/rheumatology/keh557.
34. Engelbert R.H., Uiterwaal C.S., Gerver W.J. et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and

disability. A prospective study with 4-year follow-up. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85(5):772–778. DOI: 10.1016/j.apmr.2003.08.085.
35. Fatoye F.A., Palmer S., van der Linden M.L. et al. Gait kinematics and passive knee joint range of motion in children with hypermobility syndrome. Gait Posture. 2011;33(3):447–451. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2010.12.022.
36. Taylor-Gjevre R.M., Nair B., Lourens J.A. et al. Early Detection of First Carpometacarpal Joint Osteoarthritis Using Magnetic Resonance Imaging Assessment in Women With High Hypermobility Scores. J Clin Rheumatol. 2022;28(8):402–408. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001892.
37. Gürer G., Bozbas G.T., Tuncer T. et al. Frequency of joint hypermobility in Turkish patients with knee osteoarthritis: a cross sectional multicenter study. Int J Rheum Dis. 2018;21(10):1787–1792. DOI: 10.1111/1756-185X.12883.
38. Junge T., Henriksen P., Hansen S. et al. Generalised joint hypermobility and knee joint hypermobility: prevalence, knee joint symptoms and health-related quality of life in a Danish adult population. Int J Rheum Dis. 2019;22(2):288–296. DOI: 10.1111/1756-185X.13205.
39. Викторова И.А., Коншу Н.В., Румянцев А.В. Синдром гипермобильности суставов: клиническое значение, прогноз, взаимосвязь с риском возникновения остеоартроза. Архивъ внутренней медицины. 2015;2(22):3–7.
40. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
41. Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81.
42. Тайбулатов Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Малахов О.А. и др. Современные возможности ранней диагностики дегенеративных заболеваний суставов у подростков. Педиатрическая фармакология. 2010;7(2):66–72.
43. Аксенов А.В. Остеоартроз в детской ревматологической практике. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016;1(3-14):3–5.
44. Матвиенко Е.В., Летяго А.В., Хмелевская И.Г. и др. Особенности клинических проявлений и метаболизма соединительнотканных структур у подростков с остеоартрозом на фоне гипермобильного синдрома. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(4):636–640. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14158.
45. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И. Глюкозамин сульфат (Дона) в терапии подростков, больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), осложненным остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):89с–89.
46. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Стадлер Е.Р. Эффективность препарата, содержащего глюкозамин и хондроитин сульфат, в профилактике остеоартроза у подростков с ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(1):255а.
47. Малахов О.А., Алексеева Е.И., Морев С.Ю. и др. Комплексное лечение коксартроза у подростков, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(2):98–105.
48. Хрыпов С.В., Красавина Д.А., Веселов А.Г. и др. Особенности тотального эндопротезирования при лечении вторичного коксартроза различного генеза у детей старшего возраста. Педиатр. 2017;8(4):43–47. DOI: 10.17816/PED8443-47.
49. Иванов Д.В., Макаров С.А., Каратеев Д.Е. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):323–328. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-323-328.
50. D'Onghia M., Ciaffi J., McVeigh J.G., Martino A.Di. et al. Fibromyalgia syndrome — a risk factor for poor outcomes following orthopaedic surgery: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(4):793–803. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.05.016.
51. Сорокина Л.С., Аврусин И.С., Раупов Р.К. и др. Причины развития остеоартрита тазобедренного сустава у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования и анализ литературных данных. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(4):43–53. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-43-53.
52. Sorokina L.S., Raupov R.K., Avrusin I.S. et al. The risk factors of hip osteoarthritis in JIA patients: the data from a single center retrospective continuous study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(S1):494. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4632.
53. Sorokina L.S., Avrusin I.S., Raupov R.K. et al. Coxarthrosis risk factors in systemic and Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatric Rheumatology. 2020;18(S2):50–51. DOI: 10.1186/s12969-020-00470-5.
54. Kidd B.L. Osteoarthritis and joint pain. Pain. 2006;123(1-2):6–9. DOI: 10.1016/j.pain.2006.04.009.
55. Nidhi S., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. Rheumatology(Oxford). 2011;50(12):2157–2165. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283.
56. Филатова Е.С., Лила А.М. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49.

57. Алексеенко Е.Ю. Тревожно-депрессивные расстройства у больных первичным остеоартрозом. Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2014;7:70–1.
58. Попов А.А., Изможерова Н.В., Гаврилова Е.И. и др. Влияние коморбидной депрессии на качество жизни женщин в климактерии, страдающих остеоартрозом коленных суставов. Российский семейный врач. 2008;12(1):47–50.
59. Коршунов Н.И., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В. Остеоартрит и депрессия. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):93–98. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-93-98.
60. Ant M., Mamelok A.E. Vitamin E in the treatment of fibrositis with complicating osteoarthritis; case report. Med Times. 1948;76(4):162–5.
61. Gross D. Die Eingliederung bei Arthrosen, Wirbelsäulendegenerationen und Weichteilrheumatismus [Rehabilitation in patients with osteoarthritis of peripheral joints and spine and fibrosis syndromes (author's transl)]. Ther Umsch. 1979;36(2):157–63. (In German).
62. Wolfe F., Cathey M.A. Prevalence of primary and secondary fibrositis. J Rheumatol. 1983;10(6):965–8.
63. Hawker G.A., French M.R., Waugh E.J. et al. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(11):1365–71. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.002.
64. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol. 2011;38(6):1113–1122. DOI: 10.3899/jrheum.100594.
65. Halilоglu S., Carlioglu A., Akdeniz D. et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. Rheumatol Int. 2014;34(9):1275–80. DOI: 10.1007/s00296-014-2972-8.
66. Neville S.J., Clauw A.D., Moser S.E. et al. Association Between the 2011 Fibromyalgia Survey Criteria and Multisite Pain Sensitivity in Knee Osteoarthritis. Clin J Pain. 2018;34(10):909–917. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000619.
67. Mahgoub M.Y., Elnady B.M., Abdelkader H.S. et al. Comorbidity of Fibromyalgia in Primary Knee Osteoarthritis: Potential Impact on Functional Status and Quality of Life. Open Access Rheumatol. 2020;12:55–63. DOI: 10.2147/OARRR.S252748.
68. Rivera F.A., Munipalli B., Allman M.E. et al. A retrospective analysis of the prevalence and impact of associated comorbidities on fibromyalgia outcomes in a tertiary care center. Front Med (Lausanne). 2024;10:1301944. DOI: 10.3389/fmed.2023.1301944.
69. Vela J., Dreyer L., Petersen K.K. et al. Quantitative sensory testing, psychological profiles and clinical pain in patients with psoriatic arthritis and hand osteoarthritis experiencing pain of at least moderate intensity. Eur J Pain. 2024;28(2):310–321. DOI: 10.1002/ejp.2183.
70. Magnusson K., Turkiewicz A., Rydén M., Englund M. Genetic Influence on Osteoarthritis Versus Other Rheumatic Diseases. Arthritis Rheumatol. 2024;76(2):206–215. DOI: 10.1002/art.42696.
71. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Близнецовый метод в изучении влияния генетических и семейных факторов на коморбидность хронической мышечно-скелетной боли, тревоги и депрессии у детей и подростков. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2022;22(4):52–63.
72. Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):109–117. DOI: 10.47360/1995-4484-2024-109-117.
73. Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лила А.М. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584–596. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-584-596.
74. Wang Z., Xu H., Wang Z. et al. Effects of externally-applied, non-pharmacological Interventions on short- and long-term symptoms and inflammatory cytokine levels in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol. 2023;14:1309751. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1309751.
75. Garreth Brittain M., Flanagan S., Foreman L., Teran-Wodzinski P. Physical therapy interventions in generalized hypermobility spectrum disorder and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a scoping review. Disabil Rehabil. 2023:46(10):1936–1953. DOI: 10.1080/09638288.2023.2216028.

REFERENCES

1. Giorgi V., Bazzichi L., Batticciotto A. et al. Fibromyalgia: one year in review 2023. Clin Exp Rheumatol. 2023;41(6):1205–1213. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/257e99.
2. Queiroz L.P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(8):356. DOI: 10.1007/s11916-013-0356-5.
3. Coles M.L., Weissmann R., Uziel Y. Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):22. DOI: 10.1186/s12969-021-00493-6.
4. Eraso R.M., Bradford N.J., Fontenot C.N. et al. Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4):639–644.

5. Yunus M.B., Masi A.T. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. Arthritis Rheum. 1985;28(2):138–145. DOI: 10.1002/art.1780280205.
6. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(5):600–610. DOI: 10.1002/acr.20140.
7. Ting T.V., Barnett K., Lynch-Jordan A. et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. J Pediatr. 2016;169:181–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
8. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33(2):160–172. DOI: 10.1002/art.1780330203.
9. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319–329. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
10. Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain. 2019;20(6):611–628. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
11. Bennett R.M., Friend R. Secondary Fibromyalgia. J Rheumatol. 2019;46(2):127–129. DOI: 10.3899/jrheum.180611.
12. Ming Azevedo P., Prétat T., Hügle T. Évaluation de la fibromyalgie secondaire à la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite [Assessment of secondary fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthritis]. Rev Med Suisse. 2022;18(773):477–481. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.773.477. (In French).
13. Yilmaz E. Secondary fibromyalgia: An entity to be remembered-A case series with axial spondyloarthritis. Mod Rheumatol Case Rep. 2023;8(1):26–32. DOI: 10.1093/mrcr/rxad023.
14. Tesher M.S., Graham T.B., Ting T. et al. Juvenile Fibromyalgia in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Utility of the Pain and Symptom Assessment Tool. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022;74(12):2085–2090. DOI: 10.1002/acr.24739.
15. Kaleda M.I., Arefieva A.N., Nikishina I.P. Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus. Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96 (In Russian).
16. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases. Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106. (In Russian).
17. Simmonds J.V., Keer R.J. Hypermobility and the hypermobility syndrome. Man Ther. 2007;12(4):298–309. DOI: 10.1016/j.math.2007.05.001.
18. Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Makarova I.I., Ivanova A.A. Comparative Analysis of the Occurrence of Hypermobility of Joints in Children's Population of Tver and Other Regions of the Russian Federation. Current Pediatrics. 2014;13(4):102–109. (In Russian).
19. Cattalini M., Khubchandani R., Cimaz R. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. Pediatr Rheumatol Online J. 2015;13(1):40. DOI: 10.1186/s12969-015-0039-3.
20. Pacey V., Tofts L., Adams R.D. et al. Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome. J Paediatr Child Health. 2015;51(7):689–695. DOI: 10.1111/jpc.12826.
21. Armon K. Musculoskeletal pain and hypermobility in children and young people: is it benign joint hypermobility syndrome? Arch Dis Child. 2015;100(1):2–3. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306556.
22. Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Gnusaev S.F. et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. Pediatrician (St. Petersburg). 2016;7(2):5–39. DOI: 10.17816/PED725-39. (In Russian).
23. Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Kadurina T.I. et al. Multiorgan violations in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic and management standards. Russian draft recommendations. Pediatrician. 2016;7(4):5–36. DOI: 10.17816/PED745-36. (In Russian).
24. Arsentev V.G., Voloshina E.A., Vyutrih E.V. et al. Constitutional features of connective tissue as a risk factor of chronic pain in adolescents. Pediatrician. 2016;7(3):63–69. DOI: 10.17816/PED7363-69. (In Russian).
25. Chen G., Olver J.S., Kanaan R.A. Functional somatic syndromes and joint hypermobility: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2021;148:110556. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110556.
26. Gedalia A., Press J., Klein M., Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. Ann Rheum Dis. 1993;52(7):494–496. DOI: 10.1136/ard.52.7.494.
27. Kozanoglu E., Coskun Benlidayi I., Eker Akilli R., Tasal A. Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome? Clin Rheumatol. 2016;35(4):1041–1044. DOI: 10.1007/s10067-015-3024-9.
28. Siegel D.M., Janeway D., Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. Pediatrics. 1998;101(3 Pt 1):377–382. DOI: 10.1542/peds.101.3.377.
29. Gedalia A., García C.O., Molina J.F. et al. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(3):415–419.

30. Ting T.V., Hashkes P.J., Schikler K. et al. The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. Pediatr Rheumatol Online J. 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1546-0096-10-16.
31. Şahin N.Ü., Şahin N., Kılıç M. Effect of comorbid benign joint hypermobility and juvenile fibromyalgia syndromes on pediatric functional gastrointestinal disorders. Postgrad Med. 2023;135(4):386–393. DOI: 10.1080/00325481.2023.2176637.
32. Black W.R., DiCesare C.A., Wright L.A. et al. The effects of joint hypermobility on pain and functional biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia: secondary baseline analysis from a pilot randomized controlled trial. BMC Pediatr. 2023;23(1):557. DOI: 10.1186/s12887-023-04353-y.
33. Adib N., Davies K., Grahame R. et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? Rheumatology (Oxford). 2005;44(6):744–750. DOI: 10.1093/rheumatology/keh557.
34. Engelbert R.H., Uiterwaal C.S., Gerver W.J. et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85(5):772–778. DOI: 10.1016/j.apmr.2003.08.085.
35. Fatoye F.A., Palmer S., van der Linden M.L. et al. Gait kinematics and passive knee joint range of motion in children with hypermobility syndrome. Gait Posture. 2011;33(3):447–451. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2010.12.022.
36. Taylor-Gjevre R.M., Nair B., Lourens J.A. et al. Early Detection of First Carpometacarpal Joint Osteoarthritis Using Magnetic Resonance Imaging Assessment in Women With High Hypermobility Scores. J Clin Rheumatol. 2022;28(8):402–408. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001892.
37. Gürer G., Bozbas G.T., Tuncer T. et al. Frequency of joint hypermobility in Turkish patients with knee osteoarthritis: a cross sectional multicenter study. Int J Rheum Dis. 2018;21(10):1787–1792. DOI: 10.1111/1756-185X.12883.
38. Junge T., Henriksen P., Hansen S. et al. Generalised joint hypermobility and knee joint hypermobility: prevalence, knee joint symptoms and health-related quality of life in a Danish adult population. Int J Rheum Dis. 2019;22(2):288–296. DOI: 10.1111/1756-185X.13205.
39. Viktorova I.A., Konshu N.V., Rumyantsev A.V. Joint hypermobility syndrome: clinical significance, prognosis, relationship with the risk of osteoarthritis. Arhiv Internal Medicine. 2015;2(22):3–7. (In Russian).
40. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21. (In Russian).
41. Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81. (In Russian).
42. Taibulatov N.I., Namazova-Baranova L.S., Malakhov O.A. et al. Diagnostic techniques for the early detection of degenerative joint diseases in children. Pediatric pharmacology. 2010;7(2):66–72. (In Russian).
43. Aksenov A.V. Osteoarthritis in pediatric rheumatology practice. Journal of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. 2016;1(3-14);3–5. (In Russian).
44. Matvienko E.V., Letiaho A.V., Chmielewska I.G. et al. Features of clinical manifestations and metabolism of connective tissue structures in teenagers with osteoarthrosis at the background of hypermobile syndrome. Medical News of North Caucasus. 2019;14(4):636–640. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14158. (In Russian).
45. Keltsev V.A., Grebenkina L.I. Glucosamine sulfate (Dona) in the treatment of adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIA) complicated by osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2006;44(2):89c–89. (In Russian).
46. Keltsev V.A., Grebenkina L.I., Stadler E.P. The effectiveness of the drug containing glucosamine and chondroitin sulfate in the prevention of osteoarthritis in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Current Pediatrics. 2006;5(1):255a. (In Russian).
47. Malakhov O.A., Alekseeva E.I., Morev S.J. et al. Complex treatment of coxarthrosis in adolescents with juvenile rheumatoid arthritis. Current Pediatrics. 2012;11(2):98–105. (In Russian).
48. Khrypov S.V., Krasavina D.A., Veselov A.G. et al. Features of total hip arthroplasty in the treatment of secondary coxarthrosis of different genesis in older children. Pediatrician. 2017;8(4):43–47. DOI: 10.17816/PED8443-47. (In Russian).
49. Ivanov D.V., Makarov S.A., Karateev D.E. et al. Total hip arthroplasty in patients with juvenile arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):323–328. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-323-328. (In Russian).
50. D'Onghia M., Ciaffi J., McVeigh J.G., Martino A.Di. et al. Fibromyalgia syndrome — a risk factor for poor outcomes following orthopaedic surgery: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(4):793–803. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.05.016.
51. Sorokina L.S., Avrusin I.S., Raupov R.K. et al. Causes of osteoarthritis of the hip joint in patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective study and analysis of literature. Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(4):43–53. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-43-53. (In Russian).
52. Sorokina L.S., Raupov R.K., Avrusin I.S. et al. The risk factors of hip osteoarthritis in JIA patients: the data from a

single center retrospective continuous study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(S1):494. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4632.
53. Sorokina L.S., Avrusin I.S., Raupov R.K. et al. Coxarthrosis risk factors in systemic and Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatric Rheumatology. 2020;18(S2):50–51. DOI: 10.1186/s12969-020-00470-5.
54. Kidd B.L. Osteoarthritis and joint pain. Pain. 2006;123 (1-2):6–9. DOI: 10.1016/j.pain.2006.04.009.
55. Nidhi S., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. Rheumatology (Oxford). 2011;50(12):2157–2165. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283.
56. Filatova E.S., Lila A.M. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49. (In Russian).
57. Alekseenko E.Yu. Anxiety and depressive disorders in patients with primary osteoarthritis. Sibirsky Medicinsky Journal. Irkutsk. 2014;7:70–71. (In Russian).
58. Popov A.A., Izmojerova N.V., Gavrilova E.I. et al. The effect of comorbid depression on the quality of life of women in menopause, suffering from ostearthrosis of the knee joints. Rossisky Semeiny Vrach. 2008;12(1):47–50. (In Russian).
59. Korshunov N.I., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V. Osteoarthritis and depression. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):93–98. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-93-98. (In Russian).
60. Ant M., Mamelok A.E. Vitamin E in the treatment of fibrositis with complicating osteoarthritis; case report. Med Times. 1948;76(4):162–5.
61. Gross D. Die Eingliederung bei Arthrosen, Wirbelsäulendegenerationen und Weichteilrheumatismus [Rehabilitation in patients with osteoarthritis of peripheral joints and spine and fibrosis syndromes (author's transl)]. Ther Umsch. 1979;36(2):157–63. (In German).
62. Wolfe F., Cathey M.A. Prevalence of primary and secondary fibrositis. J Rheumatol. 1983;10(6):965–8.
63. Hawker G.A., French M.R., Waugh E.J. et al. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(11):1365–1371. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.002.
64. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol. 2011;38(6):1113–1122. DOI: 10.3899/jrheum.100594.
65. Haliloglu S., Carlioglu A., Akdeniz D. et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. Rheumatol Int. 2014;34(9):1275–80. DOI: 10.1007/s00296-014-2972-8.
66. Neville S.J., Clauw A.D., Moser S.E. et al. Association Between the 2011 Fibromyalgia Survey Criteria and Multisite Pain Sensitivity in Knee Osteoarthritis. Clin J Pain. 2018;34(10):909–917. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000619.
67. Mahgoub M.Y., Elnady B.M., Abdelkader H.S. et al. Comorbidity of Fibromyalgia in Primary Knee Osteoarthritis: Potential Impact on Functional Status and Quality of Life. Open Access Rheumatol. 2020;12:55–63. DOI: 10.2147/OARRR.S252748.
68. Rivera F.A., Munipalli B., Allman M.E. et al. A retrospective analysis of the prevalence and impact of associated comorbidities on fibromyalgia outcomes in a tertiary care center. Front Med (Lausanne). 2024;10:1301944. DOI: 10.3389/fmed.2023.1301944.
69. Vela J., Dreyer L., Petersen K.K. et al. Quantitative sensory testing, psychological profiles and clinical pain in patients with psoriatic arthritis and hand osteoarthritis experiencing pain of at least moderate intensity. Eur J Pain. 2024;28(2):310–321. DOI: 10.1002/ejp.2183.
70. Magnusson K., Turkiewicz A., Rydén M., Englund M. Genetic Influence on Osteoarthritis Versus Other Rheumatic Diseases. Arthritis Rheumatol. 2024;76(2):206–215. DOI: 10.1002/art.42696.
71. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. The twin method in the study of the influence of genetic and family factors on the comorbidity of chronic musculoskeletal pain, anxiety and depression in children and adolescents. Issues of mental health of children and adolescents. 2022;22(4):52–63. (In Russian).
72. Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A. Mental disorders in children with rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2024;62(1):109–117. DOI: 10.47360/1995-4484-2024-109-117. (In Russian).
73. Karateev A.E., Sukhareva M.V., Lila A.M. Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review. Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):584–596. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-584-596. (In Russian).
74. Wang Z., Xu H., Wang Z. et al. Effects of externally-applied, non-pharmacological Interventions on short- and long-term symptoms and inflammatory cytokine levels in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol. 2023;14:1309751. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1309751.
75. Garreth Brittain M., Flanagan S., Foreman L., Teran-Wodzinski P. Physical therapy interventions in generalized hypermobility spectrum disorder and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a scoping review. Disabil Rehabil. 2023:46(10):1936–1953. DOI: 10.1080/09638288.2023.2216028.

УДК [612.018.2+618.1+577.175.64]-055.2+616-056.527-06
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.39.32.011

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Лаура Джумбертовна Шогирадзе, Артем Дмитриевич Титов, Нина Викторовна Евдокимова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

Для цитирования:
Шогирадзе Л.Д., Титов А.Д., Евдокимова Н.В. Половые гормоны у девочек-подростков с ожирением. Обзор литературы. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):143–151. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.39.32.011

Поступила: 13.01.2025 **Одобрена: 30.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. В статье представлен обзор научной литературы, посвященной проблеме взаимосвязи половых гормонов и ожирения у девочек-подростков. Взаимосвязь между избыточной массой тела и гинекологическими нарушениями находится в центре внимания многих исследователей. Детское ожирение носит характер неинфекционной пандемии и является серьезной проблемой во всем мире. По мере увеличения распространенности этого заболевания появляется все больше доказательств связи между ожирением и факторами риска нарушений менструального цикла. Избыточное отложение жировой ткани влечет за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья. Формирование женского репродуктивного здоровья имеет большое значение не только в медицинском, но и в социальном аспектах, так как именно этот параметр является определяющим в развитии популяции с точки зрения демографических перспектив. Важнейшим этапом в данном процессе является созревание и дифференцировка репродуктивной системы в период пубертата, когда организм ребенка переходит из состояния «ювенальной паузы» в фазу активного полового развития, в основе которого лежит последовательная функциональная активация иерархически взаимосвязанных между собой отделов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Рассматриваются вопросы метаболизма половых гормонов и участия в нем жировой ткани при нормальной массе тела и ожирении. Жировая ткань — эндокринный орган, секретирующий более 30 гормонов, которые участвуют в обменных и иммунных механизмах, действуя на местном и системном уровнях. Оценивается влияние избыточного количества жировой ткани на сроки наступления периода полового созревания, а также ее роль в формировании осложнений со стороны репродуктивной системы и механизм их развития при изменении гормонального статуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *половые гормоны, гормональный статус, гиперандрогения, ожирение, осложнения ожирения, пубертат*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.39.32.011

SEX HORMONES IN OBESE ADOLESCENT GIRLS. LITERATURE REVIEW

© Laura D. Shogiradze, Artem D. Titov,
Nina V. Evdokimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Nina V. Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9812-6899
SPIN: 6552-7359

For citation:
Shogiradze LD, Titov AD, Evdokimova NV. Sex hormones in obese adolescent girls. Literature review. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):143–151. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.39.32.011

Received: 13.01.2025 **Revised: 30.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. The article presents a review of the scientific literature on the problem of the relationship between sex hormones and obesity in adolescent girls. The relationship between overweight and gynecological disorders is in the center of attention of many researchers. Childhood obesity is a non-communicable pandemic and is a major problem worldwide. As the prevalence of this condition increases, there is increasing evidence of an association between obesity and risk factors for menstrual disorders. Excess adipose tissue deposition has both short- and long-term adverse effects on reproductive health. The formation of female reproductive health is of great importance not only in medical, but also in social aspects, as this parameter is a determinant in the development of the population in terms of demographic prospects. The most important stage in this process is the maturation and differentiation of the reproductive system during puberty, when the child's organism transitions from the state of "juvenile pause" to the phase of active sexual development, which is based on the sequential functional activation of hierarchically interrelated departments of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HGH-axis). The issues of sex hormone metabolism and the participation of adipose tissue in it at normal body weight and in obesity are considered. Adipose tissue is an endocrine organ secreting more than 30 hormones that participate in metabolic and immune mechanisms, acting at local and systemic levels. The influence of excessive amount of adipose tissue on the timing of puberty, as well as its role in the formation of complications from the reproductive system and the mechanism of their development with changes in hormonal status is evaluated.

KEYWORDS: *sex hormones, hormonal status, hyperandrogenism, obesity, complications of obesity, puberty*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы ожирения не вызывает сомнений. Согласно статистическим данным, наблюдается неуклонный рост числа людей с избыточной массой тела и ожирением в большинстве развитых и развивающихся стран мира. Проблема стоит настолько остро, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает ожирение как глобальную эпидемию — один из главных вызовов перед здравоохранением XXI века. Число людей, страдающих ожирением, первышает 1 млрд человек с тенденцией к дальнейшему увеличению [1, 2].

По данным последних исследований, общемировая распространенность ожирения (ИМТ ≥30 кг/м²) среди женщин и мужчин в возрасте 20 лет и старше в 2022 году составила 18,5 и 14,0% соответственно. Аналогичный показатель в 1990 году составлял лишь 8,8 и 4,8% [1].

Увеличение количества людей, страдающих ожирением, за последние десятилетия, по-видимому, связано с улучшением уровня благосостояния и материальных условий, повышением доступности продуктов питания, отношением к еде как к источнику удовольствия, а не энергии, изменением характера трудовой деятельности и образа жизни в условиях урбанизации [1, 2].

Не менее острой является проблема детского и, в частности, подросткового ожирения [2]. Так, по данным на 2022 год 11,7% мальчиков в возрасте 5 лет и 8,4% девочек того же возраста страдают ожирением (ИМТ на >2 SD выше медианы референсных значений ВОЗ). В возрасте 19 лет ожирение отмечается у 6,2% девушек и 5,7% юношей (ИМТ >2 SD), однако во многих странах этот показатель существенно выше общемирового. В целом среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет отмечается четырехкратный рост распространенности ожирения за период с 1990 по 2022 годы [1]. В ряде стран (США, КНР, Бразилия) отмечаются более высокие темпы роста ожирения среди детей по сравнению со взрослыми [2].

В Российской Федерации, по данным недавнего крупного исследования, 5,6% детей в возрасте от 7 до 16 лет страдают ожирением. Причем ожирение в 3,25 раза чаще наблюдается у мальчиков, чем у девочек. Среди девочек ожирение более распространено в возрасте 7–11 лет. У мальчиков возрастная структура ожирения однородна [3].

Согласно данным другого исследования, распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в возрасте 1–19 лет в России составляет 25,3%, из которых 18,8% приходится на избыточную массу тела и 6,5% на ожирение [4].

Проблема ожирения связана не только со значительным его распространением, но и с большим количеством грозных осложнений этого заболевания, которые наносят серьезный ущерб здоровью населения, экономический ущерб государству и требуют мобилизации ресурсов здравоохранения [2, 5].

Ожирение в различной степени повышает риск следующих заболеваний:

- кардиометаболических заболеваний (инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, нарушения гемодинамики в различных органах с развитием соответствующих осложнений);
- неврологических заболеваний (острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), деменция и болезнь Альцгеймера);
- заболеваний пищеварительной системы (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), желчекаменная болезнь (ЖКБ), панкреатит);
- заболеваний дыхательной системы (главным образом, синдром обструктивного апноэ сна, а также бронхиальная астма);
- онкологических заболеваний (в первую очередь рака толстой кишки, молочной железы, эндометрия, почек и пищевода, кроме того, ожирение ассоциировано с повышением риска развития рака желудка, поджелудочной железы и желчного пузыря, а также лейкемии);
- заболеваний мочевыделительной системы (почечная недостаточность, мочекаменная болезнь);
- нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата (остеоартрит);
- нарушений репродуктивной функции (снижение фертильности, синдром поликистозных яичников);
- психологических проблем (депрессия) [5].

Роль детского ожирения в развитии краткосрочных и долгосрочных осложнений столь же значительна, как и у взрослых. Наиболее частыми осложнениями ожирения у детей являются: нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность), сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, НАЖБП, ЖКБ, нарушения полового развития (ускоренное половое развитие, задержка полового развития и относительный андрогеновый дефицит), гинекомастия, синдром гиперандрогении, синдром апноэ,

остеоартрит [2, 5]. Однако, согласно некоторым исследованиям, ожирение в подростковом возрасте снижает риск развития рака молочной железы у женщин в отдаленной перспективе [6].

Среди последствий ожирения обращает на себя внимание большое количество осложнений, так или иначе связанных с гормональным статусом, в особенности с дисбалансом половых гормонов. Наиболее опасно с точки зрения последствий ожирение, которое приходится на критические периоды развития организма, когда происходит становление функций динамично развивающихся органов и систем и снижается адаптационный потенциал. Это подчеркивает особую важность проблемы ожирения у детей и подростков.

Одними из таких периодов являются препубертат и пубертат. В эти периоды происходят выраженные гормональные сдвиги, и именно в этом возрасте дети и подростки с ожирением наиболее уязвимы для развития осложнений, в том числе и со стороны репродуктивной системы [2].

Значимость проблемы подросткового ожирения подчеркивается в исследованиях последних лет, согласно которым применимость концепции метаболически здорового ожирения (МЗО), разработанной для взрослых, в педиатрической практике ставится под сомнение из-за возможности перехода МЗО в метаболически нездоровое ожирение (МНО), в особенности в период полового созревания. Так, вступление в пубертат в два раза повышает риск перехода МЗО в МНО [7].

Наиболее выраженная взаимосвязь ожирения, его осложнений со стороны репродуктивной системы и дисбаланса половых гормонов проявляется у девочек-подростков. Причем отдаленные последствия у будущей матери могут проявиться в период беременности и родов, сказаться на здоровье ее ребенка.

В последние годы появилось множество статей, в которых с разных позиций рассматривается проблема ожирения у девочек подросткового возраста. Благодаря этим исследованиям было накоплено большое количество материала, который нуждается в систематизации и обобщении.

МЕТАБОЛИЗМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Прежде всего, необходимо определить, каков характер взаимосвязи между ожирением и изменением гормонального статуса. Иными словами, является ли ожирение причиной дисбаланса половых гормонов, его следствием, либо возможны сразу оба варианта с формированием порочного круга.

Метаболизм половых гормонов и участие жировой ткани в нем могут быть рассмотрены с двух позиций. С одной стороны, в жировой ткани имеются рецепторы ко всем классам половых гормонов: андрогенам, эстрогенам и прогестерону, что указывает на то, что их уровень влияет на жировую ткань. С другой стороны, жировая ткань обладает гормональной активностью — в ней осуществляется синтез и преобразование гормонов (в том числе, половых), и поэтому она может быть рассмотрена как эндокринная железа. Таким образом, имеет место сложный (двунаправленный) характер взаимосвязи между ожирением и уровнем половых гормонов [8–12].

Андрогены

Синтез андрогенов происходит в гонадах и экстрагонадно. Гонадный путь (Δ-4 путь, у женщин — яичниковый путь) в женском организме осуществляется в клетках теки яичников. Экстрагонадный путь, в свою очередь, осуществляется в надпочечниках (Δ-5 путь, надпочечниковый путь) и в некоторых периферических тканях, в том числе в жировой ткани. Количественное соотношение андрогенов в зависимости от места синтеза следующее: приблизительно 25% общего количества синтезируется в яичниках, еще 25% — в надпочечниках, оставшиеся 50% — в периферических тканях.

Наряду с непосредственным синтезом андрогенов (их образованием из неактивных предшественников — прогормонов) в периферических тканях осуществляется также их преобразование (конверсия) в более активные формы. Так, в жировой ткани происходит преобразование андростендиона (А4) в тестостерон, активность которого примерно в 5 раз выше, чем у андростендиона. В дальнейшем тестостерон может подвергаться биотрансформации с образованием еще более активного гормона — 5α-дигидротестостерона (5α-ДГТ) при участии фермента 5α-редуктазы. Причем источником для синтеза ДГТ может быть тестостерон, синтезированный как непосредственно в жировой ткани, так и за ее пределами. Для женщин характерна относительно низкая концентрация тестостерона и ДГТ при сравнительно высокой концентрации менее активного А4 [8, 9, 12].

Эстрогены

Субстратом для синтеза эстрогенов являются андрогены. Подобно андрогенам, образование

эстрогенов происходит в гонадах (у лиц женского пола — в яичниках) и экстрагонадно, в том числе в жировой ткани. В ней при участии фермента ароматазы происходит синтез эстрона (E1) и эстрадиола (E2) из андростендиона и тестостерона соответственно. Тестостерон может подвергаться ароматизации независимо от места его синтеза (как в гонадном, так и в экстрагонадном пути — в различных тканях, обладающих гормональной активностью). В результате ароматизации около половины тестостерона, образованного только в яичниках (без учета экстрагонадного синтеза), переводится в эстрадиол [9, 10, 12].

Взаимосвязь андрогенов и эстрогенов

Как у мужчин, так и у женщин тестостерон индуцирует фермент эстрогенсульфотрансферазу (EST), который инактивирует E2 посредством его перевода в неактивную форму — сульфат E2 (E2-S). В результате наблюдается прямая нелинейная зависимость между уровнем свободного тестостерона и выраженностью его физиологических эффектов, поскольку с увеличением содержания тестостерона параллельно происходит инактивация эстрогенов [9].

Активность половых гормонов зависит от соотношения их свободной и связанной фракций. Гормоны способны оказывать влияние на ткани-мишени только в свободном (несвязанном с белками плазмы) виде, при этом транспорт гормонов, напротив, осуществляется в связанном виде — в комплексе с белками-переносчиками. К таким белкам относятся глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), и альбумин. ГСПГ обладает бóльшим сродством к половым гормонам, чем альбумин, и образует с ними более прочные комплексы. У женщин больший процент тестостерона находится в связанной с ГСПГ (неактивной) форме, значит, доля активного тестостерона в их организме меньше [9].

Действие половых гормонов на жировую ткань

Как уже было сказано выше, в жировой ткани имеются рецепторы андрогенов, эстрогенов и прогестерона. Эти гормоны, связываясь со своими рецепторами, регулируют адипогенез и, как следствие, количество и характер распределения жировой ткани в организме. В ходе процесса адипогенеза происходит образование зрелых жировых клеток — адипоцитов. На первом этапе из мезенхимальных (стромальных) плюрипотентных стволовых клеток в результате их дифференцировки образуются унипотентные преадипоциты, которые, созревая, дают начало зрелым адипоцитам. Точкой приложения регуляции адипогенеза являются стволовые клетки, которые в результате дифференцировки могут дать начало остеогенной, хондрогенной, миогенной и адипогенной линиям. «Выбор» этой линии, наряду с другими факторами дифференцировки и прочими сигнальными молекулами, контролируется половыми гормонами.

Кроме количественного содержания жировой ткани, половые гормоны определяют характер ее распределения в организме и тип жироотложения, свойственный мужскому или женскому полу, начиная со вступления в пубертат. Так, именно в пубертате начинает формироваться глютеофеморальный тип жироотложения, характерный для женщин [9, 11].

ОЖИРЕНИЕ И НАЧАЛО ПЕРИОДА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Как известно, существует тенденция к более раннему началу периода полового созревания, ускорению темпов роста и развития у последующих поколений. Это явление получило название «акселерация». Параллельно процессу акселерации наблюдается рост числа детей и подростков с ожирением, что позволило предположить, что существует прямая связь между ожирением и более ранним вступлением в пубертат.

Такая связь была установлена для девочек. Однако в отношении мальчиков предположение не подтвердилось, и была установлена обратная зависимость. Таким образом, для девочек с ожирением характерно ускоренное половое развитие, в то время как для мальчиков с ожирением характерна задержка полового развития [12–14].

В одном из недавних исследований была показана корреляция между содержанием жировой ткани в организме, уровнем половых гормонов и возрастом вступления в пубертат. В исследовании приняли участие 120 девочек, учащихся трех начальных школ Китая, сопоставимых по школьному классу, росту (±1 см), половой формуле по Таннеру и социально-экономическому положению семьи на момент начала исследования. В исследование не включались девочки с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, черепно-мозговыми травмами, заболеваниями иммунной системы, а также с вторичным ожирением.

Девочки были разделены на три группы в зависимости от процентного содержания жировой ткани: ≥25% — для группы с ожирением, 15–25% — для группы с нормальной массой тела и <15% — для группы с пониженной массой тела. В каждую из групп было отобрано по 40 девочек.

Об уровне половых гормонов судили по содержанию тестостерона и эстрадиола в образцах слюны. О начале полового созревания — по возрасту наступления телархе (Ma II по Таннеру). Дополнительным критерием служил возраст появления менархе. Определение уровня половых гормонов, осмотр с целью выявления телархе и антропометрия проводились ежегодно в течение четырех лет до достижения девочками возраста 11 лет.

В ходе исследования было выявлено, что возраст телархе достоверно меньше (на 0,5 года) у девочек с ожирением по сравнению с нормальными и худыми девочками. Аналогичные данные были получены и для менархе: в течение четырех лет исследования менархе наступило у 20 (50%) девочек с ожирением, что достоверно больше, чем среди девочек с нормальной массой тела (n=11; 27,5%) и худых девочек (n=3; 8,1%).

Уровень эстрадиола в течение всех четырех лет исследования был выше у девочек с ожирением. В отношении тестостерона четкая связь с содержанием жира в организме не прослеживалась, однако на втором году исследования уровень тестостерона у девочек с ожирением был существенно выше, чем в других группах [14].

ОЖИРЕНИЕ И ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Ряд исследований доказывают наличие гиперандрогении у девочек перипубертатного возраста. В ходе исследования, проведенного в США, было установлено, что уровень свободного тестостерона в препубертате и раннем пубертате был в 5 раз выше у девочек с ожирением по сравнению с контрольной группой.

Другое исследование, выполненное в Германии, показало, что у девочек с ожирением в пре- и пубертатном периоде общий уровень тестостерона был повышен в 4 и 1,75 раза соответственно, в то время как ГСПГ был ниже на 26 и 44% соответственно [13].

Наиболее частым осложнением гиперандрогении у девочек в период полового созревания является синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Предполагается, что одной из причин гиперандрогении у девочек с ожирением может быть инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Повышенный уровень инсулина ингибирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны, в печени, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона [9, 13].

ОЖИРЕНИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ

В недавнем отечественном исследовании была произведена комплексная оценка гормонального статуса у 54 девочек в возрасте 14–17 лет. 20 из них страдали ожирением (ИМТ >2,0 SD), а 34 девочки имели нормальную массу тела и составили контрольную группу. В ходе исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись уровни следующих гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, прогестерона, пролактина, трийодтиронина (Т3) свободного, тироксина (Т4) свободного, тиреотропного гормона (ТТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, лептина, грелина, серотонина, С-пептида и гомоцистеина. В результате были выявлены достоверно более высокие уровни АКТГ и лептина у девочек с ожирением по сравнению с контрольной группой ($p < 0{,}001$). Для других гормонов различия между их уровнями в двух группах оказались незначимыми.

Вместе с тем авторы указывают на достоверно более высокие уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина и достоверно более низкий уровень прогестерона при СПКЯ по данным других исследований. Такие изменения гормонального фона также ассоциированы с появлением нарушений менструального цикла (в виде олиго- и аменореи) и других гинекологических заболеваний.

Авторы предлагают рассматривать более высокое содержание лептина и АКТГ как доклинические маркеры риска будущих репродуктивных проблем, повышение которых предшествует увеличению содержания в организме других гормонов [15]. Генетическим маркером ожирения может служить ген *PPARG2* [16].

ВЫВОДЫ

Несмотря на большое количество исследований, выполненных в последние годы и посвященных проблеме ожирения и метаболизма половых гормонов у девочек-подростков, многие аспекты данной проблемы остаются малоизученными.

Как было сказано выше, имеет место сложный характер взаимосвязи между содержанием жи-

ровой ткани в организме, углеводным обменом и метаболизмом половых гормонов. В период препубертата и пубертата это взаимодействие может давать качественно и количественно иной результат по сравнению со взрослым сформировавшимся организмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует сложная двунаправленная связь между ожирением и уровнем половых гормонов, которые влияют как на количественное содержание жировой ткани, так и на характер распределения жира в организме, определяют тип жироотложения, характерный для мужчин или женщин, начиная с пубертатного периода.

В последние годы наблюдается тенденция к более раннему началу полового созревания и ускорению темпов роста у девочек-подростков с ожирением, у которых наблюдается повышение соотношения андрогенов и эстрогенов, а также усиление биологической активности половых гормонов.

Необходимо продолжать изучение этого вопроса с целью разработки патогенетических методов коррекции выявленных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Phelps Nowell H. et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2024;403(10431):1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Бельмер С.В., Белоусова Л.Н., Воронцова Л.В., Гуркина Е.Ю., Гурова М.М., Гусева А.А., Егорова Э.С., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Кедринская А.Г., Комиссарова М.Ю., Комолкин И.А., Косенкова Т.В., Краснов А.И., Кузьмина Д.А. и др. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СПбГПМУ; 2019.
3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Obesity in children in the regions of Russia. Arch Dis Child. 2021;106(Suppl 2):A87.1–A87. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.205.
4. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022;17(2):126–135. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
5. Kinlen D., Cody D., O'Shea D. Complications of obesity. QJM: An International Journal of Medicine. 2018;111(7):437–443. DOI: 10.1093/qjmed/hcx152.
6. Baer H.J., Colditz G.A., Willett W.C., Dorgan J.F. Adiposity and Sex Hormones in Girls. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2007;16(9):1880–1888. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0313.
7. Reinehr T., Wolters B., Knop C., Lass N., Holl R.W. Strong Effect of Pubertal Status on Metabolic Health in Obese Children: A Longitudinal Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(1):301–308. DOI: 10.1210/jc.2014-2674.
8. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. Доктор.Ру. 2015;115(14):59–64.
9. Gambineri A., Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? Endocrine Connections. 2019;8(1):1–9. DOI: 10.1530/EC-18-0450.
10. Leeners B., Geary N., Tobler P.N., Asarian L. Ovarian hormones and obesity. Human Reproduction Update. 2017;23(3):300–321. DOI: 10.1093/humupd/dmw045.

11. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):282–301. DOI: 10.14341/omet12748.
12. Балашов А.Л., Богданова Н.М., Бойцова Е.В., Лагно О.В., Листопадова А.П., Маталыгина О.А., Нестеренко З.В., Новикова В.П., Похлебкина А.А., Трухманов М.С., Шаповалова Н.С., Шестакова М.Д. Анатомо-физиологические особенности, методы обследования, семиотика и синдромы поражения эндокринной системы у детей: учебно-методическое пособие для студентов 4 курса лечебного факультета по дисциплине «Педиатрия». СПб.: СПбГПМУ; 2021.
13. Burt Solorzano C.M., McCartney C.R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Reproduction. 2010;140(3):399–410. DOI: 10.1530/REP-10-0119.
14. Zhai L., Liu J., Zhao J., Liu J., Bai Y., Jia L. et al. Association of Obesity with Onset of Puberty and Sex Hormones in Chinese Girls: A 4-Year Longitudinal Study. PLOS ONE. 2015;10(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0134656.
15. Шогирадзе Л.Д., Грачева О.В., Мильнер Е.Б., Похлебкина А.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Новикова В.П. Гормональный статус девочек-подростков, страдающих ожирением. В кн.: Куликов А.М., ред., Ипполитова М.Ф., ред. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. СПб.: Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины»; 2021:173–174.
16. Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А., Петренко Ю.В., Михнина Е.А., Новикова В.П., Глушаков Р.И., Прохорова Н.Д., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Беженарь В.Ф. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024;69(2):65–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71.

REFERENCES

1. Phelps Nowell H. et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2024;403(10431):1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Avtomonova T.S., Aleshina E.I., Afonchikova O.L., Akhmetov I.I., Baryshnikova N.V., Bel'mer S.V., Belousova L.N., Vorontsova L.V., Gurkina E.Yu., Gurova M.M., Guseva A.A., Egorova E.S., Kalashnikova V.A., Kalinina E.Yu., Kedrinskaya A.G., Komissarova M.Yu., Komolkin I.A., Kosenkova T.V., Krasnov A.I., Kuz'mina D.A. et al. Multidisciplinary problems of obesity in children. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2019. (In Russian).
3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Obesity in children in the regions of Russia. Arch Dis Child. 2021;106(Suppl 2):A87.1–A87. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.205.
4. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. On the epidemiology of obesity in children and adolescents (a systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period). Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022;17(2):126–135. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (In Russian).
5. Kinlen D., Cody D., O'Shea D. Complications of obesity. QJM: An International Journal of Medicine. 2018;111(7):437–443. DOI: 10.1093/qjmed/hcx152.
6. Baer H.J., Colditz G.A., Willett W.C., Dorgan J.F. Adiposity and Sex Hormones in Girls. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2007;16(9):1880–1888. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0313.
7. Reinehr T., Wolters B., Knop C., Lass N., Holl R.W. Strong Effect of Pubertal Status on Metabolic Health in Obese Children: A Longitudinal Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(1):301–308. DOI: 10.1210/jc.2014-2674.
8. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. General and age-related endocrinology of testosterone in women. Doktor.Ru. 2015;115(14):59–64. (In Russian).
9. Gambineri A., Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? Endocrine Connections. 2019;8(1):1–9. DOI: 10.1530/EC-18-0450.
10. Leeners B., Geary N., Tobler P.N., Asarian L. Ovarian hormones and obesity. Human Reproduction Update. 2017;23(3):300–321. DOI: 10.1093/humupd/dmw045.
11. Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depots and functions. Ozhirenie i metabolizm. 2021;18(3):282–301. DOI: 10.14341/omet12748. (In Russian).
12. Balashov A.L., Bogdanova N.M., Boytsova E.V., Lagno O.V., Listopadova A.P., Matalygina O.A., Nesterenko Z.V., Novikova V.P., Pokhlebkina A.A., Trukhmanov M.S., Shapovalova N.S., Shestakova M.D. Anatomical and physiological features, examination methods, semiotics and syndromes of damage to the endocrine system in children: an educational and methodological guide for 4th year students of the Faculty of Medicine in the discipline "Pediatrics". Saint Petersburg: SPbSPMU; 2021. (In Russian).
13. Burt Solorzano C.M., McCartney C.R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Reproduction. 2010;140(3):399–410. DOI: 10.1530/REP-10-0119.
14. Zhai L., Liu J., Zhao J., Liu J., Bai Y., Jia L. et al. Association of Obesity with Onset of Puberty and Sex Hormones in Chinese Girls: A 4-Year Longitudinal Study. PLOS ONE. 2015;10(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0134656.

15. Shogiradze L.D., Gracheva O.V., Mil'ner E.B., Pokhlebkina A.A., Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N., Novikova V.P. Hormonal status of obese adolescent girls. In: Kulikov A.M., ed., Ippolitova M.F., ed. Sovremennye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskiy obshchestvennyy fond "Podderzhka meditsiny"; 2021:173–174. (In Russian).

16. Evdokimova N.V., Shogiradze L.D., Pokhlebkina A.A., Petrenko Yu.V., Mikhnina E.A., Novikova V.P., Glushakov R.I., Prokhorova N.D., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Bezhenar' V.F. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2024;69(2):65–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71. (In Russian).

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

УДК 615.9+616-053.2-085+661.183.2+615.246.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.13.49.012

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Юрий Станиславович Александрович[1], Константин Викторович Пшениснов[1], Гулноз Расуловна Эгамова[1], Мария Тимуровна Рысаева[1], Виталий Анварович Казиахмедов[1], Максим Андреевич Удальцов[1, 3], Ирина Валерьевна Александрович[2], Константин Владимирович Середняков[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

[3] Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера. 196603, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68, Российская Федерация

Контактная информация
Константин Викторович Пшениснов — д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1113-5296 SPIN: 8423-4294

Для цитирования:
Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Эгамова Г.Р., Рысаева М.Т., Казиахмедов В.А., Удальцов М.А., Александрович И.В., Середняков К.В. Интенсивная терапия острых отравлений в педиатрической практике. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):152–164. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.13.49.012

Поступила: 25.12.2024 **Одобрена: 17.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Отравления у детей являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии с целью устранения жизнеугрожающих состояний. В статье представлен анализ современных принципов интенсивной терапии острых отравлений у детей, основанный на изучении и обзоре публикаций, посвященных педиатрической токсикологии, представленных в реферативных базах данных и научной литературе за период с 2019 по 2024 гг. Продемонстрированы особенности первичной стабилизации состояния, особое внимание уделено методам элиминации невсосавшегося токсиканта, применению экстракорпоральных методов гемокоррекции при развитии печеночной недостаточности, специфических антидотов и гемодинамической поддержке, указаны способы и оптимальные сроки назначения лекарственных препаратов-противоядий. Отмечена необходимость своевременной коррекции гипогликемии, гиповолемии, предотвращения перегрузки объемом, раннего использования экстракорпоральной мембранной оксигенации при синдроме малого сердечного выброса. Представлен алгоритм лечения острых отравлений на догоспитальном этапе, в основу которого положены базовые принципы лечения острых отравлений у детей — своевременное устранение респираторных и гемодинамических нарушений, симптоматическая терапия вторичных органных повреждений. Указана целесообразность применения фенилэфрина для коррекции артериальной гипотензии на догоспитальном этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *отравления, педиатрия, интенсивная терапия, активированный уголь, экстракорпоральная гемокоррекция*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.13.49.012

INTENSIVE THERAPY OF ACUTE POISONING IN PEDIATRIC PRACTICE

© Yuri S. Aleksandrovich[1], Konstantin V. Pshenisnov[1], Gulnoz R. Egamova[1], Mariia T. Rysaeva[1], Vitaliy A. Kaziakhmedov[1], Maksim A. Udaltsov[1, 3], Irina V. Aleksandrovich[1, 2], Konstantin V. Serednyakov[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

[3] National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I. Turner. 64–68 Parkovaya str., Saint Petersburg Pushkin 196603 Russian Federation

Contact information
Konstantin V. Pshenisnov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of anesthesiology and intensive care and emergency pediatrics FP and FPE. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1113-5296 SPIN: 8423-4294

For citation:
Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Egamova GR, Rysaeva MT, Kaziakhmedov VA, Udaltsov MA, Aleksandrovich IV, Serednyakov KV. Intensive therapy of acute poisoning in pediatric practice. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):152–164. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.13.49.012

Received: 25.12.2024 **Revised: 17.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. Poisoning in children is one of the most common reasons for seeking medical help and treatment in intensive care units in order to eliminate life-threatening conditions. The article presents an analysis of modern principles of intensive care of acute poisoning in children, based on the study and review of publications on pediatric toxicology presented in the abstract databases and scientific literature for the period from 2019 to 2024. The features of primary stabilization of the condition were demonstrated, special attention was paid to methods for eliminating non-absorbed toxicant, the use of extracorporeal methods of hemocorrection in the development of hepatic insufficiency, specific antidotes and hemodynamic support, methods and optimal terms for prescribing antivenom drugs were indicated. The need for timely correction of hypoglycemia, hypovolemia and prevention of volume overload, early use of extracorporeal membrane oxygenation for low cardiac output syndrome was noted. An algorithm for the treatment of acute poisoning at the prehospital stage is presented, which is based on the basic principles of treatment of acute poisoning in children - the timely elimination of respiratory and hemodynamic disorders, symptomatic therapy of secondary organ injuries. The feasibility of using phenylephrine for the correction of arterial hypotension at the prehospital stage is indicated.

KEYWORDS: *poisoning, pediatric, intensive therapy, activated carbon, extracorporeal hemocorrection*

Наиболее тяжелые случаи отравлений у детей сопровождаются угнетением сознания и тяжелыми расстройствами дыхания, которые чаще всего отмечаются при случайном или преднамеренном употреблении психотропных лекарственных препаратов, среди которых основными являются бензодиазепины, барбитураты, трициклические антидепрессанты, опиаты и алкоголь [1–7].

Основными задачами в этих случаях являются эффективное обеспечение проходимости дыхательных путей и поддержание адекватного внешнего дыхания, однако при отравлениях цианидами, сероводородом и коррозивными веществами дыхания методом «рот в рот» следует избегать. Ранняя интубация трахеи позволяет значительно снизить риски аспирации, аспирационной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [1–3, 8–10]. При необходимости промывания желудка у пациентов в коме манипуляция выполняется только после интубации трахеи [11, 12].

При угнетении сознания до уровня комы и наличии острой дыхательной недостаточности инвазивная искусственная вентиляция легких является единственным патогенетически обоснованным методом лечения внутричерепной гипертензии и отека головного мозга, поскольку позволяет устранить гипоксемию и нормализовать тонус церебральных сосудов [1, 10, 11]. В то же время далеко не всякий пациент с угнетением сознания на фоне отравления будет требовать интубации трахеи, поскольку при адекватной терапии, направленной на элиминацию токсиканта, у большинства пострадавших отмечается восстановление исходного неврологического статуса [8, 9]. Одной из причин острой церебральной недостаточности у пациентов токсикологического профиля также является гипогликемия, которая должна быть незамедлительно устранена.

При остром отравлении салицилатами инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с поддержанием напряжения углекислого газа в крови в пределах референсных значений ассоциирована с высоким риском увеличения концентрации салицилатов в структурах центральной нервной системы (ЦНС), поэтому еще до интубации трахеи следует начать ощелачивающую терапию раствором гидрокарбоната натрия и гипервентиляцию через лицевую маску, чтобы предотвратить прогрессирование метаболического ацидоза и увеличение уровня салицилатов в головном мозге [1, 3, 11].

При токсической коме неясного генеза для дифференциальной диагностики за рубежом используют так называемые лекарственные «коктейли», обязательно включающие в себя кислород, глюкозу, налоксон и тиамин, однако эффективность их применения вызывает сомнения [8, 9]. В настоящее время с этой целью наиболее широко используют флумазенил и налоксон, эффективность которых как антидотов бензодиазепинов и опиатов не вызывает сомнений. При использовании флумазенила при подозрении на отравление бензодиазепинами реверсия токсических эффектов последних и полное восстановление сознания отмечаются уже через 1–2 мин после введения.

Налоксон является конкурентным опиоидным антагонистом, который блокируя μ-рецепторы, устраняет токсические эффекты опиоидов в течение 2 мин после введения. Отсутствие терапевтического ответа в течение 15 мин после введения требует поиска другой причины комы.

При наличии судорог у пациентов токсикологического профиля все усилия должны быть направлены на обеспечение доставки и потребления кислорода головным мозгом. Препаратами первой линии являются бензодиазепины (диазепам, лоразепам или мидазолам), которые лучше всего вводить внутривенно. При психомоторном возбуждении и судорогах, ассоциированных с применением бензодиазепинов, применяется специфический антидот (флумазенил). По мнению многих клиницистов, лоразепам следует рассматривать в качестве препарата выбора, поскольку рецидивы судорог после его применения крайне редки. При отсутствии эффекта от бензодиазепинов следует использовать производные барбитуровой и вальпроевой кислот. При эпилептическом статусе защита мозга от гипоксически-ишемического повреждения обеспечивается путем медикаментозной комы, для поддержания которой используют тиопентал натрия или пропофол. В случае судорог, обусловленных передозировкой противотуберкулезными препаратами, в качестве антидота и противосудорожного лекарственного препарата используют витамин B_1, который вводится из расчета 1 г на один грамм изониазида, максимальная доза составляет 5 г.

При отравлениях противоаритмическими и другими сердечно-сосудистыми препаратами, обладающими отрицательным ино- и хронотропными эффектами, жизнеугрожающим синдромом является недостаточность кровообращения, что требует проведения агрессивной волемической нагрузки и применения вазопрессоров, основными из которых являются норэпинефрин или фенилэфрин. В ряде случаев необходима установка внешнего электрокардиостимулятора, что позволяет купи-

ровать жизнеугрожающие нарушения ритма сердца [13, 14].

Коррекция гипо- и гиперкалиемии, а также гипогликемии является одной из приоритетных задач догоспитального этапа. В ряде случаев могут потребоваться длительная реанимация и протезирование основных функций организма до полной элиминации яда.

Специфическая терапия включает в себя удаление не всосавшегося яда, элиминацию яда, циркулирующего в сосудистом русле, и применение антидотов.

Для удаления не всосавшегося яда, поступившего в организм, как во взрослой, так и в педиатрической практике чаще всего применяют промывание желудка, которое наиболее эффективно в первые часы после отравления, но может быть полезно и в более поздние сроки, поскольку при отравлениях психотропными препаратами очень часто имеет место угнетение перистальтики желудочно-кишечного тракта, поэтому лекарственный препарат может оставаться в складках желудка.

Противопоказанием для установки гастрального зонда с целью промывания желудка являются операции на пищеводе / желудке, выполненные незадолго до отравления, а также заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с высокой вероятностью кровотечения (острый язвенный процесс, варикозное расширение вен и др.). При отравлении веществами разъедающего действия зондовое промывание желудка является обязательным и эффективным только в первый час после поступления токсиканта в организм. Объем жидкости для промывания желудка должен составлять 10 мл/кг воды на процедуру до чистых промывных вод. Общий объем жидкости для промывания желудка не должен превышать 150 мл/кг. При введении избыточных объемов крайне высок риск гипоосмолярной гипергидратации и отека головного мозга.

Одной из наиболее эффективных стратегий при различных отравлениях, в том числе и парацетамолом, передозировка которого достаточно часто регистрируется в педиатрической практике, является использование активированного угля в дозе 1,0–1,5 г/кг в ближайшие 1–2 часа после употребления токсиканта [1–4]. При многократной энтеросорбции у детей от 1 года до 12 лет он назначается в дозе насыщения 25–50 г, поддерживающая доза составляет 250 мг/кг [15].

По данным Европейской ассоциации токсикологов и Американской академии клинической токсикологии, в настоящее время оптимальная доза активированного угля не установлена, однако она не должна превышать 100 г [16–18].

И.А. Давыдов (2020), оценив адсорбцию ацетилсалициловой кислоты на различных сорбентах («Полисорб МП», «Полифепам» и активированный уголь), продемонстрировал, что активированный уголь обладает максимально выраженным терапевтическим эффектом, поскольку адсорбция аспирина на нем в 2,5–3 раза выше, чем на других адсорбентах, что обеспечивает максимально быструю элиминацию токсиканта и нормализацию pH крови [19].

L.E. Friberg и соавт. (2005), оценив 63 случая передозировки циталопрама, установили, что активированный уголь снижает биодоступность циталопрама на 22% и увеличивает его общий клиренс из организма на 72% [20].

Согласно исследованиям, активированный уголь дает наилучшие результаты только в том случае, если его принимать в первые часы после проглатывания токсиканта [21–23].

В исследовании на добровольцах установлено, что если активированный уголь принимается даже спустя 1 час после отравления, его всасывание снижается до неизвестного клинического значения, хотя возможность терапевтического эффекта нельзя исключить даже в этом случае [24].

Следует также отметить, что активированный уголь способствует снижению уровня мочевины и азота в сыворотке крови, способствуя улучшению функции почек и гепатобилиарной системы, не оказывая негативного влияния на концентрацию электролитов в крови и микробиоту кишечника [25–27].

В ряде случаев оправдано применение кишечного лаважа, особенно при употреблении лекарств, растворяющихся в кишечнике, и при поступлении пациента в стационар спустя 2 часа и более после отравления [1–6]. Он особенно оправдан при отравлении железом, препаратами лития и при гиперкалиемии. Данная методика категорически противопоказана при тяжелых нарушениях гемодинамики и кишечной непроходимости.

Для максимально быстрой элиминации яда из организма также применяются активированный уголь в максимальной дозе, поддержание алкалоза и экстракорпоральные методики гемокоррекции.

Поддержание щелочной среды мочи (pH ≥7,5) чаще всего используется при отравлениях кислотами и их производными (салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и др.), трициклическими антидепрессантами,

нейролептиками и антиконвульсантами при отсутствии показаний для гемодиализа. С этой целью применяется натрия гидрокарбонат, который назначается в дозе 1–2 ммоль/кг для поддержания pH крови в диапазоне 7,45–7,55.

Одновременно с подщелачиванием мочи применяется методика форсированного диуреза, при котором почасовой темп диуреза не должен быть ниже 3–6 мл/кг в час, что особенно оправданно при отравлении фенобарбиталом и гербицидами. С целью коррекции метаболического ацидоза и предотвращения реперфузионных повреждений целесообразно использование современных инфузионных растворов, содержащих меглюмина натрия сукцинат, при этом следует избегать введения избыточных объемов жидкости и ее кумуляции [28–32]. Самым частым осложнением форсированного диуреза является гипокалиемия, что требует экстренной дотации калия [1–6].

Экстракорпоральные методики гемокоррекции, в частности гемодиализ, наиболее эффективны при отравлениях водорастворимыми лекарственными препаратами с низкой молекулярной массой, небольшими объемами распределения и плохо связывающимися с белками. При наличии артериальной гипотензии применяют постоянную вено-венозную гемофильтрацию или непрерывный вено-венозный гемодиализ [1, 3, 4, 33–37].

А.М. Фомин (2020) продемонстрировал, что гемосорбция с использованием колонки с синтетическим сорбентом «Цитосорб» при тяжелых отравлениях амитриптилином и циклодолом является высокоэффективным лечебным мероприятием, позволяющим устранить токсические эффекты указанных препаратов [37].

При токсикологическом исследовании крови пациента, поступающей в колонку, выявлены амитриптилин в концентрации 0,95 мг/л и его метаболиты, циклодол в концентрации 0,4 мг/л и гидроксилированный метаболит циклодола. При анализе крови на выходе из колонки, амитриптилин и циклодол обнаружены лишь в «следовой» концентрации.

При гемосорбции с использованием колонки «Цитосорб» уже через 2–3 мин от начала операции отмечается практически 100% элиминация амитриптилина и циклодола из крови. За 6 часов гемосорбции уровень амитриптилина и циклодола снизился более чем в 4 и 3 раза от исходной концентрации соответственно.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) чаще всего используется при тяжелых отравлениях парацетамолом, барбитуратами, карбамазепином, дигоксином, метформином, метанолом, салицилатами, теофиллином, трициклическими антидепрессантами, вальпроевой кислотой и этиленгликолем, приводящим к остановке сердца [38–45].

Согласно последним рекомендациям American Heart Association, венозно-артериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию целесообразнее всего использовать при рефрактерном кардиогенном шоке и нарушениях ритма сердца, которые не купируются на фоне стандартной терапии. Эффективность применения ЭКМО при отсутствии кардиогенного шока в настоящее время не установлена [46].

При острой печеночной недостаточности наиболее распространенными технологиями экстракорпоральной гемокоррекции являются системы рециркуляции молекулярного абсорбента (MARS — molecular absorbent recirculating system), сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (FPSA — fractionated plasma separation and adsorbtion).

MARS — метод гемодиализа, который сочетает в себе селективное удаление токсинов, связанных с альбумином и растворимых в воде. В качестве диализата используют 20% раствор альбумина, а диализатор представлен полупроницаемой мембраной. При контакте с полимерами мембраны связывающая способность альбумина значительно увеличивается, что и лежит в основе терапевтических эффектов данной методики. Через мембрану кровь пациента контактирует с раствором альбумина, и связанные с альбумином токсины проникают через мембрану и попадают в диализат, их перенос осуществляется за счет имеющегося градиента концентрации между кровью пациента и раствором альбумина. После детоксикации раствор альбумина вновь поступает в систему циркуляции, вступая в контакт с кровью пациента. Несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований и исследований «случай–контроль» у взрослых показали значительное улучшение, как по заболеваемости, так и по смертности, у пациентов, где применялась данная методика, хотя у детей такие исследования отсутствуют [8, 9].

Методика сепарации и адсорбции фракционированной плазмы, реализованная в аппарате Prometheus®, основана на выделении фракции собственного альбумина из плазмы пациента, его детоксификации методом прямой адсорбции с одновременным гемодиализом, что позволяет удалять из кровотока пациента как водорастворимые яды,

Таблица 1 . Базовые принципы лечения острых отравлений у детей

Table 1. Basic principles of treatment of acute poisoning in children

Токсиканты / Toxicants	**Лечение / Treatment**	**Антидот, стартовая доза / Antidote, starting dose**
Опиоиды / Opioids	1. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей / Open air ways 2. Искусственная вентиляция легких (инвазивная или неинвазивная) / Control mechanical ventilation (invasive or noninvasive) 3. Применение антидота на фоне ИВЛ / Use of antidote against the background of mechanical ventilation	Налоксон / Naloxone, Стартовая доза: 0,1 мг/кг, внутривенно / Starting dose: 0.1 mg/kg, intravenous
Бензодиазепины / Benzodiazepines		Флумазенил, 0,01 мг/кг / Flumazenil, 0.01 mg/kg NB!: Высока вероятность развития судорог и нарушений ритма сердца / High probability of seizures and cardiac arrhythmias
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers	1. Вазопрессорная поддержка (допамин, норэпинефрин) / Vasopressor support (dopamine, norepinephrine) 2. Применение глюкозо-инсулярной смеси / Use of glucose and insulin 3. Введение атропина сульфата или установка временного кардиостимулятора при выраженной брадикардии / Administration of atropine sulfate or placement of a temporary pacemaker in severe bradycardia 4. Применение антидота / Use of antidote	Кальция глюконат, 60–100 мг/кг, внутривенно / Calcium gluconate, 60–100 mg/kg, intravenous
Блокаторы натриевых каналов / Sodium channel blockers	1. Применение натрия гидрокарбоната с целью устранения кардиотоксических эффектов трициклических антидепрессантов / Use of sodium bicarbonate to eliminate the cardiotoxic effects of tricyclic antidepressants 2. Назначение лидокаина с целью купирования аритмий / Administration of lidocaine to treat arrhythmias	Натрия гидрокарбонат, 1–3 ммоль/кг, внутривенно / Sodium bicarbonate, 1–3 mmol/kg, intravenous
β-блокаторы / β-blockers	1. Вазопрессорная поддержка (допамин, норэпинефрин) / Vasopressor support (dopamine, norepinephrine) 2. Применение глюкозо-инсулярной смеси / Use of glucose and insulin 3. Введение атропина сульфата или установка временного кардиостимулятора при выраженной брадикардии / Administration of atropine sulfate or placement of a temporary pacemaker in severe bradycardia 4. Применение антидота / Use of antidote 5. Гемодиализ при отравлениях атенололом или соталолом / Hemodialysis for atenolol or sotalol poisoning	Глюкагон, 0,05–0,15 мг/кг, внутривенно / Glucagon, 0.05–0.15 mg/kg, intravenous
Парацетамол / Paracetamol	1. Коррекция гипогликемии / Correction of hypoglycemia 2. Коррекция коагулопатии / Coagulopathy correction 3. Предотвращение резких колебаний осмолярности плазмы крови / Prevention of abrupt fluctuations in plasma osmolarity 4. Церебропротекция / Cerebroprotection	Ацетилцистеин, 140 мг/кг в первые 10–16 часов / Acetylcysteine, 140 mg/kg in the first 10–16 hours
Метгемоглобинобразователи / Methemoglobin formers	1. Гипербарическая оксигенация / Hyperbaric oxygenation 2. Оксигенотерапия / Oxygenotherapy 3. Применение антидота (при остановке кровообращения не оправдано) / Antidote (not justified in case of circulatory arrest)	Аскорбиновая кислота, 300–500 мг/кг в сутки внутривенно, в 3–4 введения, предварительно разводить на глюкозе / Ascorbic acid, 300–500 mg/kg per day, intravenously, in 3–4 administrations, pre-dilute on glucose. *Максимальная суточная доза 6 грамм! / The maximum daily dose is 6 grams!*

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Токсиканты / Toxicants	**Лечение / Treatment**	**Антидот, стартовая доза / Antidote, starting dose**
Местные анестетики / Local anesthetics	1. Использование бензодиазепинов с целью купирования судорог / Use of benzodiazepines to manage seizures 2. Введение атропина сульфата при выраженной брадикардии / Administration of atropine sulfate in severe bradycardia 3. Коррекция метаболического ацидоза / Correction of metabolic acidosis 4. Применение антидота / Use of antidotes	Жировая эмульсия для внутривенного введения, 1,5 мл/кг, до 100 мл / Fat emulsion for intravenous injection, 1.5 mL/kg, up to 100 mL
Клонидин / Clonidine	1. Вазопрессорная поддержка (допамин, норэпинефрин) / Vasopressor support (dopamine, norepinephrine) 2. Введение атропина сульфата при выраженной брадикардии / Administration of atropine sulfate in severe bradycardia 3. Применение антидота / Use of antidotes	Метоклопрамид, 0,5 мг/кг, внутривенно / Metoclopramide, 0.5 mg/kg, intravenous
Алкоголь / Ethanol	1. Коррекция гипогликемии / Correction of hypoglycemia 2. Коррекция гиповолемии / Correction of hypovolemia	–

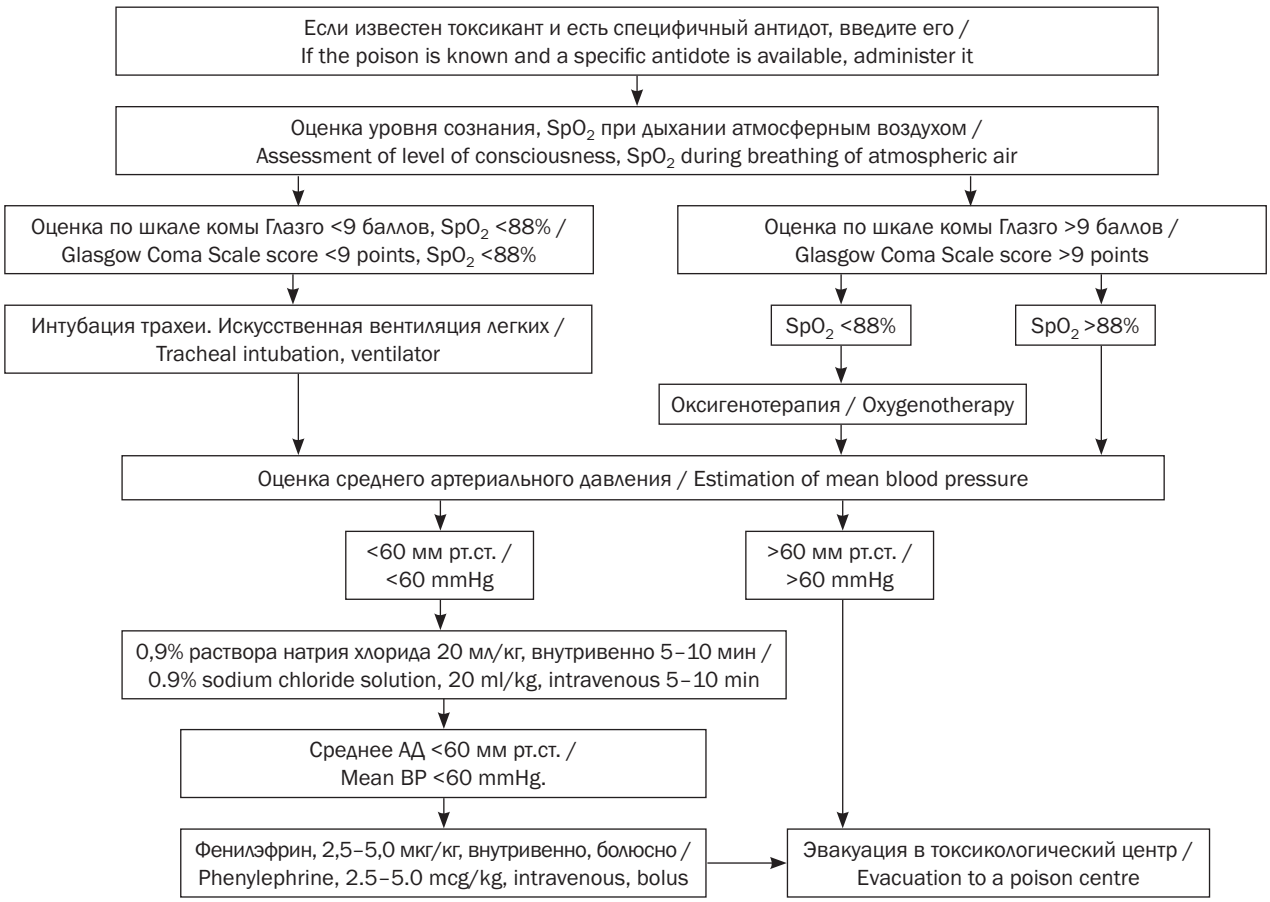


Рис. 1. Алгоритм стабилизации состояния при острых отравлениях у детей на догоспитальном этапе ([57], с изм. и доп. авторов)

Fig. 1. Algorithm for stabilizing the condition in acute poisoning in children at the pre-hospital stage ([57], with amendments and additions by the authors)

так и токсиканты, способные связываться альбумином.

Первоначально эти методы использовались в гепатологии, однако впоследствии они стали применяться и для лечения острых отравлений, протекавших с печеночной недостаточностью или без нее. Основной терапевтический эффект данных методик обусловлен элиминацией токсических субстанций, связанных с альбумином. Существует несколько сообщений об успешном использовании этих методов детоксикации при отравлениях грибами, парацетамолом, фенитоином, теофиллином, дилтиаземом и блокаторами кальциевых каналов.

Специфические конкурентные антидоты чаще всего применяются при отравлениях опиоидами (налоксон), блокаторами кальциевых каналов (препараты кальция), парацетамолом (ацетилцистеин) и другими, хотя нельзя не отметить, что их количество относительно невелико [47–52]. Ацетилцистеин является универсальным антидотом при отравлениях любыми гепатотоксичными препаратами [1–4, 52, 53].

Ключевые принципы интенсивной терапии острых отравлений у детей представлены в таблице 1.

При введении избыточной дозы местных анестетиков, манифестации их кардиотоксических эффектов и остановке кровообращения используется так называемый липидный протокол, основным элементом которого является внутривенное введение жировой эмульсии и применение минимальных доз эпинефрина (1–5 мкг/кг), что позволяет предотвратить прогрессирование нарушений ритма сердца [54–56].

Алгоритм стабилизации состояния при острых отравлениях у детей на догоспитальном этапе представлен на рисунке 1, основными элементами которого являются оценка уровня сознания, диагностика степени выраженности респираторных и гемодинамических нарушений, их коррекция.

Таким образом, базовыми принципами лечения острых отравлений у детей являются своевременное устранение респираторных и гемодинамических нарушений, симптоматическая терапия вторичных органных повреждений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В.; ред. Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. Руководство по педиатрии. Т. 10. Неотложные состояния у детей. СПб.: СПбГПМУ; 2024.
2. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., Коваленко Л.А., Чугунова О.А. Токсикология в педиатрии. Руководство для врачей. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
3. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. В 2 т. СПб.: Специальная литература; 1999.
4. Berg S.E., McCann S.D. Pediatric toxicology: an updated review. Pediatr Ann. 2023;52(4):e139–e145. DOI: 10.3928/19382359-20230208-05.
5. Удальцов М.А., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А., Ироносов В.Е. Эпидемиология острых отравлений в педиатрической практике. Анестезиология и реаниматология. 2024;(2):58–66. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402158.
6. World Drug Report 2023. Доступен по: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_DP.pdf (дата обращения: 26.04.2024).
7. American Academy of Pediatrics: 10 ways to prevent poisoning in young children. Доступен по: https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/health--safety-tips/american-academy-of-pediatrics-offers-tips-on-poison-prevention-in-your-home/ (дата обращения: 26.04.2024).
8. Basilicata P., Marisei M., Guadagni R., Sibilio M., Niola M., Pieri M. Pediatric poisoning management: How clinical

practice can benefit from forensic approach. J Forensic Sci. 2024;69(4):1501–1507. DOI: 10.1111/1556-4029.15517.
9. Poisoning in the pediatric intensive care unit. Доступен по: https://www.intechopen.com/chapters/65525 (дата обращения: 26.04.2024).
10. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
11. Хоффман Р., Ванг В. Консультант за 5 минут. Неотложная педиатрия. Доказательная медицина. Перевод под ред. Д.О. Иванова, С.А. Сайганова, Ю.С. Александровича, В.М. Шайтор. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
12. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Неотложная педиатрия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
13. Коваленко Л.А., Долгинов Д.М., Ковальчук А.С., Афуков И.И. Применение внешнего электрокардиостимулятора в комплексном лечении детей с острым отравлением блокаторами кальциевых каналов. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017;7(3):86–90. DOI: 10.17816/psaic339.
14. Пшениснов К.В., Удальцов М.А., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А., Есиков В.В., Лапин Г.В., Ироносов В.Е. Электрокардиостимуляция при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей (клинический случай). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023;20(1):57–63. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-57-63.
15. Орлов Ю.П. Современная тактика оказания неотложной помощи и новые методы в интенсивной терапии при острых отравлениях. Вестник интенсивной терапии. 2017;3:58–62. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-58-62.
16. Zellner T., Prasa D., Ferber E., Hoffmann-Walbeck., Genser D., Ayer F. The use of activated charcoal for the treatment of intoxication. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(18):311–317. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0311.
17. Hegberg L.G., Shepherd G., Wood D.M., Johnson J., Hoffman R.S., Karavati E.M., Chan V.L., Smith S.V., OlsonK R., Gosselin S. A systematic review of the use of activated carbon for disinfection of the gastrointestinal tract after acute oral overdose. Toxicol wedge (Fila). 2021;59(12):1196–1227. DOI: 10.1080/15563650.2021.1961144.
18. Al-Jumaan, Massachusetts. The role of activated charcoal in prehospital care. Med Arch. 2023;77(1):64–69. DOI: 10.5455/medarch.2023.77.64-69.
19. Давыдов И.А., Ермишина Е.Ю. Исследование адсорбции ацетилсалициловой кислоты на различных адсорбентах, применяемых для дезинтоксикационной терапии. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции. 2020;3:477–480.
20. Friberg L.E., Isbister G.K., Hackett L.P., Duffull S.B. The population pharmacokinetics of citalopram after deliberate self-poisoning: a Bayesian approach. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2005;32:571–605.
21. Juurlink D.N. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):482–7. DOI: 10.1111/bcp.12793.
22. Cooper J.M., Duffull S.B., Saiao A.S., Isbister G.K. The pharmacokinetics of sertraline in overdose and the effect of activated charcoal. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(2):307–15. DOI: 10.1111/bcp.12500.
23. van Gorp F., Duffull S., Hackett L.P., Isbister G.K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect of activated charcoal. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(3):402–10. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04091.x.
24. Al Jumaan M.A. The role of activated charcoal in prehospital care. Med Arch. 2023;77(1):64–69. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.64-69.
25. Beshna E.A., Alvafi S.A., Lazrak R.R. Assessment of the quality of life of patients from Zawiya (Libya) undergoing hemodialysis. Med Pharm J. 2023;2:4–16. DOI: 10.55940/medphar202229.
26. Rahman V.K., Rabea I.S., Meisel M.M. The protective effect of activated charcoal on the progression of chronic kidney disease: a randomized clinical trial. J Med Life. 2023;16(9):1310–1315. DOI: 10.25122/jml-2023-0128.
27. Rashidi A., Karuppia S., Ebadi M., Shenli R., Horuts A., Weisdorf D.J. et al. Investigation of the safety and feasibility of ingestion of activated charcoal and its effect on the intestinal microbiota in healthy volunteers who do not receive antibiotics. PLoS ONE. 2022;17(6): e0269986. DOI: 10.1371/journal.pone.0269986.
28. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии. Общая реаниматология. 2019;15(1):12–26. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-12-26.
29. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Волемическая поддержка при критических состояниях у детей. СПб.: СПбГПМУ; 2019.
30. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. Общая реаниматология. 2014;10(3):59–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74.
31. Орлов Ю.П., Бутров А.В., Свиридов С.В., Афанасьев В.В., Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Говорова Н.В., Кондратьев А.И., Байтугаева Г.А., Какуля Е.Н. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа как «точка опо-

ры» в цикле Кребса при критических состояниях. Антибиотики и Химиотерапия. 2023;68(1-2):57–68. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68.
32. Орлов Ю.П., Бутров А.В., Свиридов С.В., Афанасьев В.В. Сукцинаты в решении «кислородного парадокса» реперфузии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(9):63-69. DOI: 10.17116/jnevro202212209163.
33. Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А., Ким Т.Г., Попов А.Ю. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022;2:95–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-95-107.
34. Громов М.И., Лодягин А.Н., Федоров А.В., Заев О.Э., Кузнецов О.А. Экстракорпоральная детоксикация в токсикогенной стадии отравлений: рекомендации по лечению. Скорая медицинская помощь. 2020;21(3):24–32. DOI: 10.24884/2072-6716-2020-21-3-24-32.
35. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Казиахмедов В.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Удальцов М.А., Судницын В.В., Сторожук О.Д. Отравление динитрофенолом в педиатрической практике. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(1):106–111. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-106-111.
36. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kaziakhmedov V.A., Lodyagin A.N., Udaltcov M.A. et al. Acetaminophen Poisoning: A Cause of Acute Liver Failure in Pediatrics (Clinical Case). J Emerg Med Trauma Surg Care. 2020;7:039.
37. Фомин А.М. Эффективность нового гемосорбента при остром отравлении амитриптилином и циклодолом. Токсикологический вестник. 2020;3:14–18. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-14-18.
38. Knecht M., LaRochelle J., Barkemeyer B., Gupta R., Brumund M., Mumphrey C. Cardiac Collapse Secondary to Phenytoin Toxicity in a Neonate Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation Support (ECMO). J Med Toxicol. 2020;16(2):230–235. DOI: 10.1007/s13181-019-00742-x.
39. Cardenas J.M., Borasino S., Timpa J., Hawkins J., McBride M., Rushton W., Newman J., Mendoza E., Sorabella R., Byrnes J. Central ECMO cannulation for severe dihydropyridine calcium channel blocker overdose. J Extra Corpor Technol. 2023;55(4):206–208. DOI: 10.1051/ject/2023037.
40. Weiner L., Mazzeffi M.A., Hines E.Q., Gordon D., Herr D.L., Kim H.K. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(7):705–710. DOI: 10.1080/15563650.2019.1676896.
41. Deville K., Charlton N., Askenazi D. Use of extracorporeal therapies to treat life-threatening intoxications. Pediatr Nephrol. 2024;39(1):105–113. DOI: 10.1007/s00467-023-05937-7.
42. Orlando A., Sciutti F., Colombo C.N., Fiocco E., Ambrosini E., Coccolo M., Pellegrini C., Degani A., Biglia A., Mojoli F. Ethylene glycol poisoning requiring veno-arterial ECMO: A case report. Perfusion. 2024;39(2):423–425. DOI: 10.1177/02676591221141327.
43. Maier S., Rösner L., Saemann L., Sogl J., Beyersdorf F., Trummer G., Czerny M., Benk C. Extracorporeal membrane oxygenation in intoxication and overdoses: a systematic review. Thorac Cardiovasc Surg. 2024;72(4):288–295. DOI: 10.1055/s-0043-1764160.
44. Upchurch C., Blumenberg A., Brodie D., MacLaren G., Zakhary B., Hendrickson R.G. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations. Clin Toxicol (Phila). 2021;59(10):877–887. DOI: 10.1080/15563650.2021.1945082.
45. Di Nardo M., Alunni Fegatelli D., Marano M., Danoff J., Kim H.K. Use of extracorporeal membrane oxygenation in acutely poisoned pediatric patients in United States: a retrospective analysis of the extracorporeal life support registry from 2003 to 2019. Crit Care Med. 2022;50(4):655–664. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005436.
46. Lavonas E.J., Akpunonu P.D., Arens A.M., Babu K.M., Cao D., Hoffman R.S., Hoyte C.O., Mazer-Amirshahi M.E., Stolbach A., St-Onge M., Thompson T.M., Wang G.S., Hoover A.V., Drennan I.R. American Heart Association. 2023 American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2023;148(16):e149–e184.
47. Gholami N., Farnaghi F., Saberi M., Zamani N., McDonald R., Hassanian-Moghaddam H. A study of the effectiveness of naltrexone in preventing recurrence of methadone poisoning in opioid-naive children. Drug Alcohol Depend. 2021;219:108425. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108425.
48. Katlan B. Methylene blue in metformin intoxication: not just rescue but also initial treatment. Pediatr Emerg Care. 2024. DOI: 10.1097/PEC.0000000000003152.
49. Lebin J.A., Chen B.C., Valento M.J. Reversal of pediatric opioid toxicity with take-home naloxone: a case report. J Med Toxicol. 2019;15(2):134–135. DOI: 10.1007/s13181-018-0695-z.

50. Shakeri S.H.R., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e16.
51. Huber S., Avera R., Penfound S., Overberg A., Nañagas K. Safety of physostigmine for pediatric antimuscarinic poisoning. J Med Toxicol. 2024;20(3):263–270. DOI: 10.1007/s13181-024-00988-0.
52. Симонова А.Ю., Поцхверия М.М., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Кулабухов В.В., Асанова Л.Р. Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023;20(4):46–53. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53.
53. Клиническая фармакология для педиатров. Учебник. Под ред. Е.В. Ших, В.Н. Дроздова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
54. Удальцов М.А., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А., Есиков В.В., Александрович И.В. Побочные эффекты лидокаина в амбулаторной педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(2):118–124. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-118-124.
55. Bahar E., Yoon H. Lidocaine: a local anesthetic, its adverse effects and management. Medicina. Kaunas. 2021;57(8):782. DOI: 10.3390/medicina57080782.
56. Dontukurthy S., Tobias J.D. Update on local anesthetic toxicity, prevention and treatment during regional anesthesia in infants and children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021;26(5):445–454. DOI: 10.5863/1551-6776-26.5.445.
57. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии. Учебное пособие. Под ред. А.Н. Шмакова. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2021.

REFERENCES

1. Ivanov DO, Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov KV; ed. D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisnov. Handbook of Pediatrics. T. 10. Emergencies in children. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2024. (In Russian).
2. Luzhnikov E.A., Suhodolova G.N., Kovalenko L.A., Chugunova O.A. Toxicology in pediatrics. A guide for doctors. 2-e izd., ispr. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russian).
3. Markova I.V., Afanas'ev V.V., Cybul'kin Je.K. Clinical toxicology of children and adolescents. In 2 vol. Saint Petersburg: Special'naja literature; 1999. (In Russian).
4. Berg S.E., McCann S.D. Pediatric Toxicology: An Updated Review. Pediatr Ann. 2023;52(4):e139–e145. DOI: 10.3928/19382359-20230208-05.
5. Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A., Ironosov V.E. Epidemiology of acute poisoning in pediatric practice. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2024;2:58-66. DOI: 10.17116/anaesthesiology202402158. (In Russian).
6. World Drug Report 2023. Available at: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_DP.pdf (accessed: 26.04.2024).
7. American Academy of Pediatrics: 10 ways to prevent poisoning in young children. Available at: https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/health--safety-tips/american-academy-of-pediatrics-offers-tips-on-poison-prevention-in-your-home (accessed: 26.04.2024).
8. Basilicata P., Marisei M., Guadagni R., Sibilio M., Niola M., Pieri M. Pediatric poisoning management: How clinical practice can benefit from forensic approach. J Forensic Sci. 2024;69(4):1501–1507. DOI: 10.1111/1556-4029.15517.
9. Poisoning in the pediatric intensive care unit. Available at: https://www.intechopen.com/chapters/65525 (accessed: 26.04.2024).
10. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratory support for critical conditions in pediatrics and neonatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russian).
11. Hoffman R., Vang V. Konsul'tant za 5 minut. Neotlozhnaja pediatrija. Dokazatel'naja medicina. Perevod pod red. D.O. Ivanova, S.A. Sajganova, Ju.S. Aleksandrovicha, V.M. Shajtor. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russian).
12. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Emergency pediatrics. Rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian).
13. Kovalenko L.A., Dolginov D.M., Kovalchuk A.S., Afukov I.I. Using an external electric cardiac pacemaker in complex treatment of children with acute poisoning with calcium channel blockers. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2017;7(3):86–90. DOI: 10.17816/psaic339. (In Russian).
14. Pshenisnov K.V., Udaltcov M.A., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A., Esikov V.V., Lapin G.V., Ironosov V.E. Electrocardiostimulation in acute poisoning with antiarrhythmic drugs in children (clinical case). Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2023;20(1):57–63. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-57-63. (In Russian).
15. Orlov Yu.P. Modern first aid tactics and new techniques in acute poisoning intensive therapy. Intensive Care Herald. 2017;3:58–62. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-58-62.
16. Zellner T., Prasa D., Ferber E., Hoffmann-Walbeck., Genser D., Ayer F. The use of activated charcoal for the treatment of intoxication. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(18):311–317. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0311.
17. Hegberg L.G., Shepherd G., Wood D.M., Johnson J., Hoffman R.S., Karavati E.M., Chan V.L., Smith S.V., OlsonK R., Gosselin S. A systematic review of the use of activated car-

bon for disinfection of the gastrointestinal tract after acute oral overdose. Toxicol wedge (Fila). 2021;59(12):1196–1227. DOI: 10.1080/15563650.2021.1961144.
18. Al-Jumaan, Massachusetts. The role of activated charcoal in prehospital care. Med Arch. 2023;77(1):64–69. DOI: 10.5455/medarch.2023.77.64-69.
19. Davydov I.A., Ermishina E.Yu. Study of acetylsalicylic acid adsorption on various adsorbents used for detoxification therapy. Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdravoohranenija: sbornik statej V Mezhdunarodnoj (75 Vserossijskoj) nauchno-prakticheskoj konferencii. 2020;3:477–480. (In Russian).
20. Friberg L.E., Isbister G.K., Hackett L.P., Duffull S.B. The population pharmacokinetics of citalopram after deliberate self-poisoning: a Bayesian approach. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2005;32:571–605.
21. Juurlink D.N. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):482–7. DOI: 10.1111/bcp.12793.
22. Cooper J.M., Duffull S.B., Saiao A.S., Isbister G.K. The pharmacokinetics of sertraline in overdose and the effect of activated charcoal. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(2):307–15. DOI: 10.1111/bcp.12500.
23. van Gorp F., Duffull S., Hackett L.P., Isbister G.K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect of activated charcoal. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(3):402–10. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04091.x.
24. Al Jumaan M.A. The role of activated charcoal in prehospital care. Med Arch. 2023;77(1):64–69. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.64-69.
25. Beshna E.A., Alvafi S.A., Lazrak R.R. Assessment of the quality of life of patients from Zawiya (Libya) undergoing hemodialysis. Med Pharm J. 2023;2:4–16. DOI: 10.55940/medphar202229.
26. Rahman V.K., Rabea I.S., Meisel M.M. The protective effect of activated charcoal on the progression of chronic kidney disease: a randomized clinical trial. J Med Life. 2023;16(9):1310–1315. DOI: 10.25122/jml-2023-0128.
27. Rashidi A., Karuppia S., Ebadi M., Shenli R., Horuts A., Weisdorf D.J. et al. Investigation of the safety and feasibility of ingestion of activated charcoal and its effect on the intestinal microbiota in healthy volunteers who do not receive antibiotics. PLoS ONE. 2022;17(6):e0269986. DOI: 10.1371/journal.pone.0269986.
28. Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Fluid Overload as a Predictor of Lethal Outcome in Critically-Ill Children. General Reanimatology. 2019;15(1):12–26. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-12-26. (In Russian).
29. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Volemic support for critical conditions in children. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2019. (In Russian).
30. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. General Reanimatology. 2014;10(3):59–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. (In Russian).
31. Orlov Yu.P., Butrov A.V., Sviridov S.V., Afanasiev V.V., Kondratiev A.N., Tsentsiper L.M., Govorova N.V., Kondratiev A.I., Baytugaeva G.A., Kakulya E.N. Succinate and succinate dehydrogenase as a «foothold» in the Krebs cycle in critical conditions. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2023;68(1-2):57–68. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68. (In Russian).
32. Orlov Y.P., Butrov A.V., Sviridov S.V., Afanasyev V.V. Succinate salts in solving the "oxygen paradox" of reperfusion. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(9):63-69. DOI: 10.17116/jnevro202212209163. (In Russian).
33. Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A., Kim T.G., Popov A.Y. The use of combined extracorporeal detoxification in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury: single-center prospective randomized trial. Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova. 2022;2:95–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-95-107. (In Russian).
34. Gromov M.I., Lodyagin A.N., Fedorov A.V., Zaev O.E., Kuznetsov O.A. Extracorporeal detoxication in the toxigenic stage poisoning: treatment recommendations. Emergency medical care. 2020;21(3):24–32. DOI: 10.24884/2072-6716-2020-21-3-24-32. (In Russian).
35. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kaziakhmedov V.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Udaltcov M.A., Sudnitcyn V.V., Storozhuk O.D. Dinitrophenol poisoning in pediatric practice. Vopr. prakt. pediatr. 2021;16(1):106–111. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-106-111. (In Russian).
36. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kaziakhmedov V.A., Lodyagin A.N., Udaltcov M.A. et al. Acetaminophen Poisoning: A Cause of Acute Liver Failure in Pediatrics (Clinical Case). J Emerg Med Trauma Surg Care. 2020;7:039.
37. Fomin A.M. Efficiency of new hemosorbent in acute amitriptyline and cyclodol poisoning. Toxicological Review. 2020;3:14–18. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-14-18. (In Russian).
38. Knecht M., LaRochelle J., Barkemeyer B., Gupta R., Brumund M., Mumphrey C. Cardiac Collapse Secondary to Phenytoin Toxicity in a Neonate Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation Support (ECMO). J Med Toxicol. 2020;16(2):230–235. DOI: 10.1007/s13181-019-00742-x.
39. Cardenas J.M., Borasino S., Timpa J., Hawkins J., McBride M., Rushton W., Newman J., Mendoza E., Sorabella R., Byrnes J. Central ECMO cannulation for severe

dihydropyridine calcium channel blocker overdose. J Extra Corpor Technol. 2023;55(4):206–208. DOI: 10.1051/ject/2023037.
40. Weiner L., Mazzeffi M.A., Hines E.Q., Gordon D., Herr D.L., Kim H.K. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(7):705–710. DOI: 10.1080/15563650.2019.1676896.
41. Deville K., Charlton N., Askenazi D. Use of extracorporeal therapies to treat life-threatening intoxications. Pediatr Nephrol. 2024;39(1):105–113. DOI: 10.1007/s00467-023-05937-7.
42. Orlando A., Sciutti F., Colombo C.N., Fiocco E., Ambrosini E., Coccolo M., Pellegrini C., Degani A., Biglia A., Mojoli F. Ethylene glycol poisoning requiring veno-arterial ECMO: A case report. Perfusion. 2024;39(2):423–425. DOI: 10.1177/02676591221141327.
43. Maier S., Rösner L., Saemann L., Sogl J., Beyersdorf F., Trummer G., Czerny M., Benk C. Extracorporeal membrane oxygenation in intoxication and overdoses: a systematic review. Thorac Cardiovasc Surg. 2024;72(4):288–295. DOI: 10.1055/s-0043-1764160.
44. Upchurch C., Blumenberg A., Brodie D., MacLaren G., Zakhary B., Hendrickson R.G. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations. Clin Toxicol (Phila). 2021;59(10):877–887. DOI: 10.1080/15563650.2021.1945082.
45. Di Nardo M., Alunni Fegatelli D., Marano M., Danoff J., Kim H.K. Use of extracorporeal membrane oxygenation in acutely poisoned pediatric patients in United States: a retrospective analysis of the extracorporeal life support registry from 2003 to 2019. Crit Care Med. 2022;50(4):655–664. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005436.
46. Lavonas E.J., Akpunonu P.D., Arens A.M., Babu K.M., Cao D., Hoffman R.S., Hoyte C.O., Mazer-Amirshahi M.E., Stolbach A., St-Onge M., Thompson T.M., Wang G.S., Hoover A.V., Drennan I.R. American Heart Association. 2023 American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2023;148(16):e149–e184.
47. Gholami N., Farnaghi F., Saberi M., Zamani N., McDonald R., Hassanian-Moghaddam H. A study of the effectiveness of naltrexone in preventing recurrence of methadone poisoning in opioid-naive children. Drug Alcohol Depend. 2021;219:108425. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108425.
48. Katlan B. Methylene blue in metformin intoxication: not just rescue but also initial treatment. Pediatr Emerg Care. 2024. DOI: 10.1097/PEC.0000000000003152.
49. Lebin J.A., Chen B.C., Valento M.J. Reversal of pediatric opioid toxicity with take-home naloxone: a case report. J Med Toxicol. 2019;15(2):134–135. DOI: 10.1007/s13181-018-0695-z.
50. Shakeri S.H.R., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e16.
51. Huber S., Avera R., Penfound S., Overberg A., Nañagas K. Safety of physostigmine for pediatric antimuscarinic poisoning. J Med Toxicol. 2024;20(3):263–270. DOI: 10.1007/s13181-024-00988-0.
52. Simonova A.Yu., Potskhveriya M.M., Belova M.V., Ilyashenko K.K., Kulabukhov V.V., Asanova L.R. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2023;20(4):46–53. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53. (In Russian).
53. Clinical Pharmacology for Pediatricians. Uchebnik. Pod red. E.V. Shih, V.N. Drozdova. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russian).
54. Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A., Esikov V.V., Aleksandrovich I.V. Side effects of lidocaine in outpatient pediatrics. Vopr. prakt. pediatr. 2023;18(2):118–124. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-118-124. (In Russian).
55. Bahar E., Yoon H. Lidocaine: a local anesthetic, its adverse effects and management. Medicina. Kaunas. 2021;57(8):782. DOI: 10.3390/medicina57080782.
56. Dontukurthy S., Tobias J.D. Update on local anesthetic toxicity, prevention and treatment during regional anesthesia in infants and children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021;26(5):445–454. DOI: 10.5863/1551-6776-26.5.445.
57. Clinical physiology in intensive pediatrics. Uchebnoe posobie. Pod red. A.N. Shmakova. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2021. (In Russian).

УДК 616.23/.24-007.17-053.32-092.12
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.77.56.013

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

© Оксана Борисовна Бахметьева

Пермская краевая клиническая больница. 614013, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 33, Российская Федерация

Контактная информация
Оксана Борисовна Бахметьева — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей. E-mail: oks_rean@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2343-3602
SPIN: 8691-4375

Для цитирования:
Бахметьева О.Б. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у детей с экстремально низкой массой тела. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):165–175. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.77.56.013

Поступила: 21.12.2024 **Одобрена: 15.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Современные методы выхаживания глубоко недоношенных детей значительно снизили уровень смертности новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, но риск выживших младенцев столкнуться с развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД) очень высок. Часто недоношенным детям с незрелыми легкими требуется искусственная вентиляция легких, дополнительная кислородная терапия — все это способствует развитию БЛД. ***Цель исследования*** — выявить наиболее значимые характеристики, влияющие на формирование клинически значимой БЛД, оценить их взаимосвязи и прогностическое значение. ***Материалы и методы.*** Проведено проспективное, наблюдательное, одноцентровое исследование. Изучались клинико-анамнестические характеристики детей, рожденных с ЭНМТ, сроком гестации менее 30 недель с момента рождения до 36 недель постконцептуального возраста, родившихся в Пермском краевом перинатальном центре. Был проведен анализ клинико-параклинических характеристик всей когорты детей, анализ материнского анамнеза, в результате которого были найдены взаимосвязи и закономерности у детей с ЭНМТ, у которых сформировалась среднетяжелая и тяжелая БЛД. ***Результаты.*** Установлено, что дети с ЭНМТ со сформировавшейся среднетяжелой и тяжелой БЛД имеют достоверно меньшую массу тела при рождении, меньший гестационный возраст, более низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, более высокую оценку по шкале Сильвермана, нуждаются в более высокой концентрации кислорода на первой неделе жизни. ***Заключение.*** Определение ключевых клинико-анамнестических особенностей формирования среднетяжелой и тяжелой БЛД у детей с ЭНМТ возможно. Важным остается вопрос поиска путей снижения тяжести БЛД с использованием уже известных прогностических критериев, а также выявления новых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *глубоко недоношенные дети, экстремально низкая масса тела, бронхолегочная дисплазия*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.77.56.013

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

© Oksana B. Bakhmetyeva

Perm Region Clinical Hospital. 33 Marshal Zhukov str., Perm 614013 Russian Federation

Contact information
Oksana B. Bakhmetyeva — anesthesiologist and intensive care physician at the Department of Intensive Care for Newborns and Premature Infants. E-mail: oks_rean@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2343-3602 SPIN: 8691-4375

For citation:
Bakhmetyeva OB. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia in children with extremely low body weight. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):165–175. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.77.56.013

Received: 21.12.2024 **Revised: 15.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Contemporary methods of preterm infants' treatment have considerably reduced the mortality rate of newborns with extremely low body weight (ELBW), but the risk for the infants to develop bronchopulmonary dysplasia is very high. Preterm infants with immature lungs often require artificial lung ventilation and additional oxygen therapy, which both may result in the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD). ***The purpose of the study*** is to identify the most significant characteristics influencing the formation of clinically significant bronchopulmonary dysplasia (BPD), to assess their mutual influence and prognostic significance. ***Materials and methods.*** Research design: prospective, observational, single-center. The clinical and anamnestic characteristics of children born in the Perm Region Perinatal Center with extremely low body weight (ELBW) and with a gestation period less than 30 weeks from birth to 36 weeks of postconceptual age were studied. The analysis of the clinical and paraclinical characteristics of the entire cohort of children and the analysis of the maternal anamnesis were carried out. ***Results.*** The correlation and patterns were found in children with ELBW who developed moderate and severe BPD. It has been revealed that children with ELBW who have developed moderate to severe BPD have significantly lower birth weight, lower gestational age, lower Apgar score at 5 minutes of life, higher Silverman score, and need higher oxygen concentrations in the first week of life. ***Conclusion.*** It is possible to determine the key clinical and anamnestic features of the development of moderate and severe BPD in children with ELBW. The issue of finding ways to reduce the severity of BPD using already known prognostic criteria, as well as identifying new ones, remains important.

KEYWORDS: *preterm infants, extremely low body weight, bronchopulmonary dysplasia*

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия остается наиболее распространенным и тяжелым хроническим респираторным заболеванием среди недоношенных детей. Ее частота составляет от 15 до 35% среди недоношенных новорожденных, родившихся ранее 32 недель гестационного возраста, и не изменилась за последние два десятилетия [1].

По данным Европейского регистра по эффективной перинатальной интенсивной помощи (Effective Perinatal Intensive Care in Europe — EPICE), частота БЛД у очень недоношенных детей составляет в среднем 26,5% (от 12,1 до 47,3% в зависимости от региона). Среди всех новорожденных с БЛД тяжелая форма диагностируется у 42,6% [2].

Согласно данным исследователей Азиатского региона, частота БЛД у крайне недоношенных детей в этом регионе колеблется от 25 до 56% [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить наиболее значимые клинические характеристики, влияющие на формирование БЛД различной степени тяжести у детей с ЭНМТ, оценить их взаимосвязи и прогностическое значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное, наблюдательное, одноцентровое. Работа выполнялась на базе Пермского краевого перинатального центра в срок от 01.10.2017 г. до 30.04.2022 г. В исследовании участвовали 374 ребенка с ЭНМТ. Обязательным критерием включения в исследование было письменное информированное согласие родителей (опекунов) пациентов. Для исследования детей разделили на две группы: основную группу, которая включала 255 недоношенных детей со среднетяжелой и тяжелой БЛД, и группу сравнения — 119 недоношенных новорожденных, у которых БЛД не развилась.

После рождения ребенка, независимо от характера и объема проводимых реанимационных мероприятий, проводилась оценка жизненных функций по шкале Апгар (троекратно: через 1 — A_1, 5 — A_2 и 10 мин — A_3), физическое развитие новорожденного оценивали перцентильным методом по шкале Intergrowth-21, морфо-функциональную зрелость определяли, сравнивая значения со шкалой Баллард, степень дыхательной недостаточности оценивали по шкале Сильвермана. Учитывалась потребность во введении сурфактанта после рождения. В 1, 3 и 7-е сутки жизни фиксировались следующие показатели: потребность в проведении респираторной поддержки (инвазивная, неинвазивная вентиляции), параметры аппаратной поддержки: режим вентиляции (A/C, SIMV), частота дыхания аппарата, пиковое давление на вдохе (Peek Inspiratory Pressure — PIP), время вдоха (Inspiratory time — Ti), положительное давление конца выдоха (Positive End Expiratory Pressure — PEEP), фракция подаваемого кислорода (FiO_2). Проводилась оценка энтерального и парентерального питания, длительности и комбинации назначенных антибактериальных препаратов, продолжительности и интенсивности кардиотонической поддержки.

Был проанализирован материнский анамнез: количество беременностей, возраст матери, паритет родов, их характер (физиологические либо оперативное родоразрешение), перенесенные заболевания во время беременности, такие как инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), изучалась сопутствующая соматическая патология (артериальная гипертензия), осложнения данной беременности (хориоамнионит, преэклампсия, HELLP-синдром (H — hemolysis (гемолиз), EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени), LP — low platelet count (тромбоцитопения)), гестационный сахарный диабет (ГСД), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), плацентарные нарушения, а также отслойка плаценты), наличие профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) глюкокортикоидами, длительность безводного периода.

Диагноз БЛД определяли по критериям R.D. Higgins (2018), трактующим БЛД как «хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель ПКВ» [4, 5].

Клинические критерии БЛД включали:

- факт искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 1-й неделе жизни и/или респираторная поддержка по типу NCPAP (nasal continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях);
- развитие дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома в возрасте 28 дней и старше;
- терапию кислородом в концентрации более 21% в возрасте 28 дней жизни и (или) 36 недель постконцептуального возраста.

Потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом SpO_2 более 90% считали критерием кислородозависимости. Рентгенологические критерии БЛД включали чередование интерстициального отека с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения [6].

Результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу: учитывали характер распределения данных, применяли для количественных характеристик – значения медианы (Me) с указанием квартилей (Q1–Q3) и среднеарифметические значения со стандартным отклонением, определяли границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывали, указывая абсолютное значение и процентную долю. Для сравнительного анализа применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна–Уитни (U) при распределении, отличном от нормального. Данные сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для анализа использовали Microsoft Office Excel, Jamovi. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ПГМУ имени ак. Е.А. Вагнера Минздрава России.

Эпидемиологический анализ. Количество преждевременных родов в Пермском крае на протяжении последних 10 лет составляет от 5,5 до 6,7% без значительных изменений, при сохраняющейся тенденции к снижению рождаемости. Доля детей, рожденных с ЭНМТ, составляет 0,5–0,75%, что согласуется с общемировыми показателями [7, 8].

Из 255 детей основной группы мальчиков было 116 (44,5%), девочек – 139 (54,5%), в группе сравнения – 57 мальчиков (47,9%), 62 девочки (52,1%), незначительное преобладание мальчиков в обеих группах не имело статистической достоверности (p >0,05).

Все дети в группах исследования родились в сроке менее 30 недель беременности, что было условием включения. СГ детей в основной группе (26,1±1,8 нед) достоверно отличался от такового в группе сравнения (27,8±1,5 нед) (p <0,001) (табл. 1).

При изучении пренатального анамнеза было установлено, что беременность у матерей обеих групп протекала на неблагоприятном фоне (табл. 2).

Анализ корреляционных зависимостей показывает, что различные состояния матери во время беременности могут влиять на вероятность развития БЛД у новорожденных, наличие ГСД имело прямую слабую корреляционную зависимость с развитием БЛД (r=0,19; p <0,001), что незначительно может увеличивать риск развития БЛД, а отсутствие профилактического курса дексаметазона имело наличие умеренной отрицательной корреляции (r=–0,39; p <0,001) с развитием БЛД (рис. 1).

Анализ анамнестических данных установил статистически значимую разницу возраста матерей в группах: 30,5 (SD 3,13) в основной и 31,8 (SD 2,86) в группе сравнения (p <0,001).

Проведенный корреляционный анализ данных всей когорты новорожденных, включенных в исследование (374 ребенка), выявил следующие взаимосвязи и зависимости характеристик в сравниваемых группах:

Таблица 1. Физическое развитие и оценка по шкалам (Апгар, Сильверман) при рождении

Table 1. Physical development and assessment by scales (Apgar, Silverman) at birth

Параметр / Parameter	**Основная группа / The main group (n=255)**		**Группа сравнения / The comparison group (n=119)**		**Уровень значимости / The level of significance, p**
	Me	**(Q1–Q3)**		**(Q1–Q3)**	
Вес при рождении, г / Birth weight, g	800	690,0; 890,0	0,001*	890,0; 980,0	<0,001
Рост при рождении, см / Height at birth, cm	32,0	30,5;35,0	0,0012*	37,0;42,0	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (A_2), балл / Apgar score on the 5th minute (A_2), point	6	5;6	0,002*	6;8	<0,001
Оценка по шкале Сильвермана, балл / Silverman scale score, point	6	6;7	0,001*	4,75;7	<0,001

* Достоверные различия по критерию χ^2. / Significant differences according to the χ^2 criterion.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пренатального анамнеза в группах наблюдения

Table 2. Comparative characteristics of prenatal history in the observation groups

Вид патологии / Type of pathology	Всего / Total (n=374)		Основная группа / The main group (n=255)		Группа сравнения / The comparison group (n=119)		Уровень значимости / The level of significance, p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИМВП / Urinary tract infections (UTI)	157	42	74	29	83	69	<0,001
Хориоамнионит / Chorioamnionitis	28	7,5	10	3	18	16	<0,001
Отслойка плаценты / Placental abruption	138	37	65	25,5	73	61,3	<0,001
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	59	15,8	52	20,4	7	5,8	<0,001
Длительный безводный период / Long waterless period	138	37	65	25,5	73	61,3	<0,001
Курс дексаметазона / The dexamethasone course	227	61	128	50,2	99	83,2	<0,001
Преэклампсия / Preeclampsia	116	31	80	31,3	36	30,2	0,12
Истмико-цервикальная недостаточность / Cervical insufficiency	271	72,5	197	77,2	74	62,2	0,11
Плацентарные нарушения / Placental disorders	312	83,4	216	84,7	96	80,6	0,099

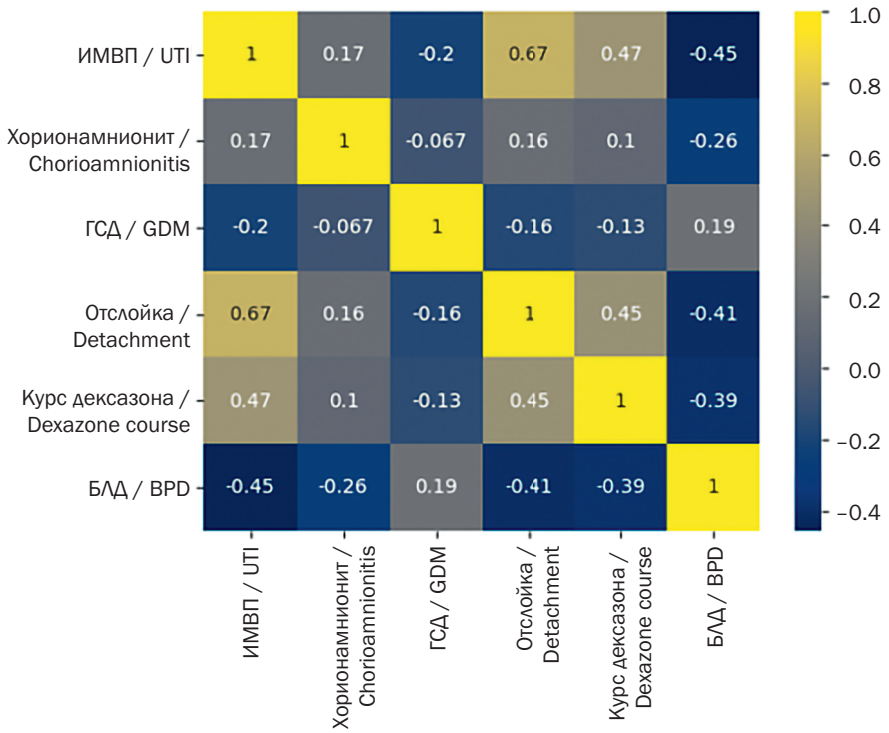


Рис. 1. Тепловая карта корреляции антенатальных характеристик с риском развития бронхолегочной дисплазии (БЛД): ГСД — гестационный сахарный диабет; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей

Fig. 1. Heat map of correlation of antenatal characteristics with the risk of developing bronchopulmonary dysplasia (BPD): GDM — gestational diabetes mellitus; UTI — urinary tract infection

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

- переменная БЛД и количество родов имеют слабую положительную корреляцию r=0,31 (p <0,001) — так, меньшее количество родов, возможно, повышает риск БЛД;
- переменная БЛД и масса тела ребенка при рождении имеют умеренную отрицательную корреляцию r=−0,47 (p <0,001) — это означает, что более низкая масса новорожденного связана с повышенным риском развития БЛД;
- переменные БЛД и СГ имеют умеренную отрицательную корреляцию r=−0,48 (p <0,001), то есть поздние сроки беременности снижают риск развития БЛД у новорожденных;
- переменная БЛД и оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни имеют умеренную отрицательную корреляцию r=−0,42 (p <0,001) — возможно, низкие значения оценки по шкале A_2 могут указывать на повышенный риск развития БЛД;
- переменная БЛД и оценка по шкале Сильвермана имеют умеренную положительную корреляцию: r=0,42 (p <0,001), то есть высокие значения по шкале Сильвермана, указывающие на дыхательные расстройства, могут быть связаны с увеличенным риском развития БЛД (рис. 2).

С рождения все дети находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Выхаживание проводилось в условиях кювеза для обеспечения оптимального сочетания температуры окружающей среды и влажности. Длительность пребывания в отделении реанимации у новорожденных основной группы была больше, чем в группе сравнения (52,2 и 21,7 дня соответственно (p <0,001)).

Парентеральное питание (ПП) получали все дети в обеих группах. Показанием к ПП является невозможность удовлетворения нутритивной потребности ребенка с помощью энтеральной нагрузки. Питание недоношенных детей рассчитывали, исходя из суточной потребности в объеме жидкости и нутриентах, которые зависят от гестационного и постнатального возраста, массы и длины тела при рождении, клинического состояния и индивидуальных особенностей развития. Объем вводимой жидкости у детей с ЭНМТ рассчитывали таким образом, чтобы суточная потеря массы не превышала

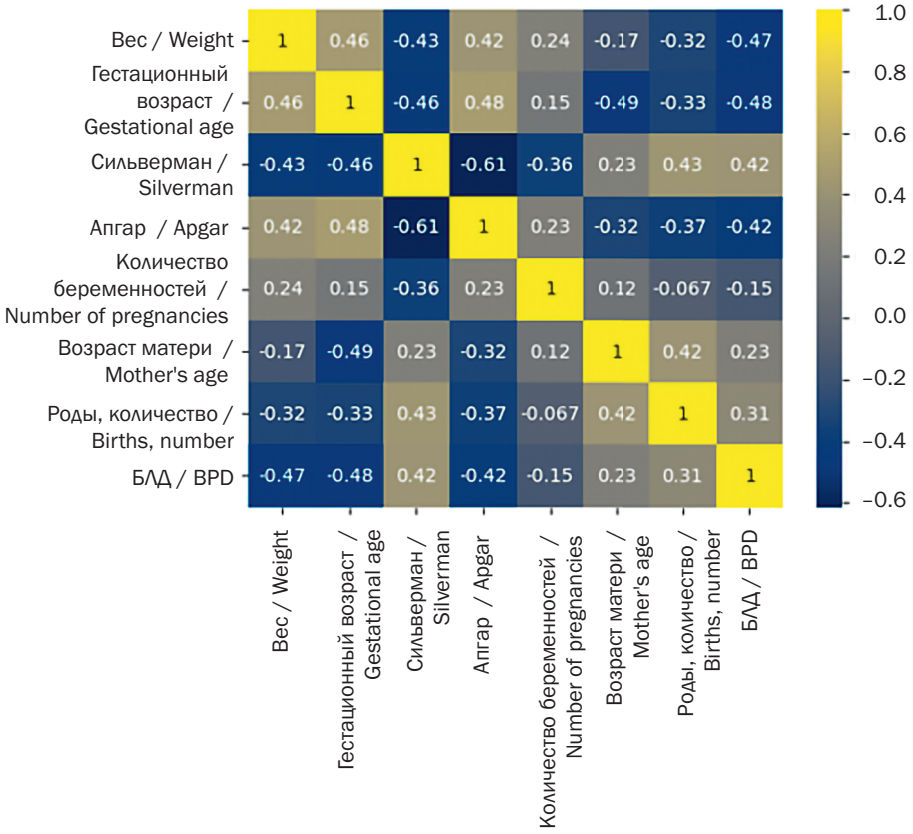


Рис. 2. Тепловая карта корреляции интранатальных факторов. БЛД — бронхолегочная дисплазия

Fig. 2. Heat map of correlation of intrapartum factors. BPD — bronchopulmonary dysplasia

4%, а потеря массы за первые 7 дней жизни не превышала 10%. Начальный объем энтерального питания для детей с ЭНМТ составил 10–20 мл/кг в сутки (трофическое питание). Оценка эффективности энтерального и парентерального питания проводилась с учетом первоначальной потери массы тела и динамики антропометрических показателей (веса, длины и окружности головы), осуществлялось ежедневное измерение массы тела.

Корреляционный анализ установил наличие слабой положительной корреляции (r=0,2; p >0,001) объема ПП в 1-й день жизни и развития БЛД.

Для подтверждения этих взаимосвязей необходимо провести детальные исследования и использовать более сложные статистические методы.

В раннем неонатальном периоде оценивали потерю массы тела, которая в транзиторный период не должна быть менее 2% от массы тела при рождении и не более 15% от массы тела при рождении [9]. В основной группе потеря массы тела >10% к 7-м суткам отмечена у 155 детей из 255 основной группы (60,8%), в группе сравнения – у 11 из 119 (9,2%) детей, p <0,001.

При эхокардиографическом исследовании гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) был диагностирован у 53 детей основной группы (20,8%), в группе сравнения – у 6 детей (5%), p <0,001. Оперативное лигирование ГЗОАП было произведено у 14 из 59 (23,7%) детей. Для объективной оценки состояния органов дыхания всем детям проводилась рентгенография органов грудной клетки в 1, 3, 28-е сутки и в ПКВ 36 недель. У 77,2% (289 из 374) из них на рентгенограмме отмечались инфильтративные изменения, без достоверных различий в сравниваемых группах (рис. 3).

На основании анализа корреляционных зависимостей можно сделать следующие выводы: потеря веса к 7-м суткам является наиболее значимым фактором, связанным с развитием БЛД (r=0,47; p <0,001), открытый артериальный проток (ОАП) имеет слабую положительную корреляцию с развитием БЛД (r=0,2; p <0,001), практически нулевая положительная корреляция указывает на отсутствие значимой связи между необходимостью хирургического вмешательства по поводу функционирующего артериального протока (ФАП) и развитием БЛД.

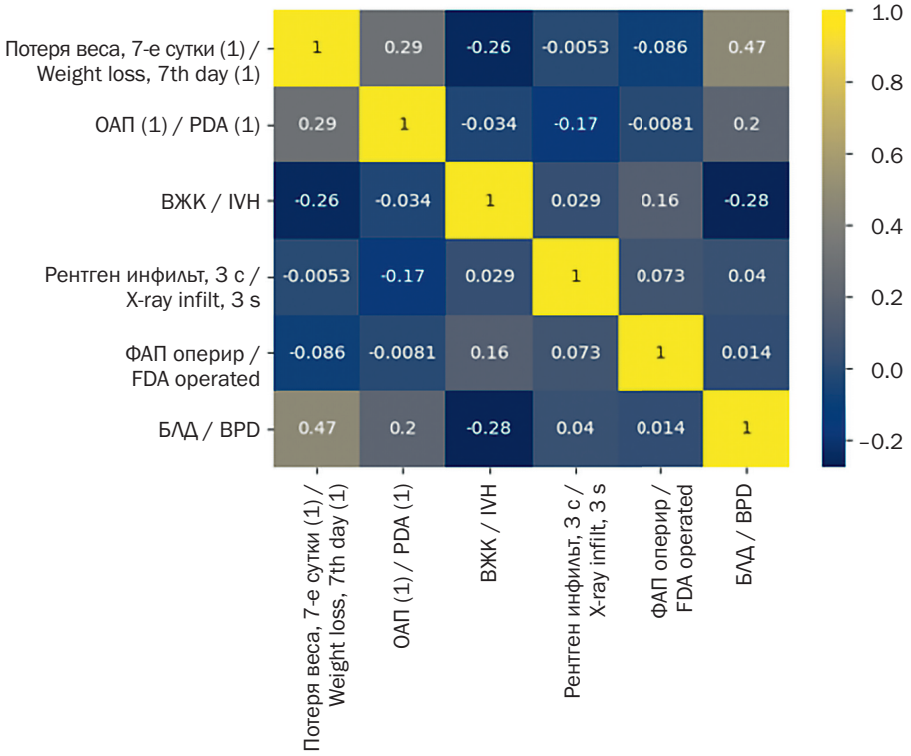


Рис. 3. Тепловая карта корреляции факторов раннего неонатального периода: БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ОАП – открытый артериальный проток; ФАП – функционирующий артериальный проток

Fig. 3. Heat map of correlation of factors of the early neonatal period: BPD – bronchopulmonary dysplasia; IVH – Intraventricular hemorrhage; PDA – patent ductus arteriosus; FAP – functional ductus arteriosus

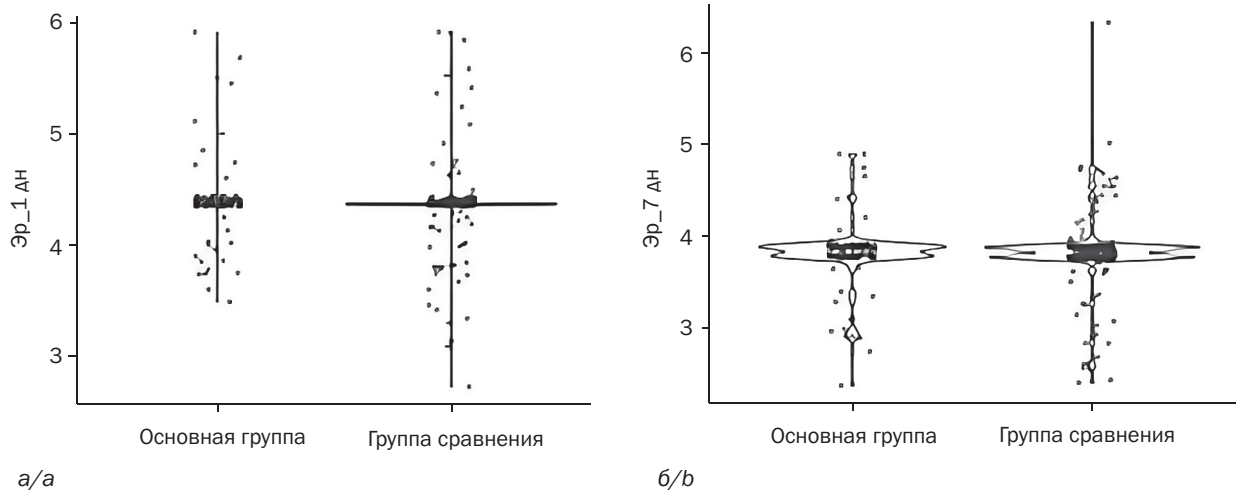
Оценку показателей периферической крови всем детям сравниваемых групп проводили на 1-й и 7-й дни жизни. Достоверных различий в количестве эритроцитов и гемоглобина в 1-й и 7-й дни жизни не было выявлено (p=0,22) (рис. 4).

При анализе корреляционных зависимостей не было обнаружено статистически значимых взаимосвязей между показателями периферической крови и вероятностью развития БЛД.

Среднее артериальное давление (САД) как важный показатель состояния гемодинамики оценивалось у всех детей в режиме постоянного мониторинга. При сравнительном анализе показателей САД на 1, 3 и 7-й дни жизни установлены достоверные различия: в первые 3 дня значения показателей САД были выше в основной группе, а к 7-му дню жизни тенденция сменилась и значения САД в основной группе стали ниже (p <0,001) (рис. 5).

Корреляционный анализ выявил очень слабую или слабую положительную связь САД в 1 и 3-й дни жизни с развитием БЛД. Была выявлена умеренная отрицательная корреляция показателя САД на 7-й день жизни и БЛД, что, вероятно, предполагает ассоциацию более высокого значения САД с низким риском развития БЛД. Эти данные могут быть использованы для дальнейшего изучения с целью раннего выявления и предупреждения развития тяжелых форм БЛД.

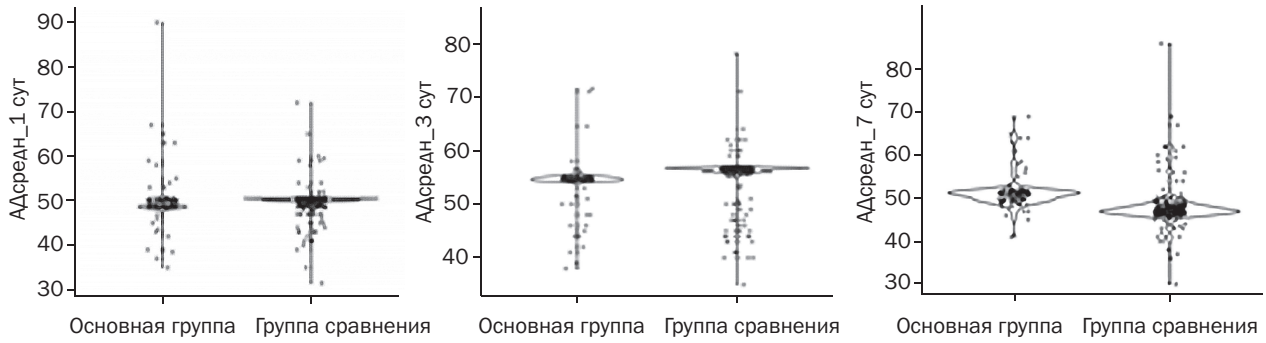
Все дети в группах наблюдения нуждались в респираторной поддержке. При анализе показателей, характеризующих респираторную поддержку, была установлена достоверная разница в параметрах вентиляции (PIP и FiO_2) в исследуемых группах (рис. 6).



а/a *б/b*

Рис. 4. Количество эритроцитов и гемоглобина в основной группе и группе сравнения в 1-й день (*а*) и 7-й день (*б*)

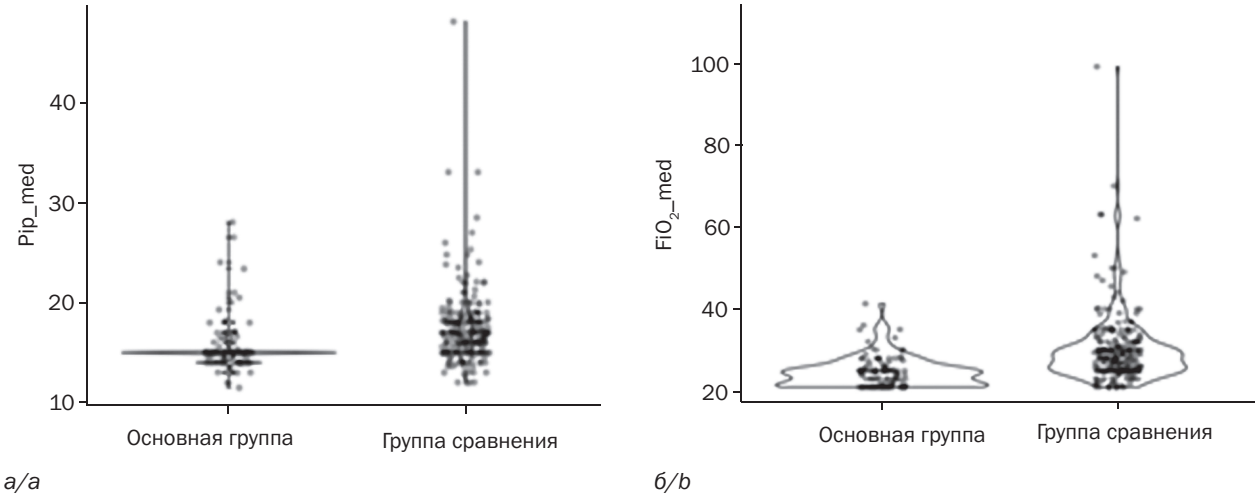
Fig. 4. The number of red blood cells and hemoglobin in the main group and the comparison group on day 1 (*a*) and day 7 (*b*)



а/a *б/b* *в/c*

Рис. 5. Среднее артериальное давление в группах наблюдения на 1-й (*а*), 3-й (*б*) и 7-й (*в*) дни жизни

Fig. 5. Mean arterial pressure in the observation groups on the 1st (*a*), 3rd (*b*) and 7th (*c*) days of life



а/a *б/b*

Рис. 6. Показатели PIP (*а*) и FiO_2_ med (*б*) в группах наблюдения

Fig. 6. PIP *(a)* and FiO_2_ med (*b*) indicators in observation groups

Таблица 3. Некоторые показатели респираторной поддержки в группах наблюдения

Table 3. Shows some indicators of respiratory support in the observation groups

Клинический показатель / Clinical indicator	Основная группа / The main group		Группа сравнения / The comparison group		Достоверность / Reliability, p
	Me	(Q1–Q3)	Me	(Q1–Q3)	
PIP, см вод.ст. / PIP, cm water art.	16,9	15,0;18,1	15	14,7;15,0	<0,001
FiO_2, %	28,3	25;32,0	24,5	21,0;25,6	<0,001
Количество дней (продолжительность) на ИВЛ, среднее / Number of days (duration) on ALV, average	5,18±2,54		1,44±2,51		<0,001

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
Note: ALV — artificial ventilation.

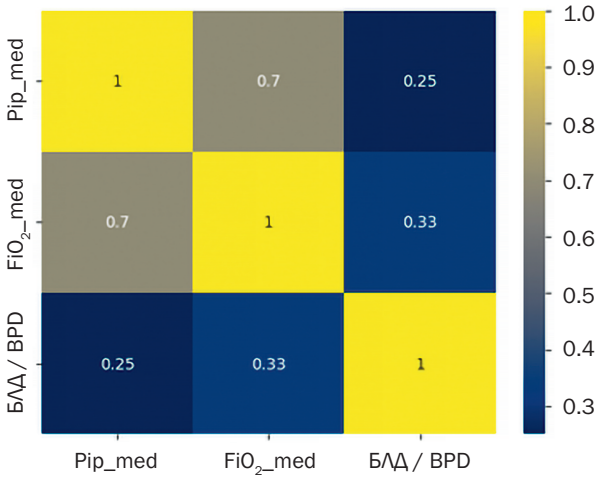


Рис. 7. Тепловая карта корреляции PIP_med и FiO_2 в группах наблюдения: БЛД — бронхолегочная дисплазия

Fig. 7. Heat map of correlation between PIP_med and FiO_2 in observation groups: BPD — bronchopulmonary dysplasia

Они были достоверно выше в основной группе, доля кислорода также достоверно выше была в группе сравнения (28,3 и 24,5% соответственно) (p <0,001) (табл. 3).

Корреляционный анализ показал, что медианные значения PIP и FiO_2 имеют положительную связь с развитием БЛД средней силы (r=0,25 и r=0,33 соответственно), что указывает на возможное влияние этих показателей на развитие БЛД у глубоко недоношенных детей (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, подводя итог изучению клинико-анамнестических характеристик, можно утверждать, что дети основной группы наблюдения (со среднетяжелой и тяжелой БЛД) имели достоверно меньший гестационный возраст (26,1±1,8 нед), более низкие антропометрические показатели

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

(вес 800 г [690;890] и рост 32 см [30;35]). Их состояние при рождении было более тяжелым: 6 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, 6 баллов по шкале Сильвермана. Возможно, все эти факторы могут иметь влияние на развитие тяжелой бронхолегочной дисплазии у ребенка в последующем. Взаимосвязи различной силы и направленности с переменной БЛД, наиболее значимыми из которых (коэффициент корреляции более 0,3) оказались следующие: отсутствие профилактического курса дексаметазона (r=0,39), более низкая масса тела при рождении (r=0,47), меньший гестационный возраст (r=0,45), высокая оценка по шкале Сильвермана (r=0,42), низкая оценка по шкале Апгар (r=0,42), а также высокие значения удельной доли FiO_2 на первой неделе жизни (r=0,33) могут быть использованы для прогнозирования развития БЛД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало возможность определить наиболее значимые клинико-анамнестические особенности формирования среднетяжелой и тяжелой БЛД у детей с ЭНМТ.

Актуальным остается вопрос поиска возможных путей снижения тяжести БЛД за счет уже выявленных прогностических критериев, а также поиска новых, что будет давать возможность проводить коррекцию лечебной тактики и, в конечном счете, способствовать уменьшению сопутствующей хронической патологии и повышению качества жизни пациентов с БЛД [10].

Появляется дополнительный ресурс для определения групп пациентов с высоким риском осложнений, сопровождающих БЛД, а также открывается перспектива прогнозирования тактики ведения пациента, что позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи, улучшит качество жизни детей с такими патологиями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonadies L., Zaramella P., Porzionato A., Perilongo G., Muraca M., Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. J Clin Med. 2020;9(5):1539. DOI: 10.3390/jcm9051539.
2. Nuytten A. et al. Postnatal Corticosteroids Policy for Very Preterm Infants and Bronchopulmonary Dysplasia. Neonatology. 2020;117(3):308–315.
3. Siffel C., Kistler K.D. et al. “Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review”. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34:1721–31. DOI: 10.1080/14767058.2019.1646240.
4. Бронхопульманарная дисплазия: клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/377_2 (дата обращения: 12.09.2024).
5. Овсянников Д.Ю., Малахов А.Б., Дегтярева Д.Н. Бронхолегочная дисплазия. М.; 2020.
6. Voynow J.A. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. Pediatr Respir Rev. 2017;24:17–18.
7. Смертность и рождаемость в Перми. 2024. Доступно по: https://gogov.ru/natural-increase/perm (дата обращения: 22.08.2024).
8. Федеральная служба государственной статистики. 2024. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/ (дата обращения: 22.08.2024).
9. Парентеральное питание новорожденных: клинические рекомендации. 2015. Доступно по: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2015/10 /klinrec_parenteral_2015.pdf (дата обращения: 10.09.2019).
10. Jeon G.W., Oh M., Chang Y.S. Definitions of bronchopulmonary dysplasia and long-term outcomes of extremely

preterm infants in Korean Neonatal Network. Sci Rep. 2021;11(1):24349. DOI: 10.1038/s41598-021-03644-7.

REFERENCES

1. Bonadies L., Zaramella P., Porzionato A., Perilongo G., Muraca M., Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. J Clin Med. 2020;9(5):1539. DOI: 10.3390/jcm9051539.
2. Nuytten A. et al. Postnatal Corticosteroids Policy for Very Preterm Infants and Bronchopulmonary Dysplasia. Neonatology. 2020;117(3):308–315.
3. Siffel C., Kistler K.D. et al. "Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review". J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34:1721–31. DOI: 10.1080/14767058.2019.1646240.
4. Bronchopulmonary dysplasia: clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/377_2 (accessed: 12.09.2024). (In Russian).
5. Ovsyannikov D.Yu., Malakhov A.B., Degtyareva D.N. Bronchopulmonary dysplasia. Moscow; 2020. (In Russian).
6. Voynow J.A. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. Pediatr Respir Rev. 2017;24:17–18.
7. Mortality and birth rate in Perm. 2024. Available at: https://gogov.ru/natural-increase/perm (accessed: 22.08.2024). (In Russian).
8. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. 2024. Available at: https://rosstat.gov.ru/ (accessed: 22.08.2024). (In Russian).
9. Parenteral nutrition of newborns: clinical guidelines. 2015. [Elektronnyy resurs]. Available at: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2015/10/klinrec_parenteral_2015.pdf. (accessed: 10.09.2024). (In Russian).
10. Jeon G.W., Oh M., Chang Y.S. Definitions of bronchopulmonary dysplasia and long-term outcomes of extremely preterm infants in Korean Neonatal Network. Sci Rep. 2021;11(1):24349. DOI: 10.1038/s41598-021-03644-7.

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

УДК [616.74-072.7-009-073.7-053.52]-303.447.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.81.28.014

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (2015–2022)

© Альфия Наильевна Халмурзина[1], Марина Леонидовна Крайнова[1, 2], Елизавета Михайловна Захарова[1], Ксения Игоревна Степанова[1], Павел Олегович Ляжьев[2]

[1] Детская клиническая больница. 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6, Российская Федерация

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Альфия Наильевна Халмурзина — к.м.н., врач функциональной диагностики. E-mail: alfiyahalmurzina@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3831-5238 SPIN: 8443-7075

Для цитирования:
Халмурзина А.Н., Крайнова М.Л., Захарова Е.М., Степанова К.И., Ляжьев П.О. Возможности и ограничения электронейромиографии в педиатрической практике: ретроспективный анализ собственных исследований (2015–2022). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):176–185. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.81.28.014

Поступила: 20.12.2024 **Одобрена: 10.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Электронейромиография (ЭНМГ) зачастую является первым методом диагностики, к которому обращается клиницист при необходимости верифицировать патологию нервно-мышечной системы. По сравнению со взрослыми пациентами в педиатрической практике ЭНМГ имеет ряд методологических и технических особенностей. ***Цель исследования***: оценить возможности, ограничения и спектр выявляемых изменений по результатам ЭНМГ у пациентов в условиях работы детского многопрофильного лечебного учреждения. ***Материалы и методы***. В исследование включены результаты ЭНМГ пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет), проходивших обследование и/или лечение на базе Ленинградского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская клиническая больница», направленных на ЭНМГ-исследование с 2015 по 2022 гг. Всего в анализ вошло 1543 исследования. ***Результаты и обсуждение.*** Значимо чаще (p <0,001) при первичном исследовании результаты ЭНМГ не выявляли признаков патологии — 65,3% (854 исследования). Частота выявления патологических изменений нарастала с увеличением возраста: от 30 случаев (26,3%) в младенчестве до 105 (45,5%) в юношеском возрасте (p <0,001). Среди верифицированных нарушений наиболее распространенными являлись мононевропатии — 168 случаев (12,85%) и полиневропатии — 127 случаев (9,7%) (p <0,001). Ограничения в объеме диагностических алгоритмов отмечались в 191 случае (12,4%), преимущественно в возрасте до 3 лет (p <0,001); из них в 29 случаях (1,9%) полученные результаты не подлежали анализу. Первично-мышечная патология чаще диагностировалась в раннем детском — 6 случаев (5,2%) и юношеском — 11 случаев (4,8%) возрасте, тогда как болезнь мотонейрона — 5 случаев (4,4%) и плексопатии — 12 случаев (10,5%) чаще верифицировались в младенчестве (p <0,001). ***Заключение.*** В настоящее время ЭНМГ остается доступным и информативным диагностическим методом. Несмотря на существующие ограничения в педиатрической практике, диагностический алгоритм большей части ЭНМГ-исследований соблюдается в полном объеме в отсутствии необходимости применения анестезии или седации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *педиатрия, электронейромиография, особенности*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.81.28.014

POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF ELECTRONEUROMYOGRAPHY IN PEDIATRIC PRACTICE: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF OWN STUDIES (2015–2022)

© Alfiya N. Khalmurzina[1], Marina L. Krainova[1, 2], Elizaveta M. Zakharova[1], Ksenia I. Stepanova[1], Pavel O. Lyazhiev[2]

[1] Children's Clinical Hospital. 6 Komsomol str., Saint Petersburg 195009 Russian Federation

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Alfiya N. Khalmurzina — Candidate of Medical Sciences, functional diagnostics doctor. E-mail: alfiyahalmurzina@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3831-5238 SPIN: 8443-7075

For citation:
Khalmurzina AN, Krainova ML, Zakharova EM, Stepanova KI, Lyazhiev PO. Possibilities and limitations of electroneuromyography in pediatric practice: retrospective analysis of own studies (2015–2022). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):176–185. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.81.28.014

Received: 20.12.2024 **Revised: 10.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Electroneuromyography (ENMG) is often the first diagnostic method that a clinician turns to if necessary to verify the pathology of the neuromuscular system. Compared with adult patients in pediatric practice, ENMG has a number of methodological and technical features. ***The purpose of the study:*** to assess the possibilities, limitations and range of detectable changes based on the results of ENMG in patients in the working conditions of a children's multidisciplinary medical institution. ***Materials and methods.*** The study includes the results of an ENMG study of pediatric patients (from 0 to 18 years old) who underwent examination and/or treatment at the Leningrad Regional State Budgetary Healthcare Institution "Children's Clinical Hospital", aimed at ENMG research from 2015 to 2022. A total of 1,543 studies were included in the analysis. ***Results and discussion.*** Significantly more often ($p < 0.001$) in the initial study, the results of ENMG did not reveal signs of pathology — 65.3% (854 studies). The frequency of detection of pathological changes increased with increasing age: from 30 cases (26.3%) in infancy to 105 (45.5%) in adolescence ($p < 0.001$). Among the verified disorders, the most common were mononeuropathy — 168 cases (12.85%) and polyneuropathy — 127 cases (9.7%) ($p < 0.001$). Limitations in the scope of diagnostic algorithms were noted in 191 cases (12.4%), mainly under the age of 3 years ($p < 0.001$); of these, in 29 cases (1.9%), the results were not subject to analysis. Primary muscle pathology was more often diagnosed in early childhood — 6 cases (5.2%) and adolescence — 11 cases (4.8%), while motor neuron disease — 5 cases (4.4%) and plexopathy — 12 cases (10.5%) were more often verified in infancy ($p < 0.001$). ***Conclusion.*** Currently, ENMG remains an accessible and informative diagnostic method. Despite the existing limitations in pediatric practice, the diagnostic algorithm of most ENMG studies is fully followed in the absence of the need for anesthesia or sedation.

KEYWORDS: *pediatrics, electroneuromyography, features*

ВВЕДЕНИЕ

Электронейромиография (ЭНМГ) в большом количестве случаев является первым методом диагностики, к которому обращается клиницист при необходимости верифицировать патологию нервно-мышечной системы. Это доступный и информативный метод, абсолютными противопоказаниями к проведению которого являются лишь нарушение целостности кожи или гнойно-некротические изменения в месте проведения обследования [1]. Кроме того, результаты ЭНМГ во многом определяют дальнейшую диагностическую тактику, в частности целесообразность применения таких специфических методов исследования, как биопсия мышечной ткани и молекулярно-генетическое тестирование [2]. Применительно к педиатрической практике данный метод характеризуется рядом методологических и технических особенностей: во-первых, ввиду меньшего размера конечностей сложнее соблюдать наличие адекватного межэлектродного расстояния; во-вторых, проведение исследования зачастую сопровождается болезненными ощущениями, вызывающими эмоциональное и двигательное беспокойство у ребенка; в-третьих, нормативные параметры характеризуются широкой вариабельностью и зависят от степени зрелости нервной системы [3]. На сегодняшний день особенности применения данного метода у детей в отечественной литературе освещены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможности, ограничения и спектр выявляемых изменений по результатам ЭНМГ у пациентов в условиях работы детского многопрофильного лечебного учреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование детей, проходивших лечение и/или обследование на базе Ленинградского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская клиническая больница» (ЛОГБУЗ «ДКБ») за период с 2015 по 2022 гг. Исследование охватывало как первичные, так и вторичные результаты ЭНМГ. Анализируемые параметры включали применяемые методики (стимуляционная/игольчатая), объем проведенных обследований и полученные результаты.

В исследование были включены пациенты от 0 до 18 лет, направленные на проведение ЭНМГ врачами амбулаторного и стационарного звеньев. Информированное добровольное согласие на проведение ЭНМГ было подписано законным представителем пациента или самим пациентом (в возрасте 15 лет и старше). Нормативные значения амплитуд, скоростей, дистальных латентностей М-ответов и сенсорных потенциалов учитывались на основании данных P.B. Kang [4].

В соответствии с классификацией детского возраста Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включенные в исследование пациенты были разделены на 6 возрастных групп: младенчество (до 1 года), раннее детство (от 1 года до 3 лет), дошкольное детство (от 3 до 7 лет), младший школьный возраст (от 7 до 11 лет), подростковый возраст (от 11 до 15 лет), юношеский возраст (от 15 до 18 лет).

ЭНМГ проводили на аппарате Нейро-МВП-4 (Нейрософт, Россия) с программным обеспечением Нейро-МВП-4 (Нейрософт, Россия). Все исследования проведены без применения анестезии или седации.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Методы обработки отсутствующих данных: исследуемые параметры в медицинской документации были представлены в полном объеме, отсутствующих данных не было. Методы статистического анализа данных: статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в анализ вошло 1543 исследования, среди них 1307 (84,7%) являлись первичными и 236 (15,3%) — повторными.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. The main characteristics of the patients included in the study

Показатель / Indicator	Категории / Categories	Возрастные группы / Age groups						p
		младенчество (0–1 год) / infancy (0–1 year), n=114	раннее детство (2–3 года) / early childhood (2–3 years), n=116	дошкольное детство (4–7 лет) / preschool childhood (4–7 years), n=247	младший школьный возраст (8–11 лет) / junior school age (8–11 years), n=246	подростковый возраст (12–15 лет) / adolescence (12–15 years), n=353	юношеский возраст (16–18 лет) / adolescence (16–18 years), n=231	
Пол, абс. / Gender, abs. (%)	женский пол / female	60 (52,6)	63 (54,3)	100 (40,5)	102 (41,5)	191 (54,1)	105 (45,5)	<0,05
	мужской пол / male	54 (47,4)	53 (45,7)	147 (59,5)	144 (58,5)	162 (45,9)	126 (54,5)	
Возраст (в месяцах) / Age (in months)	Me	2	20	68	120	168	204	<0,001
	Q1–Q3	0–7	16–28	54–82	108–132	144–180	192–204	

Всем пациентам проводилась стимуляционная ЭНМГ в соответствующем объеме согласно направительному диагнозу по стандартной методике [4]. Потребность в проведении игольчатой миографии возникала несколько чаще в группе младенчества и раннего детского возраста. Полнота реализации алгоритмов ЭНМГ зависела от возраста пациентов. Значительно чаще преждевременное прекращение исследования отмечалось в группах младенческого и раннего детского возрастов: 86 (64,7%) и 66 случаев (51,6%) соответственно, что было связано с эмоциональным и двигательным беспокойством у пациентов. По мере увеличения возраста ребенка данный показатель снижался, и в группах подросткового и юношеского возрастов все исследования проводились уже в полном объеме. Среди всех случаев выполнения ограниченного алгоритма ЭНМГ отсутствие достаточного объема данных для интерпретации результатов отмечалось редко – в 23 случаях (1,5%) и чаще встречалось в группе младенческого возраста (p <0,001). По результатам 854 проведенных ЭНМГ (65,3%) данных за патологические изменения выявлено не было. Частота выявления патологии статистически значимо нарастала с увеличением возраста пациентов: от 30 случаев (26,3%) в младенчестве до 105 (45,5%) в юношеском возрасте (p <0,001). При анализе характера выявленных изменений к наиболее часто встречающимся патологиям относились: мононевропатия – 168 случаев (12,85%) и полиневропатия – 127 случаев (9,7%). Чаще всего эти патологии выявлялись в группе младшего школьного, подросткового и юношеского возрастов (p <0,001). Первично-мышечная патология чаще диагностировалась в двух возрастных группах: в ранней детской – 6 случаев (5,2%) и юношеской – 11 случаев (4,8%), тогда как болезнь мотонейрона – 5 случаев (4,4%) и плексопатии – 12 случаев (10,5%) чаще верифицировались в младенчестве (p <0,001). В отдельную группу выделены исследования, значимо деформированные артефактами и не подлежащие интерпретации ввиду выраженного двигательного и эмоционального беспокойства у пациента. Преимущественно к этой группе были отнесены результаты пациентов младенческого возраста – 10 случаев (8,8%) (p <0,001).

Наиболее значимой в интерпретации результатов ЭНМГ является необходимость их оценки с учетом данных анамнеза и объективного осмотра, так как только в таком случае нейрофизиологическое заключение обретает клиническую ценность. С учетом полученных собственных и уже опубликованных данных, обращает на себя внимание большое количество случаев отсутствия патологических изменений. Среди обследованных детей до половины и более исследований (табл. 3) не выявляют нарушений функционирования нервно-мышечного аппарата. В некоторых случаях такие заключения

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Таблица 2. Результаты зависимости изучаемых параметров от возрастной группы

Table 2. Results of the dependence of the studied parameters on the age group

Категории / Categories	Возрастные группы / Age groups						p
	младенчество (0–1 год) / infancy (0–1 year)	раннее детство (2–3 года) / early childhood (2–3 years)	дошкольное детство (4–7 лет) / preschool childhood (4–7 years)	младший школьный возраст (8–11 лет) / junior school age (8–11 years)	подростковый возраст (12–15 лет) / adolescence (12–15 years)	юношеский возраст (16–18 лет) / adolescence (16–18 years)	
В результатах учитывались данные первичных и повторных исследований, абс. (%) / The results took into account data from primary and repeated studies, abs. (%), n=1543							
Игольчатая ЭМГ применялась / Needle EMG was used	34 (25,6)	34 (26,6)	33 (12,0)	54 (19,6)	82 (19,0)	70 (23,3)	0,002
Игольчатая ЭМГ не применялась / Needle EMG was not used	99 (74,4)	94 (73,4)	241 (88,0)	222 (80,4)	350 (81,0)	230 (76,7)	
Диагностический алгоритм реализован в полном объеме / The diagnostic algorithm is fully implemented	47 (35,3)	62 (48,4)	242 (88,3)	269 (97,5)	432 (100,0)	300 (100,0)	<0,001
Диагностический алгоритм ограничен / Diagnostic algorithm is limited	86 (64,7)	66 (51,6)	32 (11,7)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
В результатах учитывались данные только первичных исследований, абс. (%) / The results took into account only data from primary studies, abs. (%), n=1307							
Данных за наличие нервно-мышечной патологии нет / There is no evidence for the presence of neuromuscular pathology	74 (64,9)	92 (79,3)	188 (76,1)	164 (66,7)	210 (59,5)	126 (54,5)	<0,001
Патология нервно-мышечной системы выявлена / Neuromuscular system pathology identified	30 (26,3)	20 (17,2)	51 (20,6)	81 (32,9)	143 (40,5)	105 (45,5)	
Результаты не были интерпретированы / The results were not interpreted	10 (8,8)	4 (3,4)	8 (3,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Перечень выявленной нервно-мышечной патологии, абс. (%) / List of identified neuromuscular pathologies, abs. (%), n=1307							
Мононевропатия / mononeuropathy	8 (7,0)	4 (3,4)	21 (8,5)	33 (13,4)	66 (18,7)	36 (15,6)	<0,001
Полиневропатия / polyneuropathy	3 (2,6)	4 (3,4)	15 (6,1)	28 (11,4)	47 (13,3)	30 (13,0)	

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Категории / Categories	Возрастные группы / Age groups						p
	младенчество (0–1 год) / infancy (0–1 year)	раннее детство (2–3 года) / early childhood (2–3 years)	дошкольное детство (4–7 лет) / preschool childhood (4–7 years)	младший школьный возраст (8–11 лет) / junior school age (8–11 years)	подростковый возраст (12–15 лет) / adolescence (12–15 years)	юношеский возраст (16–18 лет) / adolescence (16–18 years)	
Миопатии / Myopathies	1 (0,9)	6 (5,2)	8 (3,2)	7 (2,8)	6 (1,7)	11 (4,8)	<0,001
Радикулопатия / Radiculopathy	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (0,8)	9 (3,7)	8 (2,3)	18 (7,8)	
Плексопатия / Plexopathy	12 (10,5)	4 (3,4)	2 (0,8)	3 (1,2)	9 (2,5)	3 (1,3)	
Мотонейрональное заболевание / Motor neuronal disease	5 (4,4)	1 (0,9)	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,1)	2 (0,9)	
Синаптические поражения / Synaptic lesions	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,8)	5 (2,2)	

играют значимую роль, так как позволяют основательно ограничить последующий диагностический поиск [5, 6, 10]. Однако зачастую ЭНМГ используется, скорее, как метод исключения предполагаемого диагноза в отсутствии характерных клинических проявлений, тогда как большей информативностью данный метод обладает в случаях подтверждения и объективизации выявленных в ходе тщательного неврологического осмотра симптомов. Ярким примером этого служат результаты исследования J.C. McHugh и соавт. (2022), которые пришли к выводу, что вероятность выявления патологических изменений напрямую зависит от степени специфичности запроса. Так, чем точнее направляющий на исследование врач определяет локализацию поражения периферического нейромоторного аппарата, тем выше шанс на выявление патологии. И напротив, неспецифический характер запросов (например, слабость или расстройства чувствительности без указания локализации и степени выраженности), а также случаи, в которых болевой синдром является основным, в три раза увеличивают шанс на получение условно «нормальных» результатов ЭНМГ [9]. Немалая часть симптомов, послуживших поводом для направления, и вовсе может быть не связана с патологией нервной системы, что было продемонстрировано в работе K.M. Joyal и соавт. (2022), приводящих в качестве таких примеров соматизированные или функциональные расстройства, а также миофасциальную боль и тендиниты [8]. Однако необходимо помнить о том, что даже объективно существующее заболевание с наличием выраженных симптомов может не всегда коррелировать с патологическими изменениями электрографических параметров, по этой причине информативность ЭНМГ-исследования может уступать результатам неврологического осмотра. Например, в ряде случаев, на ранних стадиях острой воспалительной полиневропатии, при наличии достаточно выраженных клинических проявлений, параметры показателей проведения по периферическим нервам будут находиться в пределах нормы, а электрографические изменения могут быть зарегистрированы лишь при исследовании поздних ответов (F-волн и H-рефлекса) [11]. Другим примером может служить полиневропатия тонких волокон, клиническая картина которой включает: невропатическую боль, вегетативную дисфункцию, потерю болевой или температурной чувствительности, аллодинию или гипералгезию. При этом интактность толстых миелинизированных волокон и, как следствие, сохранность мышечной силы, сухожильных рефлексов и нормальных данных ЭНМГ не исключают диагноза и требуют дообследования с помощью других методов (кожная биопсия, количественное сенсорное тестирование) [12].

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

В целом в детской популяции наиболее распространенными изменениями являются моно- и полиневропатии, о чем свидетельствуют результаты уже проведенных работ (табл. 3). Однако в силу гетерогенности возрастного состава выборки необходимо учитывать ряд особенностей. Так, нарушения функционирования нейромоторного аппарата в группе детей до 3 лет чаще носят диффузный характер (например, миопатии или мотонейрональные заболевания), тогда как у пациентов старше 3 лет патологические процессы приобретают более локализованный характер (например, мононевропатии) [4].

Немаловажный аспект, кардинально отличающий проведение ЭНМГ у детей от взрослых, — эмоциональное и двигательное беспокойство, что в ряде случаев значимо затрудняет, а иногда и вовсе делает невозможным выполнение исследования. В этой связи привлекательной кажется возможность проведения ЭНМГ с использованием общей анестезии. На эту тему существует два противоположных мнения. Одни авторы отдают предпочтение применению анестезии, проводя практически половину всех ЭНМГ-исследований в сопровождении таких препаратов, как кетамин, мидазолам, фентанил, пропофол [13], в то же время другие сообщают об отсутствии такой необходимости [14] или редкой ее потребности [6]. В первую очередь, необходимо учитывать сложности, ассоциированные с применением кратковременной, но все же

Таблица 3. Исследования, посвященные особенностям применения ЭНМГ в педиатрической практике

Table 3. Studies on the specifics of the use of ENMG in pediatric practice

Авторы, год публикации / Authors, year of publication	**Страна / Country**	**Годы / Years**	**Количество ЭНМГ-исследований, включенных в анализ / Number of ENMG studies included in the analysis**	**Отсутствие данных за патологические изменения / Lack of data on pathological changes**	**Наиболее часто выявляемая патология / Most frequently detected pathology**
Hellmann M. et al. (2005) [5]	Германия / Germany	1993–2004	498	51%	Мононевропатии (15%), полиневропатии (15%) / Mononeuropathies (15%), polyneuropathy (15%)
Karakis I. et al. (2014) [6]	Соединенные Штаты Америки / United States of America	2001–2011	2100	57%	Полиневропатии и мононевропатии (совокупный диапазон, 40–74% в год) / Polyneuropathy and mononeuropathy (cumulative range, 40–74% per year)
Orhan E.K. et al. (2018) [7]	Турция / Turkiye	2004–2013	5563	55%	Плексопатия (29%) в группе от 0 до 5 лет, миопатия (9%) в группе 6–10 лет, полиневропатия (11%) в группе 11–15 лет / Plexopathy (29%) in the group from 0 to 5 years, myopathy (9%) in the group 6–10 years, polyneuropathy (11%) in the group 11–15 years
Joyal K.M. et al. (2022) [8]	Канада / Canada	2014–2019	725	56%	Мононевропатии (18%), полиневропатии (12%) / Mononeuropathy (18%), polyneuropathy (12%)
McHugh J.C. (2022) [9]	Ирландия / Ireland	2013–2020	702	58%	Мононевропатии (20%), полиневропатии (9%) / Mononeuropathies (20%), polyneuropathy (9%)

общей анестезии, среди которых: лекарственная нагрузка, риск побочных явлений, необходимость привлечения дополнительного медицинского персонала. Необходимо также понимать, что отсутствие контакта с пациентом затрудняет фиксацию потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), при этом интерпретация параметров ПДЕ лежит в основе диагностики первично-мышечной и мотонейрональной патологии. В связи с этим особый интерес представляет информация, которой поделились в своем консенсусе по особенностям ЭНМГ в педиатрической практике специалисты американской ассоциации нервно-мышечной патологии и электродиагностической медицины (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine). Согласно их данным, большая часть применяемых для кратковременной анестезии средств не нарушает проводимость по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, а проблема отсутствия произвольной двигательной активности, необходимой для регистрации ПДЕ, решается путем использования комбинаций лекарственных препаратов. Например, сочетание кетамина и мидазолама или закиси азота и мидазолама позволяет сохранять прерывистую спонтанную или рефлекторную двигательную активность, допуская фиксацию ПДЕ и дальнейший анализ их характеристик [10]. Однако однозначно ответить на вопрос, каким образом и в какой степени вышеперечисленные препараты влияют на ЭНМГ-параметры, затруднительно. Доступные к настоящему времени данные касаются влияния лекарственных препаратов на параметры ЭНМГ при проведении интраоперационного нейромониторинга. Например, описано влияние деполяризующих (связывающихся с ацетилхолиновыми рецепторами и вызывающих стойкую деполяризацию) и недеполяризующих (являющихся конкурентными антагонистами никотиновых рецепторов, блокирующих действие ацетилхолина) миорелаксантов, способных значимо снижать амплитуду моторного ответа, вплоть до полного его отсутствия [4].

Другой проблемой является тот факт, что при стационарном лечении в течение одной госпитализации ребенку, помимо ЭНМГ, может потребоваться выполнение и других диагностических процедур, подразумевающих применение анестезии. Оптимальным решением в этом случае может быть вариант сочетанного проведения диагностических манипуляций, описанный в работе M. Joyal и соавт. (2022), где период общей анестезии позволял последовательно выполнить магнитно-резонансную томографию и ЭНМГ [8].

На фоне ограничений применения общей анестезии, использование методов местного обезболивания кажется наиболее приемлемым решением. Например, средство для местной анестезии — крем, в состав которого входит 2,5% лидокаин и 2,5% прилокаин, было исследовано в детской популяции и продемонстрировало удовлетворительные результаты при различных медицинских манипуляциях [15–17]. Однако применительно к ЭНМГ необходимо отметить существенные ограничения этого способа. Во-первых, время ожидания начала анестезирующего эффекта от момента аппликации может достигать 60 минут [17], что подразумевает проведение предварительной подготовки к исследованию. Во-вторых, сложно предугадать точную локализацию и количество мышц, исследования которых потребует диагностический алгоритм [4].

Все же бóльшая часть ЭНМГ-исследований проводится без средств анестезии и седации [7] с сохранением достаточного уровня диагностической ценности, а по данным исследования N.M. Alshaikh и соавт. (2017) интенсивность болевых ощущений при проведении ЭНМГ сопоставима с ощущениями при выполнении венепункции [18]. Для минимизации болевых ощущений в случае необходимости применения игольчатой ЭМГ специалисты американской ассоциации нервно-мышечной патологии и электродиагностической медицины рекомендуют также использовать концентрические электроды диаметром 0,33 мм, длиной до 1 дюйма (2,54 см) и максимально сократить число исследуемых мышц, выбирая наиболее диагностически значимые и репрезентативные группы на основании клинико-анамнестических данных и предполагаемого диагноза [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент ЭНМГ остается доступным и востребованным методом в повседневной клинической практике. Однако информативность исследования зависит не только от врача, выполняющего исследование, но и во многом от клинициста, направляющего пациента. Несмотря на существующие методологические и технические особенности в педиатрической практике, большая часть исследований реализуется в объеме, достаточном для верификации нарушений периферической нервно-мышечной системы в отсутствии необходимости применения анестезии и седации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Павлов Э.В. Электронейромиография: алгоритмы и рекомендации при полинейропатиях. М.: Горячая линия — Телеком; 2021.
2. Pitt M. Paediatric electromyography in the modern world: a personal view. Developmental Medicine & Child Neurology. 2011;53(2):120–124. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03831.x.
3. Никитин С.С. «Детская» электромиография: мифы и реальность. Неврология сегодня. 2017;2(02):2.
4. McMillan C.H., Kang P.B. Pediatric Electromyography; Switzerland, Cham: Springer.
5. Hellmann M. von Kleist-Retzow J.C., Haupt W.F. et al. Diagnostic value of electromyography in children and adolescents. Journal of Clinical Neurophysiology. 2005;22(1):43–48. DOI: 10.1097/01.wnp.0000151146.91147.a1.
6. Karakis I., Liew W., Darras B.T. et al. Referral and diagnostic trends in pediatric electromyography in the molecular era. Muscle & Nerve. 2014;50(2):244–249. DOI: 10.1002/mus.24152.
7. Orhan E.K., Kiraç L.B, DİKmen P.Y. et al. Electromyography in Pediatric Population. Archives of Neuropsychiatry. 2018;55(1):36–39. DOI: 10.5152/npa.17023.
8. Joyal K.M., MacGregor J.V., Hayawi L.M. et al. Not so Shocking: Electromyography in Pediatrics Remains Feasible and Diagnostically Useful. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2022;49(5):696–702. DOI: 10.1017/cjn.2021.196.
9. McHugh J.C., O'Flaherty E., Daly N. Does specificity of electrodiagnostic test referrals predict test outcome in children? Muscle & Nerve. 2022;65(5):513–520. DOI: 10.1002/mus.27515.
10. Kang P.B., McMillan H.J., Kuntz N.L. et al. Utility and practice of electrodiagnostic testing in the pediatric population: an AANEM consensus statement. Muscle & Nerve. 2020;61(2):143–155. DOI: 10.1002/mus.26752.
11. Синкин М.В., ред. Клиническая нейрофизиология в практических задачах. Учебно-методическое пособие. Атмосфера; 2023.
12. Копишинская С.В., Лаурия Д., Густов А.В., Радюк М.А. Полиневропатия тонких волокон. Клиническая медицина. 2015;93(1):18–22.
13. Ryan C.S., Conlee E.M., Sharma R. et al. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. Muscle & Nerve, 2019;60(2):155–160. DOI: 10.1002/mus.26499.
14. Hafner P. Phadke R., Manzur A. et al. Electromyography and muscle biopsy in paediatric neuromuscular disorders — Evaluation of current practice and literature review. Neuromuscular Disorders. 2019;29(1):14–20. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.10.003.
15. Biran V., Gourrier E., Cimerman P. et al. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. Pediatrics. 2011;128(1):63–70. DOI: 10.1542/peds.2010-1287.
16. Abuelkheir M., Alsourani D., Al-Eyadhy A. et al. EMLA(R) cream: a pain-relieving strategy for childhood vaccination. Journal of International Medical Research. 2014;42(2):329–336. DOI: 10.1177/0300060513509473.
17. Lullmann B., Leonhardt J., Metzelder M. et al. Pain reduction in children during port-a-cath catheter puncture using local anaesthesia with EMLA. European Journal of Pediatrics. 2010;169(12):1465–9. DOI: 10.1007/s00431-010-1244-1.
18. Alshaikh N.M., Martinez J.P., Pitt M.C. Perception of pain during electromyography in children: A prospective study. Muscle & Nerve. 2016;54(3):422–6. DOI: 10.1002/mus.25069.

REFERENCES

1. Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A., Pavlov E.V. Electroneuromyography: algorithms and recommendations for polyneuropathies. Moscow: Goryachaya liniya — Telekom; 2021. (In Russian).

2. Pitt M. Paediatric electromyography in the modern world: a personal view. Developmental Medicine & Child Neurology. 2011;53(2):120–124. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03831.x.
3. Nikitin S.S. "Children's" electromyography: myths and reality. Nevrologiya segodnya. 2017;2(02):2. (In Russian).
4. McMillan C.H., Kang P.B. Pediatric Electromyography; Switzerland, Cham: Springer.
5. Hellmann M. von Kleist-Retzow J.C., Haupt W.F. et al. Diagnostic value of electromyography in children and adolescents. Journal of Clinical Neurophysiology. 2005;22(1):43–48. DOI: 10.1097/01.wnp.0000151146.91147.a1.
6. Karakis I., Liew W., Darras B.T. et al. Referral and diagnostic trends in pediatric electromyography in the molecular era. Muscle & Nerve. 2014;50(2):244–249. DOI: 10.1002/mus.24152.
7. Orhan E.K., Kiraç L.B, DİKmen P.Y. et al. Electromyography in Pediatric Population. Archives of Neuropsychiatry. 2018;55(1):36–39. DOI: 10.5152/npa.17023.
8. Joyal K.M., MacGregor J.V., Hayawi L.M. et al. Not so Shocking: Electromyography in Pediatrics Remains Feasible and Diagnostically Useful. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2022;49(5):696–702. DOI: 10.1017/cjn.2021.196.
9. McHugh J.C., O'Flaherty E., Daly N. Does specificity of electrodiagnostic test referrals predict test outcome in children? Muscle & Nerve. 2022;65(5):513–520. DOI: 10.1002/mus.27515.
10. Kang P.B., McMillan H.J., Kuntz N.L. et al. Utility and practice of electrodiagnostic testing in the pediatric population: an AANEM consensus statement. Muscle & Nerve. 2020;61(2):143–155. DOI: 10.1002/mus.26752.
11. Sinkin M.V., red. Clinical neurophysiology in practical problems. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Atmosfera; 2023. (In Russian).
12. Kopishinskaya S.V., Lauriya D., Gustov A.V., Radyuk M.A. Polyneuropathy of thin fibers. Klinicheskaya meditsin. 2015;93(1):18–22. (In Russian).
13. Ryan C.S., Conlee E.M., Sharma R. et al. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. Muscle & Nerve, 2019;60(2):155–160. DOI: 10.1002/mus.26499.
14. Hafner P. Phadke R., Manzur A. et al. Electromyography and muscle biopsy in paediatric neuromuscular disorders — Evaluation of current practice and literature review. Neuromuscular Disorders. 2019;29(1):14–20. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.10.003.
15. Biran V., Gourrier E., Cimerman P. et al. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. Pediatrics. 2011;128(1):63–70. DOI: 10.1542/peds.2010-1287.
16. Abuelkheir M., Alsourani D., Al-Eyadhy A. et al. EMLA(R) cream: a pain-relieving strategy for childhood vaccination. Journal of International Medical Research. 2014;42(2):329–336. DOI: 10.1177/0300060513509473.
17. Lullmann B., Leonhardt J., Metzelder M. et al. Pain reduction in children during port-a-cath catheter puncture using local anaesthesia with EMLA. European Journal of Pediatrics. 2010;169(12):1465–9. DOI: 10.1007/s00431-010-1244-1.
18. Alshaikh N.M., Martinez J.P., Pitt M.C. Perception of pain during electromyography in children: A prospective study. Muscle & Nerve. 2016;54(3):422–6. DOI: 10.1002/mus.25069.

УДК [616-053.3+613.952+615.456+612.392]-303.447.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.32.79.015

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ КАЛЬКУЛЯТОР ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Федор Петрович Романюк, Ирина Михайловна Шатилло,
Денис Максимович Конюхов

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Контактная информация
Денис Максимович Конюхов — неонатолог, анестезиолог-реаниматолог. E-mail: konuchovdenis@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-6457-1125

Для цитирования:
Романюк Ф.П., Шатилло И.М., Конюхов Д.М. Автоматизированный калькулятор парентерального питания новорожденных: разработка и оценка эффективности в клинической практике. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):186–192. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.32.79.015

Поступила: 22.12.2024 **Одобрена: 14.01.2025** **Принята к печати: 09.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Планирование и расчет адекватной нутритивной поддержки для удовлетворения метаболических потребностей новорожденных с различным сроком гестации является важной повседневной задачей в практике врача-реаниматолога в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных (ОРИТН). Это занимает много времени, требует от врача практических знаний, умений, навыков и сопряжено с риском возникновения потенциально фатальных ошибок. ***Цели.*** Оптимизировать методологию расчета парентерального питания в практике врача-реаниматолога с использованием калькулятора парентерального питания (КПП) у новорожденных с различным сроком гестации. ***Материалы и методы.*** Проанализированы данные мировой литературы по использованию и внедрению КПП в разных клиниках мира. С учетом результатов зарубежной литературы и российских рекомендаций по парентеральному питанию новорожденных, был разработан собственный прототип КПП. Созданный автоматизированный калькулятор тестировался в двух группах врачей-реаниматологов в ОРИТН с разным опытом работы. ***Результаты и обсуждение.*** Разработанный нами КПП успешно прошел испытания в клинической практике ОРИТН и показал высокую удовлетворенность врачей при его использовании. В группе врачей с опытом работы более 4 лет среднее время, затраченное на решение одного стандартного клинического сценария (СКС) при использовании КПП, составляло 2 мин 4 с против 4 мин 31 с без использования КПП. Для группы врачей с опытом работы менее 4 лет различия были еще более выраженными: СКС — 2 мин 5 с против 6 мин 10 с. ***Заключение.*** Внедрение КПП открывает перспективы для оптимизации расчетов ПП, что ведет к экономии времени врачей и повышению точности результатов. В дальнейших исследованиях целесообразно проанализировать влияние КПП на уменьшение количества клинических ошибок и изучить возможность его интеграции в электронные медицинские записи для стандартизации и улучшения практики неонатальной помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *неонатология, калькулятор, автоматизация, безопасность пациентов, интенсивная терапия новорожденных, инфузионная терапия*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.32.79.015

AUTOMATED CALCULATOR FOR PARENTERAL NUTRITION IN NEWBORNS: DEVELOPMENT AND EVALUATION OF EFFECTIVENESS IN CLINICAL PRACTICE

© Fedor P. Romanyuk, Irina M. Shatillo,
Denis M. Koniukhov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information
Denis M. Koniukhov — neonatologist , anesthesiologist-intensivist. E-mail: konuchovdenis@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-6457-1125

For citation:
Romanyuk FP, Shatillo IM, Koniukhov DM. Automated calculator for parenteral nutrition in newborns: development and evaluation of effectiveness in clinical practice. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):186–192. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.32.79.015

Received: 22.12.2024 **Revised: 14.01.2025** **Accepted: 09.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Planning and calculating adequate nutritional support to meet the metabolic needs of newborns with varying gestational ages is an essential daily task for a resuscitator in the neonatal intensive care unit. This process is time-consuming, requiring the physician's practical knowledge, skills, and expertise, and is associated with the risk of potentially fatal errors. ***Purposes***. To optimize the methodology for calculating parenteral nutrition in the practice of resuscitators using a parenteral nutrition calculator (PNC) for newborns with different gestational ages. ***Materials and methods.*** Data from global literature on the use and implementation of PNC in various clinics worldwide were analyzed. Based on the results from international literature and Russian recommendations on neonatal parenteral nutrition, a proprietary PNC prototype was developed. The automated calculator was tested in two groups of resuscitators in the neonatal intensive care unit (NICU) with varying levels of experience. ***Results and discussion***. The developed PNC successfully underwent clinical trials in the NICU and demonstrated high levels of physician satisfaction with its use. In the group of physicians with over 4 years of experience, the average time spent completing one clinical case scenario (CCS) using the PNC was 2 minutes 4 seconds, compared to 4 minutes 31 seconds without the PNC. In the group of physicians with less than 4 years of experience, the differences were even more pronounced: 2 minutes 5 seconds with the PNC, compared to 6 minutes 10 seconds without it. ***Conclusions.*** The developed PNC demonstrates a real opportunity to optimize PN calculations, reduce the time burden on physicians, and minimize errors. Future studies should analyze the impact of the PNC on reducing clinical errors and explore the possibility of integrating it into electronic medical records to further standardize and improve neonatal care practices.

KEYWORDS: *neonatology, calculator, automation, patient safety, neonatal intensive care, infusion therapy*

ВВЕДЕНИЕ

Повышение безопасности пациентов является главным приоритетом систем здравоохранения во всем мире. Отчеты из разных частей мира показывают, что врачебные ошибки по-прежнему ставят под угрозу безопасность и здоровье пациентов в стационарах [1–4]. Новорожденные в отделениях интенсивной терапии особенно уязвимы для врачебных ошибок из-за их общей незрелости, низкой массы тела, которая быстро изменяется со временем, необходимости трудоемких, подверженных ошибкам, расчетов доз или разведений, тяжести их заболевания и особенностей используемых лекарств [3, 5].

Согласно недавнему систематическому обзору, частота врачебных ошибок варьирует от 5,5 до 77,9 на 100 назначений лекарственных препаратов [4]. Наиболее распространенными были случаи неправильного дозирования препаратов. На действия, связанные с неправильными решениями врачей, приходится 47,2% всех зафиксированных инцидентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [5]. При этом случаи, приводящие к негативным последствиям для здоровья пациентов, встречаются в ОРИТН в восемь раз чаще, чем в отделениях реанимации и интенсивной терапии для взрослых [6].

В практике неонатальной реанимации важным элементом работы является планирование и расчет адекватной нутритивной поддержки для обеспечения метаболических потребностей больных или недоношенных новорожденных. Это отнимает много времени, требует от врача практических знаний и опыта. Все это сопряжено с риском возникновения потенциально фатальных ошибок. Ежедневно время для расчета питания на одного пациента составляет примерно 10 мин, что в сумме достигает более 1 часа для ОРИТН на восемь коек. До 50% всех назначений растворов для парентерального питания (ПП) содержат ошибки в расчетах или упущения, требующие перерасчета или даже повторного смешивания раствора для питания. Это материально затратно и требует дополнительного времени врачей и медсестер. При этом не всегда эти ошибки выявляются вовремя. По данным Institute for Safe Medication Practices (ISMP) от октября 2006 года, в медицинском центре Саммерлин в результате ошибки при назначении парентерального питания новорожденный получил летальную дозу цинка. В 2010 году в больнице Адвокейт Лютеран погиб недоношенный новорожденный (грудное вскармливание (ГВ) 24 недели, массой 680 г) из-за ошибки при назначении ПП, в результате чего он получил дозу натрия, в 60 раз превышающую необходимую.

В мире существуют компьютерные программы, поддерживающие расчет планов парентерального питания. Большинство из них предназначены для взрослых или детей старшего возраста (например, [7, 8]) без учета специфических потребностей новорожденных (потребность в большом объеме жидкости, калораже, относительно более высокой потребности в белке и микронутриентах). Имеется несколько педиатрических программ для планирования парентерального питания, охватывающих также группу новорожденных и недоношенных детей [9, 10]. Эти программы сокращают объем рутинной работы и приближают питание детей к оптимальному. Большинство систем адаптированы к потребностям конкретного ОРИТН, и их переносимость в другие отделения сильно ограничена из-за различий в клиническом подходе (политика объемов жидкости, скорости расширения, включения или исключения дополнительных питательных веществ, точность расчетов, доступность различных растворов и марок, и т. д.).

Акцентируя внимание на этой широко известной проблемной области — назначении парентерального питания, — мы провели анализ данных из зарубежной и отечественной литературы и сопоставили их с результатами, полученными в ходе нашей работы по оптимизации ПП.

ЦЕЛИ

Разработка и внедрение усовершенствованной методологии расчета парентерального питания с использованием КПП, что позволит улучшить клинические исходы у новорожденных, оптимизировать работу врачей-реаниматологов и повысить качество медицинской помощи в неонатологии. Это особенно актуально в условиях современных отделений реанимации, где точность и оперативность принятия решений играют ключевую роль в спасении жизни и здоровья новорожденных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проанализирован опыт использования калькуляторов парентерального питания (КПП) коллег из стран США, Австрии, Израиля, Польши и Великобритании за период с 1989 по 2020 годы.

Christoph U. Lehmann и соавт. из Университета Джонса Хопкинса в статье «Preventing Provider Errors: Online Total Parenteral Nutrition Calculator» [11] докладывают о том, что Медицинский центр Джонса Хопкинса смог перейти от бумажного оформления заказов на ПП для новорожденных к электронной программе оформления заказов в течение трех недель, используя собственные ресурсы [10]. Что еще более важно, им удалось сократить среднее количество ошибок с 10,8 на 100 бумажных заказов ПП до 1,2 (снижение на 89%) за счет использования этого электронного формата. Наибольшее сокращение они обнаружили в следующих категориях: неточности в расчетах, осмоляльность вне допустимого диапазона и проблемы, связанные с недостаточным пониманием принципов назначения ПП.

В другом исследовании Gnigler и соавт. [12] показали, что после внедрения компьютерной программы для заказов ПП у новорожденных обеспечение белком и липидами в первые 5 дней жизни было у них выше, а продолжительность ПП была короче.

Своим опытом разработки калькулятора ПП для новорожденных поделились K. Huston с соавт. из Аризонского исследовательского института [13]. Они разработали калькулятор ПП для Детского госпиталя Ранделла и провели ретроспективное сравнение результатов внедрения этой системы, акцентировав внимание на скорости достижения необходимых объемов по основным нутриентам и электролитам. Среднее потребление белка составляло 97–99% целевого показателя для новорожденных крайне (≤1000 г) и очень (1001–1500 г) низкой массы при рождении в группе с использованием калькулятора по сравнению с 87% целевого показателя для группы ручных расчетов. При этом в группе, где расчеты выполнялись вручную, у 7,6 на 100 заказов значения превышали рекомендуемые нормы потребления аминокислот, а у 11,5 на 100 заказов показатели оказались ниже установленных рекомендаций. Использование калькулятора увеличило уровень потребления кальция у младенцев с массой при рождении ≤1000 г (46,6±6,1 против 39,5±8,0 мг/кг в сутки, p <0,001) и >1500 г (50,6±7,4 против 39,9±8,3 мг/кг с сутки, p <0,001). Среднее количество ошибок сократились с 4,6 на 100 до 0,1 на 100.

W. Horn и соавт. разработали VIE-PNN (Vienna expert system for calculating parenteral nutrition of neonates, Венская экспертная система для парентерального питания новорожденных) [14], чтобы сократить ежедневную рутинную работу и уменьшить количество ошибок при расчете. На момент написания их статьи уже более 3 лет все планы парентерального питания у них рассчитывались с помощью VIE-PNN. Оценивая производительность системы и удовлетворенность пользователей, они ретроспективно проанализировали более 5000 назначений питания, хранящихся в базе данных VIE-PNN. При использовании VIE-PNN назначения рассчитывались в среднем за 2,4 минуты по сравнению с 7,1 минуты при применении карманного калькулятора. Ошибки в назначениях питания были обнаружены в 22% против 56%.

Недавнее исследование Papandreou и соавт. [15] также продемонстрировало, что введение программы КПП увеличило потребление белка и липидов, а также калоража на 8-й и 15-й день жизни. Авторы обнаружили аналогичные результаты в отношении обеспечения питательными веществами, с дополнительными преимуществами в линейном росте, уменьшении потери и более быстром восстановлении первоначальной массы. Чтобы оценить рабочий процесс при использовании КПП, авторы провели опрос, результаты которого показали, что большинство врачей считают программу полезным и удобным инструментом, который помогает в расчетах. Было отмечено заметное сокращение времени, необходимого для оформления рецепта (с 7,1 до 1,1 мин/рецепт).

Для оценки эффективности применения автоматизированных расчетных систем нами был разработан собственный прототип КПП. Информация для разработки базировалась на стандартах энтерального питания и инфузионной терапии у новорожденных [16], а также данных по составу питательных смесей от основных производителей, разрешенных для применения на территории РФ. Прототип был создан с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Разработка включала в себя следующие этапы.

1. Определение функциональных требований. Были определены ключевые функции КПП, какие дозировочные расчеты он должен выполнить и какие вещества при этом будут использоваться.

2. Проектирование интерфейса. Создан интерфейс, обеспечивающий удобство использования и интуитивное понимание врачами неонатальной реанимации (рис. 1).

3. Разработка алгоритмов расчета. Формулы для расчетов были разработаны и оптимизированы для использования в программе Microsoft Excel. Такие величины, как УМТ, объем, количество белка и ккал в ЭП, УН, объем ИТ, скорость инфузии, а также требуемое

Вес при рождении/Birth weight	2500	г(g)
Вес сейчас/Weight now	2460	г(g)
Объем питания/Nutrition volume	30	мл(ml)
Вид смеси/Type of formula	NUTR	
УМТ/LoBW	**1,6**	%
Объем ЭП/Volume EN	**98**	мл/кг/сут (ml/kg/day)
Белок ЭП/Protin EN	**1,3**	гр/кг/сут (g/kg/day)
Ккал ЭП/Kcal EN	**63,4**	кКал/кг/сут (Kcal/kg/day)

УН/GI	2,6	мг/кг/мин (mg/kg/min)
Объем ИТ/Volume IT	129	мл (ml)
v	5,4	мл/час (ml/hr)

Объем глюкозы/Glucose volume	62,5	мл (ml)
Объем белка/Protein volume	57,36	мл (ml)
Ca	5,4	мл (ml)
K	3,7	мл (ml)

ФП/FR	150	мл/кг (ml/kg)
Глюкоза/Glucose	15	%
Белок/Protein	3,60	г/кг (g/kg)
Ca	0,5	ммоль/кг (mmol/kg)
K	2	ммоль/кг (mmol/kg)
Другое/Other	0	

0,5 - 1 ммоль/кг (mmol/kg)
2-3 ммоль/кг (mmol/kg)

Рис. 1. Калькулятор парентерального питания новорожденных: ИТ — инфузионная терапия; УМТ — убыль массы тела; УН — углеводная нагрузка; ФП — физиологическая потребность; ЭП — энтеральное питание; v — скорость инфузии

Fig. 1. Parenteral Nutrition Calculator for Newborns: IT — infusion therapy; LoBW — loss of body weight; Glr— glucose infusion rates; FR — fluid requirements, EN — enteral nutrition; v — infusion rate

количество растворов глюкозы, белка и электролитов на сутки рассчитывается автоматически.

4. Тестирование системы. Проведенное тестирование включало проверку функциональности и точности расчетов КПП на тестовых данных и в реальных клинических ситуациях.

5. Доработка и оптимизация. На основании обратной связи и результатов тестирования проведены улучшения и оптимизация работы калькулятора, с целью повышения удобства и интуитивности использования КПП в клинической практике.

Для оценки эффективности КПП были сформированы две группы врачей: те, у кого стаж работы в ОРИТН составлял более 4 лет (8 человек), и те, у кого стаж менее 4 лет (16 человек). Исследование охватило 6 стандартных клинических сценариев (СКС), каждый из которых включал в себя массу новорожденного на момент расчетов и при рождении, гестационный и хронологический возраст, объем усваиваемой смеси и ее название. Расчеты, которые требовалось провести, включали в себя: убыль массы тела (УМТ), объемы глюкозы, Ca, K, аминовена, углеводную нагрузку (УН) и калораж ПП. Эти сценарии были рандомизированы и распределены между испытуемыми для обеих экспериментальных групп (с использованием КПП и без него). Испытуемые выполняли расчеты по одному варианту СКС в день в случайном порядке.

В феврале 2024 года разработанный КПП был испытан в клинической практике с целью демонстрации типичного примера его использования. Мальчик Л. родился от 5-й беременности, 4-х родов. Гестационный возраст 31 0/7 нед. Масса при рождении 1700 г. Апгар 7/7. Через 9 часов после рождения в состоянии крайней степени тяжести он был переведен на ОРИТН с диагнозом: Синдром дыхательного расстройства у новорожденного. Дыхательная недостаточность (ДН) III степени. Недоношенность (31 0/7 нед). Перинатальный контакт по вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). Перинатальный контакт по гепатиту С. Поступил на первые сутки жизни, с массой 1650 г, на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с потребностью в инотропной поддержке (добутамин, допамин).

В связи с тяжестью состояния новорожденный не был способен усваивать полный объем еды энтерально и потребовал назначения парентерального питания. Для расчета инфузии использовался разработанный нами КПП. Имея вводные данные (гестационный возраст, масса тела при рождении, масса на момент поступления, объем и состав получаемой ребенком энтерально смеси, скорость инфузии инотропных препаратов), в течение 3 мин мы получили все необходимые данные для инфузионной терапии: объемы глюкозы, липидов, аминокислот, электролитов, гепарина, витаминов, а также

рекомендуемую скорость инфузии данных веществ. Были также получены дополнительные данные, необходимые в практике врача — неонатального реаниматолога: убыль массы тела, суммарная калорийность, объем жидкости, количество белков, жиров и углеводов, которые ребенок получает суммарно с энтеральным и парентеральным питанием.

Таким образом, было сэкономлено время, которое было крайне необходимо на оказание помощи новорожденному (коррекция респираторной и инотропной поддержки, перерасчет антибактериальной терапии). При этом нагрузка на персонал была снижена, а риск развития негативных эффектов, ассоциированных с ошибками расчета инфузии, был максимально нивелирован.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современные технологии позволили разработать передовые компьютеризированные системы заказа ПП. Такое программное обеспечение для расчета питания обеспечивает недорогой и простой в использовании метод правильного подбора дозировок питательных веществ. Доказано, что использование автоматизированного составления рецепта ускоряет расчеты и позволяет избегать в них ошибок. Программы назначения ПП являются ценным образовательным инструментом для молодых врачей, не имеющих опыта в расчетах объема питания. Эти инструменты также облегчают взаимодействие между назначающей клинической командой и отделом фармации.

Компьютерные программы для заказа ПП широко используются в мировой практике. Время, необходимое для написания и доставки заказов ПП, и количество ошибок в расчетах значительно меньше при использовании компьютерных методов расчетов, чем при ручных. Применение КПП привело к значимому улучшению динамики массы тела новорожденных, а также оптимизации состава питательных веществ для ПП по калорийности, белку, жирам, углеводам, кальцию и фосфату. Кроме того, улучшилась концентрация щелочной фосфатазы в крови. Все это позволяет раньше достичь целей по потреблению калорий и белка и улучшить электролитный статус у недоношенных детей по сравнению с ручным методом расчета. Доступные программы могут быстро создавать план питания с меньшей вероятностью чрезмерной УН, осмолярности смеси и калоража.

При этом все исследователи отмечают отсутствие на данный момент доступных коммерческих систем, которые позволили бы свободно и без лишних усилий внедрить калькуляторы для ПП в практике стационара.

Разработанный нами КПП успешно прошел испытания и показал хорошие результаты удовлетворенности врачей при его использовании. При анализе данных, собранных в ходе исследования, были выявлены четкие свидетельства сокращения затрачиваемого времени. В группе врачей с опытом работы более 4 лет среднее время, затраченное на решение одного СКС при использовании КПП, составляло 2 мин 4 с против 4 мин 31 с без использования КПП. Для группы врачей с опытом работы менее 4 лет различия были еще более выраженными: 2 мин 5 с против 6 мин 10 с соответственно.

В результате анализа полученных данных можно сделать вывод о достоверно значимом различии во времени, потраченном на решение СКС в обеих группах. При этом в группе врачей со стажем менее 4 лет различия значительно более выраженные. Это позволяет выдвинуть предположение о более явном влиянии КПП на скорость расчета инфузии у неопытных врачей. При этом отмечается, что в обеих группах среднее время при использовании КПП близко к равному.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программное обеспечение для компьютеризированного назначения ПП должно стать доступным всем ОРИТН. Оно позволяет сэкономить время, уменьшить количество ошибок при назначении инфузионной терапии и улучшить качество питания новорожденных. Такие программы должны помогать врачу находить наиболее оптимальное и при этом индивидуальное решение. Разработанный КПП демонстрирует реальную возможность оптимизации расчета ПП для сокращения времени, затрачиваемого врачами, и минимизации ошибок. В дальнейших исследованиях целесообразно проанализировать влияние КПП на уменьшение количества клинических ошибок и изучить возможность его интеграции в электронные медицинские записи для стандартизации и улучшений в практике неонатальной помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors made significant contributions to the development of the concept, the conduct of the study, and the preparation of the article, and they have read and approved the final version prior to publication.

Funding information. The authors declare that there was no external funding received for the conduct of this study.

Conflict of interest. The authors declare there are no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alghamdi A.A., Keers R.N., Sutherland A., Ashcroft D.M. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. Drug Saf. 2019;42(12):1423–36.
2. Ochoa-Sangrador C., Brezmes-Valdivieso M.F, Gil-Valino C., Pediatric Parenteral Nutrition Mixtures Design Program: Validity and Stability Study, Comput Biomed Res. 1995;28:271–281.
3. Picart D., Guillois B., Nevo L., Alix D. A Program for Parenteral and Combined Parenteral and Enteral Nutrition of Neonates and Children in an Intensive Care Unit, Intensive Care Med. 1989;15:179–18.
4. Gnigler M., Schlenz B., Kiechl-Kohlendorfer U., Rüdiger M., Navarro-Psihas S. Improved weight gain in very-low-birthweight infants after the introduction of a self-created computer calculation program for individualized parenteral nutrition. Pediatr Neonatol. 2014;55(1):41–7. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.05.010.
5. Horn W., Popow C., Miksch S., Kirchner L., Seyfang A. Development and evaluation of VIE-PNN, a knowledge-based system for calculating the parenteral nutrition of newborn infants. Artif Intell Med. 2002;24(3):217–28. DOI: 10.1016/s0933-3657(01)00105-1.
6. Huston R.K., Markell A.M., McCulley E.A., Marcus M.J., Cohen H.S. Computer programming: quality and safety for neonatal parenteral nutrition orders. Nutr Clin Pract. 2013;28(4):515–21. DOI: 10.1177/0884533613490741.
7. Lehmann C.U., Conner K.G., Cox J.M. Preventing provider errors: online total parenteral nutrition calculator. Pediatrics. 2004;113(4):748–53. DOI: 10.1542/peds.113.4.748.
8. Piert M., Kistler D., Hettich R. Computer-assisted Infusion and Nutrition Planning in an Intensive Care Burn Unit, Intensive Care Med. 1989;15:121–125.
9. Mulac A., Taxis K., Hagesaether E., Gerd Granas A. Severe and fatal medication errors in hospitals: findings from the Norwegian Incident Reporting System. European journal of hospital pharmacy : science and practice. 2021;28 (Suppl 2):e56–61.
10. Nguyen M.R., Mosel C., Grzeskowiak L.E. Interventions to reduce medication errors in neonatal care: a systematic review. Therapeutic advances in drug safety. 2018;9(2):123–155. DOI: 10.1177/2042098617748868.
11. Schloerb P.R. Electronic Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:23–29.
12. Papandreou P., Ntountaniotis D., Skouroliakou M., Massara P., Siahanidou T. Does a parenteral nutrition decision support system for total nutrients improve prescription procedure and neonatal growth? J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(5):747–754. DOI: 10.1080/14767058.2019.1615432.
13. Pawluk S., Jaam M., Hazi F., Al Hail M.S., El Kassem W., Khalifa H., Thomas B., Abdul Rouf P. A description of medication errors reported by pharmacists in a neonatal intensive care unit. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):88–94.
14. Stavroudis T.A., Shore A.D., Morlock L., Hicks R.W., Bundy D., Miller M.R. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. J Perinatol: official journal of the California Perinatal Association. 2010;30(7):459–468. DOI: 10.1038/jp.2009.186.
15. Voskanyan Yu.E. Epidemiology of Medical Errors and Incidents in Emergency Medicine. Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”. 2022;11(2):301–316. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-301-316.
16. Володин Н.Н. Парентеральное питание новорожденных. Клинические рекомендации. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины совместно с Ассоциацией неонатологов, Союз педиатров России. 2015.
Volodin N.N. Parenteral nutrition of newborns. Klinicheskiye rekomendatsii. Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov perinatal’noy meditsiny sovmestno s Assotsiatsiyey neonatologov, Soyuz pediatrov Rossii. 2015. (In Russian).

УДК 616.441-002
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.94.18.016

ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ У ПОДРОСТКОВ С ДИАГНОЗОМ «АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ В ФАЗЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА»

© Нина Викторовна Евдокимова, Лилия Сергеевна Покидюк, Наталья Геннадьевна Лукина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

Для цитирования:
Евдокимова Н.В., Покидюк Л.С., Лукина Н.Г. Оценка когнитивных способностей у подростков с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит в фазе субклинического гипотиреоза». Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):193–199.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.94.18.016

Поступила: 09.01.2025 **Одобрена: 03.02.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Патология щитовидной железы в структуре эндокринных заболеваний у детей занимает одну из лидирующих позиций, среди них особое место принадлежит аутоиммунному тиреоидиту. В подростковом возрасте отмечается закономерный рост регистрации данной патологии, что может стать причиной развития гипотиреоза. Подросток непрерывно связан с обучением, его когнитивные способности должны быть на высоком уровне, однако нейропсихологические исследования говорят о том, что мыслительные способности пациента могут быть снижены из-за дефицита гормона щитовидной железы, который наблюдается при гипотиреозе, но практических данных, подтверждающих эту гипотезу, мало. ***Цель*** — оценить когнитивные способности у подростков с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит в фазе субклинического гипотиреоза». ***Материалы и методы.*** На базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 35», поликлинического отделения № 47 в рамках амбулаторного приема проведено тестирование 60 подростков 15–17 лет, где 50 пациентов составили основную группу и 10 — группу контроля. Дети основной группы имели подтвержденный диагноз «аутоиммунный тиреоидит в фазе субклинического гипотиреоза» и принимали заместительную гормональную терапию не менее 3 месяцев; группа контроля не имела заболеваний. Для оценки когнитивных способностей применялись методики: тест Лурия для анализа памяти, матрицы Равена и тесты Шульте для анализа внимания. Полученные данные были статистически обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 и программы STATISTICA версии 13.3.0, с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости принимали $p \leq 0{,}05$. ***Результаты.*** По результатам тестирования дети с аутоиммунным тиреоидитом справлялись несколько хуже с предложенными заданиями, в особенности с тестами для анализа внимания и долговременной памяти. ***Выводы.*** Имеющаяся когнитивная дисфункция выражается в том, что детям труднее справляться с заданиями, где необходима повышенная концентрация внимания, его быстрое переключение. Это должно учитываться при организации образовательного процесса детей с аутоиммунным тиреоидитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *аутоиммунный тиреоидит, когнитивные нарушения, дети*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.94.18.016

ASSESSMENT OF COGNITIVE ABILITIES IN ADOLESCENTS DIAGNOSED WITH “AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE PHASE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM”

© Nina V. Evdokimova, Liliya S. Pokidiuk, Natalia G. Lukina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Nina V. Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

For citation:
Evdokimova NV, Pokidiuk LS, Lukina NG. Assessment of cognitive abilities in adolescents diagnosed with “autoimmune thyroiditis in the phase of subclinical hypothyroidism”. Children’s Medicine of the North-West. 2025;13(1):194–199. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.94.18.016

Received: 09.01.2025 **Revised: 03.02.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Thyroid pathology in the structure of endocrine diseases in children occupies one of the leading positions, among them a special place belongs to autoimmune thyroiditis. In adolescence, there is a natural increase in the registration of this pathology, which may cause the development of hypothyroidism. The adolescent is continuously connected with learning, his cognitive abilities should be at a high level, however, neuropsychological studies suggest that the patient’s thinking abilities may be reduced due to thyroid hormone deficiency, which is observed in hypothyroidism, but there is little practical data supporting this hypothesis. ***Purpose*** — to evaluate cognitive abilities in adolescents diagnosed with autoimmune thyroiditis in the phase of subclinical hypothyroidism. ***Materials and methods.*** On the basis of St. Petersburg children’s city clinic N 35 outpatient department N 47 of St. Petersburg, 60 adolescents 15–17 years old, where 50 patients were the main group and 10 were the control group, were tested within the framework of outpatient admission. Children of the main group had a confirmed diagnosis of “autoimmune thyroiditis in the stage of subclinical hypothyroidism” and took replacement therapy for at least 3 months; the control group had no diseases. To assess cognitive abilities, the following methods were used: Luria test for memory analysis, Raven’s matrices and Schulte tests for attention analysis. The obtained data were statistically processed using the program Microsoft Office Excel 2019 and STATISTIC version 13.3.0 program, using the nonparametric Mann–Whitney U-criterion. The level of significance was taken as $p \leq 0.05$. ***Results.*** According to the results, children with autoimmune thyroiditis performed slightly worse on the tasks, especially on tests to analyze attention and long-term memory. ***Conclusions.*** The existing cognitive dysfunction is expressed in the fact that it is more difficult for children to cope with tasks that require increased concentration of attention and its rapid switching. This should be taken into account when organizing the educational process of children with autoimmune thyroiditis.

KEYWORDS: *autoimmune thyroiditis, cognitive impairment, children*

ВВЕДЕНИЕ

В структуре эндокринных заболеваний у детей патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета. Сохраняется тенденция к увеличению аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [1]. Количество эпидемиологических исследований, посвященных изучению распространенности аутоиммунного тиреоидита (АИТ) в детском возрасте, ограничено. Частота данной патологии среди детей до наступления полового развития 0,5%, на фоне полового созревания отмечается закономерный рост заболеваемости АИТ (до 2%), который происходит, в первую очередь, за счет лиц женского пола [2]. АИТ является ведущей причиной приобретенного первичного гипотиреоза у подростков.

Согласно теории Жана Пиаже, на последнем этапе развития когнитивных способностей (стадия формальных операций, с 11 лет) ребенок учится анализировать абстрактные идеи, развивается его способность к дедуктивным рассуждениям [3]. Это означает, что когнитивные способности в подростковом возрасте характеризуются развитием в большей степени абстрактного мышления, логики, что оказывает большое влияние на широту и содержание мыслей ребенка, а также на его способность к моральным рассуждениям. Когнитивные способности являются одной из основных движущих сил в развитии подростка, следовательно, при нарушении данной функции ребенок может испытывать трудности в обучении.

Особое внимание в отечественной и зарубежной литературе уделяется изучению состояния когнитивных функций в условиях дефицита гормонов щитовидной железы у детей. По данным нейропсихологических исследований, при гипотиреозе обнаруживаются снижение познавательной деятельности, ухудшение памяти и внимания, интеллектуальные расстройства [4–6]. Однако практически нет данных об их зависимости от степени выраженности гипофункции щитовидной железы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить когнитивные способности (память, внимание, мышление) у подростков с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит в фазе субклинического гипотиреоза».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 35», поликлинического отделения № 47 в рамках амбулаторного приема проведено тестирование 60 подростков 15–17 лет (35 девочек и 25 мальчиков). Дети были разделены на две группы: основная (n=50) и контрольная (n=10). Основную группу составили пациенты с установленным диагнозом «АИТ, субклинический гипотиреоз».

Критерии включения в исследование:

1. Наличие подтвержденного диагноза «аутоиммунный тиреоидит» по результатам характерных изменений при ультразвуковом обследовании щитовидной железы и исследования гормонального статуса с повышением уровня титра антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину.

2. Заместительная гормональная терапия L-тироксином в дозе 25–75 мкг в сутки не менее 3 месяцев.

3. Изменение функции щитовидной железы в виде субклинического гипотиреоза (уровень тироксина от 9 до 22 пмоль/л, уровень тиреотропного гормона 4,5–10 мкМЕ/мл).

4. Отсутствие сопутствующих врожденных или приобретенных хронических заболеваний (в том числе ожирения).

5. Отсутствие в анамнезе жизни по данным истории развития ребенка (форма 112/у) указаний на травмы черепа и мягких тканей головы, оперативные вмешательства, в том числе с применением наркоза, сведений о нарушении нервно-психического развития любой этиологии.

Группу контроля составили 10 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту, без АИТ и других сопутствующих хронических заболеваний. Согласно медицинским документам (формы 026У и 112У) эти дети имели I группу здоровья.

Все обследованные дети проживали в полных семьях, имели удовлетворительные материально-жилищные условия, являлись учениками средней общеобразовательной школы № 537 Московского района.

Оценка когнитивных способностей проводилась на основании стандартных методик: тест Лурия на анализ слуховой краткосрочной и долгосрочной памяти, представляющий собой ряд из 10 не связанных между собой слов, который воспроизводился медленно громко для детей, после чего испытуемые повторяли слова в любом порядке 6 раз через каждые 10 минут, максимальное количество баллов — 10 в каждом повторении; матрицы Равена из пяти уровней сложности для анализа внимания, логического мышления, общего уровня

умственного развития ребенка; тесты Шульте для оценки скорости переключения внимания (позволяют оценить эффективность работы (ЭР), степень врабатываемости (ВР), психическую устойчивость (ПУ)) [7, 8].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 и программы STATISTICA (версии 13.3.0, TIBCO Software Inc., США). Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости принимали $p \leq 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам серии проведенных тестов Лурия было выяснено, что дети с диагнозом АИТ справились с заданием на память несколько хуже, чем дети контрольной группы (рис. 1).

У подростков группы АИТ отмечался хороший результат в первом повторении и резкое падение результатов в дальнейших повторениях без стадии плато. У детей группы контроля наблюдался хороший результат в первом повторении, легкое снижение во втором и затем стадия плато, когда количество повторенных слов примерно одинаково во всех повторениях. Это может свидетельствовать о том, что дети с АИТ хуже справляются с заданием на анализ долгосрочной памяти, но демонстрируют хорошие результаты в тестах на кратковременную память. Кроме того, у 28% пациентов с диагнозом АИТ наблюдались привнесения посторонних слов, повторения и персеверации.

Второе задание оказалось сложным для пациентов обеих групп, так как требовало повышенного уровня внимания. Оно проводилось с целью определения уровня внимания, логического мышления и общего интеллектуального развития у подростков. В процессе его выполнения регистрировалось время, которое было затрачено пациентами. Детям с АИТ потребовалось на 3,5 минуты дольше на решение задания ($p \leq 0{,}05$) (рис. 2). По результатам оценки матриц Равена у пациентов с АИТ общий средний балл составил 9,5, у здоровых – 7,9 (рис. 3). Была выявлена прямая зависимость между повышением уровня сложности задания (всего их было 5) и увеличением количества ошибок в обеих группах. У детей с АИТ отмечалось снижение всех функций в рамках данного тестирования, в большей степени за счет снижения внимания и его концентрации (об этом позволяет судить затраченное время на задание).

На основании оценки по тесту Шульте в группе детей с АИТ среднее значение по времени ЭР (эффективность работы) было больше, чем в группе контроля ($p \leq 0{,}05$) (табл. 1). Показатель по степени

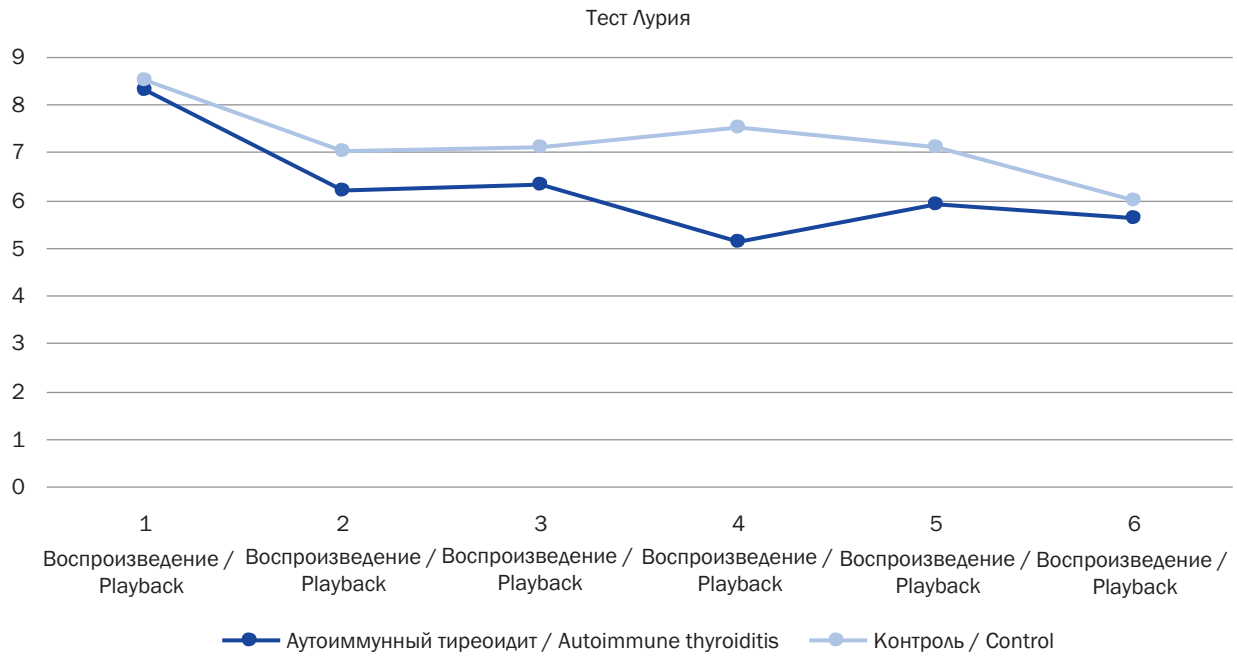


Рис. 1. Кривая «запоминания» теста Лурия

Fig. 1: The “memorization” curve of the Luria test

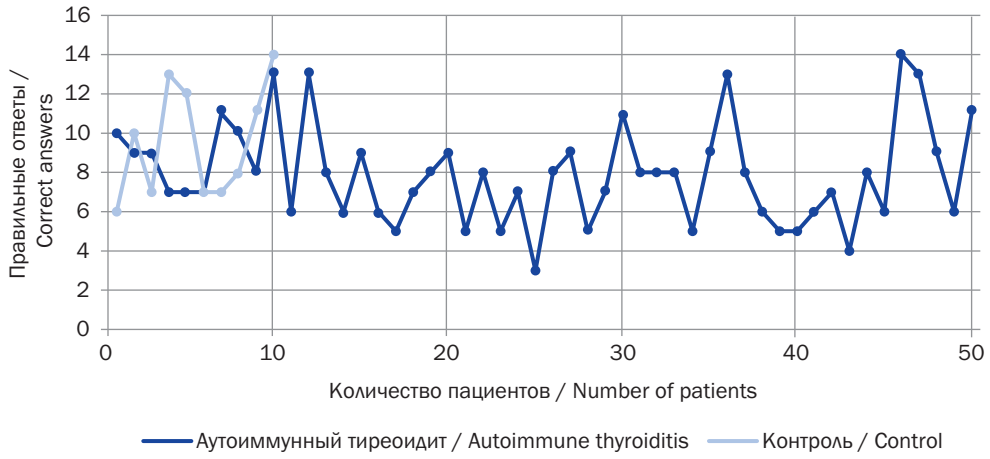


Рис. 2. Показатели по результатам тестирования матриц Равена

Fig. 2. Indicators of the results of testing Raven's matrices

Рис. 3. Средний балл по результатам матрицы Равена

Fig. 3. Mean score from Raven's matrix results



Таблица 1. Средние значения по результатам теста Шульте

Table 1. Mean values of the Schulte test results

Группа детей / Group of children	Показатели							
	1-й / 1st	2-й / 2st	3-й / 3st	4-й / 4st	5-й / 5st	средняя эффективность работы / average work efficiency	средняя степень врабатываемости / average degree of workability	средняя психическая устойчивость / average mental stability
Аутоиммунный тиреоидит / Autoimmune Thyroiditis	35	43	55	79	89	60,2	0,58	1,3
Контроль / Control	33	42	55	63	75	53,6	0,62	1,17

врабатываемости (ВР) оставался в пределах нормы и не различался в группах.

Психическая устойчивость (ПУ) у всех подростков с АИТ была несколько ниже нормы (норма до 1,0). Вероятно, у этой группы пациентов имеется тенденция к снижению эффективности переключения внимания, его концентрации, и возрастает риск психической неустойчивости при сложной и напряженной работе. Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда других авторов, которые на основании психометрических тестов показали, что у детей с АИТ могут отмечаться снижение показателей общей, зрительной и логической памяти, а также внимания. Изменения в психической сфере наблюдаются у всех без исключения больных, а иногда они доминируют в клинической картине [9–11].

ВЫВОДЫ

У всех подростков с АИТ в состоянии субклинического гипотиреоза выявлено:

- ухудшение долговременной памяти;
- изменение функции внимания в виде снижения таких свойств, как переключение и концентрация;

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

- нарушение психической устойчивости, особенно при сложной и напряженной работе.

Имеющаяся когнитивная дисфункция выражается в том, что этим пациентам труднее справляться с заданиями, где необходима повышенная концентрация внимания, его быстрое переключение, построение логических связей. Это должно учитываться при организации образовательного процесса детей с АИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosalind S. Brown. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. J Clin Res Pediatr En docrinol. 2013;5(1):45–49.
2. Кияев А.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по-иному? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008;4(3):23–27. DOI: 10.14341/ket20084323-27.
3. Тимшин А.Р., Цеунов К.С. Определение способностей и их места в структуре когнитивного развития. Вестник науки. 2022;12(57):337–341.
4. Salerno M., Improda N., Capalbo D. Management of endocrine disease. Subclinical hypothyroidism in children. European Journal of Endocrinology. 2020;183(2):R13–R28. DOI: 10.1530/EJE-20-0051.
5. Синнаи Г. ред; пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. Детская тиреоидология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
6. Gencan G., Acar B.C. Autoimmune diseases accompanying hashimoto thyroiditis in pediatric patients. КЭТ. 2022;1.
7. Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит — «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома. Проблемы эндокринологии. 2023;69(4):4–10. DOI: 10.14341/probl13361.
8. Мухамбетова Г.А., Варзина Т.В., Илиев Р.Т., Абай Г.А., Кабланбекова Н.А., Новоселова Е., Кореген Г.Т., Кемелбекова М., Халилов Ж. Комплексная диагностика и коррекция когнитивных функций у детей со спастической диплегией. Вестник КазНМУ. 2021; 4:320–325.
9. Золотарева Л.С., Запуниди А.А., Адлер А.В., Степаненко С.М., Папонов О.Н. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. ВСП. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.15690/vsp.v20i1.2233.
10. Архипова М.И., Симонова Н.В., Браш Н.Г., Шпинёв А.В. Результаты оценки концентрации внимания и сенсомоторных реакций у пациентов с черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести в анамнезе. КВТиП. 2022;21(S2):3–190.
11. Дамулин И.В., Оразмурадов Г.О. Неврологические нарушения при гипотиреозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):82–86.

REFERENCES

1. Rosalind S. Brown. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. J Clin Res Pediatr En docrinol. 2013;5(1):45–49.
2. Kiiaev A.V. Autoimmune thyroiditis in children. Let's try to look at it differently? Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2008;4(3):23–27. DOI: 10.14341/ket20084323-27. (In Russian).
3. Timshin A.R., Tseunov K.S. Definition of abilities and their place in the structure of cognitive development. Vestnik nauki. 2022;12(57):337–341. (In Russian).
4. Salerno M., Improda N., Capalbo D. Management of endocrine disease. Subclinical hypothyroidism in children. Eu-

ropean Journal of Endocrinology. 2020;183(2):R13–R28. DOI: 10.1530/EJE-20-0051.
5. Sinnai G. red; per. s angl. pod red. V.A. Peterkovoy. Children's thyroidology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russian).
6. Gencan G., Acar B.C. Autoimmune diseases accompanying hashimoto thyroiditis in pediatric patients. КЭТ. 2022;1.
7. Troshina E.A. Chronic autoimmune thyroiditis is a "signal disease" as part of a multiorgan autoimmune syndrome. Problemy endokrinologii. 2023;69(4):4–10. DOI: 10.14341/probl13361. (In Russian).
8. Mukhambetova G.A., Varzina T.V., Iliev R.T., Abai G.A., Kablanbekova N.A., Novoselova E., Koregen G.T., Kemelbekova M., Khalilov Zh. Comprehensive diagnostics and correction of cognitive functions in children with spastic diplegia. Vestnik KazNMU. 2021;4:320–325. (In Russian).
9. Zolotareva L.S., Zapunidi A.A., Adler A.V., Stepanenko S.M., Paponov O.N. Diagnostics of postoperative cognitive dysfunction in children. VSP. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.15690/vsp.v20i1.2233. (In Russian).
10. Arkhipova M.I., Simonova N.V., Brash N.G., SHpinev A.V. Results of assessment of concentration of attention and sensorimotor reactions in patients with mild and moderate traumatic brain injury in anamnesis. KVTiP. 2022;21(S2):3-190. (In Russian).
11. Damulin I.V., Orazmuradov G.O. Neurologic disorders in hypothyreosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011;111(3):82–86. (In Russian).

УДК [616.94-07-08-091-079+616.12-092-008]-303.447.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.66.99.017

ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ

© Павел Иванович Миночкин[1, 2], Азамат Набиевич Пашаев[3]

[1] Сургутский государственный университет. 628412, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, пр. Ленина, д. 1, Российская Федерация

[2] Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». 628403, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, пр. Ленина, д. 69/1, Российская Федерация

[3] Сургутская окружная клиническая больница. 628408, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, ул. Энергетиков, д. 24, Российская Федерация

Контактная информация
Павел Иванович Миночкин — д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии СурГУ; врач — анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории ОАР № 3 БУ ХМАО — Югры Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». E-mail: pavelmin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3907-2779 SPIN: 1006-3834

Для цитирования:
Миночкин П.И., Пашаев А.Н. Изучение диагностических критериев кардиальной дисфункции при сепсисе у детей. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):200–209. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.66.99.017

Поступила: 10.12.2024 **Одобрена: 03.02.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Сепсис-ассоциированная кардиальная дисфункция (САКД) остается малоизученным синдромом в детском возрасте. В качестве «золотого стандарта» диагностики используются гемодинамические критерии септического шока, принятые международным консенсусом Общества медицины критических состояний от 21 января 2024 года на основе использования шкалы Phoenix. ***Цель исследования*** — изучение диагностических критериев САКД у детей. ***Материалы и методы.*** Обследовано 22 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет с подозрением на сепсис. Были сформированы две группы пациентов: 1-я группа с САКД — 5 пациентов и 2-я группа без САКД — 17 пациентов. ***Результаты.*** В ходе проведенного исследования выявлено, что диагностическими критериями могут быть клинические критерии и один лабораторный критерий. К клиническим критериям относятся: устойчивая синусовая тахикрадия 180—200 ударов в минуту или устойчивая брадикардия (относительный риск (ОР) 27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68—431, z — 2,331, анализ числа пациентов, подвергнутых процедуре до достижения вреда (ЧПВ), — 1,385, 95% ДИ (ЧПВ) 1,04–2,071). Лабораторный критерий — уровень N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-PROBNP) в крови 2094 пг/мл (чувствительность — 100%, специфичность — 100%, площадь под кривой ROC (AUCROC) — 1,0). Статистическая мощность исследования оказалась выше порогового критерия — 0,8. ***Заключение.*** Проведенное исследование указывает на то, что выявленные критерии являются достаточно точными для диагностики данного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сепсис, дети, кардиальная дисфункция, N-концевой прогормон мозгового натрийуретического протеина*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.66.99.017

THE STUDY OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CARDIAC DYSFUNCTION WHEN SEPSIS IN CHILDREN

© Pavel I. Minochkin[1, 2], Azamat N. Pashaev[3]

[1] Surgut State University. 1 Lenin ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra 628412 Russian Federation

[2] District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery". 69/1 Lenin ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra 628403 Russian Federation

[3] Surgut District Clinical Hospital. 24 Energetikov str., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra 628408 Russian Federation

Conact information
Pavel I. Minochkin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology with a course in Anesthesiology and Intensive Care at Surgut State University, anesthesiologist-resuscitator of the highest qualification category of the OAR No. 3 of the KhMAO — Yugra District Cardiological Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery". E-mail: pavelmin@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3907-2779 SPIN: 1006-3834

For citation:
Minochkin PI, Pashaev AN. The study of diagnostic criteria for cardiac dysfunction when sepsis in children. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):200–209. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.66.99.017

Received: 10.12.2024 **Revised: 03.02.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** The sepsis-associated cardiac dysfunction (SACD) remains a poorly understood syndrome in children. The hemodynamic criteria of septic shock adopted by the international consensus of the Society of Critical Care Medicine on January 21, 2024, based on the use of the Phoenix Sepsis scale, were used as the "gold standard". ***The aim of the study*** — to study the diagnostic criteria of SACD for children. ***Materials and methods.*** 22 children aged from 1 month to 17 years with suspected sepsis were examined. 2 groups of patients were formed, 1 group with SACD — 5 patients and the second group without SACD — 17 patients. ***Results.*** As a result of a comprehensive study, it was revealed that the diagnostic criteria can be clinical and one laboratory criterion. Clinical criteria include: resistant sinus tachycardia 180–200 beats per minute or resistant bradycardia (relative risk (RR) 27; 95% confidence interval (CI) 1.68–431, z — 2.331, the number needed to treat (Harm) (NNT(Harm)) 1.385, 95% CI (Harm) 2.071 — 1.04). The laboratory criterion is the level of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-PROBNP) in the blood of 2094 pg/ml (sensitivity — 100%, specificity — 100%, area under curve ROC (AUCROC) — 1.0). The statistical power turned out to be higher than 0.8 — the threshold criterion. ***Conclusion.*** The study indicates that the identified criteria are sufficiently accurate for the diagnosis of this syndrome.

KEYWORDS: *sepsis, children, cardiac dysfunction, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется 49 миллионов случаев сепсиса, из которых 11 миллионов заканчиваются летальным исходом, что значительно превышает число смертей от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Особенно высока частота возникновения сепсиса среди детей в возрасте до 5 лет: 27,9% среди диарейных заболеваний, 25,7% среди неонатальных и 16,5% среди респираторных заболеваний нижних дыхательных путей [1]. В соответствии с международным консенсусом Общества медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine (SCCM)), принятым 21 января 2024 года, сепсис у детей определяется как состояние, при котором оценка по шкале Phoenix Sepsis Score составляет 2 балла и выше. Это указывает на потенциально угрожающую жизни дисфункцию дыхательной, сердечно-сосудистой, свертывающей и/или неврологической систем организма ребенка с подозрением на инфекцию. Сепсис-индуцированная кардиомиопатия у взрослых определяется как вероятно обратимая кардиальная дисфункция, неишемического генеза, развившаяся во время сепсиса. По мнению экспертов и основываясь на литературных данных, это вновь обнаруженное нарушение работы сердца характеризуется уменьшением фракции выброса левого желудочка ≤50% или отклонением от уже существующего снижения на 10% у пациентов с ранее диагностированной хронической сердечной недостаточностью. Данное состояние возникает внезапно и может быть обратимо в течение 7–10 дней, не будучи связанным с причинами острого коронарного синдрома. Предполагается также, что это состояние может быть связано с бивентрикулярной дисфункцией (систолической или диастолической) или только с левожелудочковой дилатацией, которая слабо реагирует на волемическую реанимацию [4]. Однако такое определение неприменимо в педиатрической практике из-за того, что ишемия миокарда в детской популяции встречается крайне редко, а снижение фракции выброса желудочков наблюдается уже в далекозашедших, терминальных состояниях. Некоторые авторы предлагают использовать в качестве дефиниции данного состояния в педиатрии следующее: уровень N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-PROBNP) в крови — пороговый уровень 12 291 пкг/л (чувствительность — 80%, специфичность — 79%, AUCROC — 0,81) и/или индекс Tei (эхокардиографический критерий диастолической дисфункции) — пороговый уровень 0,45 (чувствительность — 74%, специфичность — 77%, AUCROC — 0,78) [5]. Однако чувствительность и специфичность, а также площадь под ROC-кривой индекса Tei недостаточные, чтобы использовать его для надежной и своевременной диагностики. А концентрация NT-PROBNP в приведенном выше исследовании отличается от той, которая используется в большинстве современных биохимических анализаторов и встречается в современных публикациях [6]. Тем не менее международный консенсус SCCM 2024 года утвердил диагностические критерии септического шока как сепсис, то есть оценка по Phoenix Sepsis Score 2 балла и более у ребенка с подозрением или инфекцией в комбинации с гемодинамической дисфункцией по указанной выше шкале — 1 балл и более [2, 3]. Таким образом, данный гемодинамический критерий можно использовать в качестве «золотого стандарта» диагностики кардиальной дисфункции у детей, ассоциированной с сепсисом, и на основе этого искать дополнительные диагностические критерии, позволяющие своевременно выявлять состояния с высоким риском септического шока.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучение диагностических критериев сепсис-ассоциированной кардиальной дисфункции (САКД) у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективно обследовано 22 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет с подозрением на сепсис, находящихся в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) № 3 БУ ХМАО — Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в период с сентября 2022 г. по декабрь 2023 г. Критериями перевода детей в отделение реанимации считали следующие параметры: оценка по шкале qSOFA 2 балла и более [7] или оценка по шкале РОСРИСК 5 баллов и более (красный сектор) [8], при 3–4 баллах по шкале РОСРИСК (желтый сектор) [8] и наличии у ребенка «септического скрина» — признаки периферической гипоперфузии и/или гипотензия, изменения ментального статуса, лихорадка или гипотермия или аномалия термонейтральности у новорожденных и недоношенных детей, тахикардия [9]. К септическому скрину причисляли также тахипноэ и атипичное течение типичных инфекций, пульсоксиметрическая десатурация гемоглобина

с кислородом SpO_2 <92% (или ее высокая вариабельность) при приемлемой сатурации по газовому составу крови, венозная десатурация SvO_2 <70% [10].

Все пациенты, включенные в исследование, были оценены по шкалам pSOFA и Phoenix Sepsis Score. Изучаемая когорта детей была разделена на две группы. 1-я группа — пациенты с гемодинамической дисфункцией, оцениваемой по шкале Phoenix. В эту группу вошли 5 детей. 2-я группа — пациенты без гемодинамической дисфункции (без САКД). В эту группу вошли 17 детей. Из них только двое имели «сепсис» по шкале Phoenix.

Таким образом, из 22 пациентов, включенных в исследование, 7 имели «сепсис» по шкале Phoenix, а 5 из них — гемодинамическую дисфункцию, что соответствует септическому шоку (СШ).

После поступления в отделение реанимации (ОР) всем детям обеспечивался гарантированный венозный доступ. До начала эмпирической антибактериальной терапии у них брались пробы крови для микробиологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам. Проводились также анализы венозной крови на газовый состав, уровень глюкозы и лактата, общий развернутый анализ крови и определялась скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Проводился непрерывный стандартный мониторинг физиологических параметров: электрокардиография (ЭКГ), частота сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрическая сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2), артериальное давление (АД). В качестве потенциальных критериев САКД изучали ЧСС, эхокардиографию (ЭхоКГ), биомаркеры сепсиса: С-реактивный белок (СРБ), уровень прокальцитонина (ПКТ), пресепсин. В качестве изучения биохимического кардиомаркера определяли концентрацию NT-PROBNP. В качестве маркеров воспаления выявляли уровни ферритина, аспарагиновой аминотранспептидазы (АСТ) и фибриногена. В течение первого часа после госпитализации в ОР всем детям с СШ по Phoenix Sepsis Score [2] начинали эмпирическую антибактериальную терапию (АБТ) с последующей коррекцией в зависимости от эффективности, бакмониторинга и чувствительности к применяемым антибактериальным препаратам, также начинали жидкостную реанимацию кристаллоидными полностью сбалансированными растворами из расчета 40–60 мл/кг в течение первого часа болюсами по 10–20 мл/кг до стабилизации гемодинамики или появления первых признаков перегрузки объемом. Инфузионную терапию проводили под контролем стратегии POCUS (Point of Care Ultrasound) — особым протоколом УЗИ для пациентов отделений реанимации. Респондеры на волемической реанимации обычно не требуют больших объемов инфузии и имеют хороший прогноз. При рефрактерности к жидкостной реанимации начинали вазопрессорно-инотропную поддержу (ВИП) адреналином или норадреналином в зависимости от периферического сосудистого сопротивления и ЧСС. Гидрокортизон применяли при развитии рефрактерности к катехоламинам. Детям без СШ начинали АБТ в течение первых трех часов от поступления в ОР.

Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA 12 (Stat Soft, США). В качестве порогового уровня статистической достоверности принято значение 0,05. Количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ) — медиана, верхний и нижний квартили (25–75 перцентили). Анализ равенства медиан и сравнение частоты встречаемости качественных бинарных признаков проводился с использованием теста Манна–Уитни и двустороннего точного метода Фишера. Для определения достаточности размера выборок использовался анализ мощности. Для проведения ROC-анализа использовалось приложение MedCalc (MedCalc Software, Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 22 детей, включенных в исследование, по гендерным характеристикам мальчиков было 10, девочек — 12. Статистически достоверных различий между группами не получено (табл. 1).

Среди детей, включенных в исследование, наиболее частым диагнозом была внебольничная пневмония (в 11 случаях из 22). При этом следует отметить, что в одном случае внебольничной пневмонии обнаружен возбудитель кори (в группе детей без САКД). В трех случаях диагностировали коклюш, в двух случаях — острый бронхиолит. Ветряная оспа обнаружена в двух случаях. Остальные нозологии имели место по одному случаю, в том числе бактериальный эндокардит (в группе детей без САКД по шкале Phoenix Sepsis Score). По распределению нозологий в изучаемых группах детей статистически значимых различий также не получено (табл. 2).

Микробиологическое исследование крови 1-й группы детей с САКД выявило возбудителей сепсиса только у одного пациента. Из крови пациента были выделены два этиологических агента:

Таблица 1. Гендерно-возрастная структура сравниваемых групп

Table 1. Gender and age structure of the compared groups

Параметры / Parameters	**1-я группа / Group 1 n=5**	**2-я группа / Group 2 n=17**	**P (точный двусторонний тест Фишера) / P (two-tailed Fisher's exact test)**
Мальчики/Девочки (абс.) / Boys/Girls (abs.)	3/2	7/10	0,6
Грудной возраст (абс.) / Infancy (abs.)	2	8	1,0
Период раннего детства (абс.) / The period of early childhood (abs.)	1	7	0,6
Дошкольный период (абс.) / Preschool period (abs.)	1	2	0,5
Старший школьный возраст (абс.) / High school age (abs.)	1	–	0,2

Таблица 2. Нозологическая структура по основному заболеванию

Table 2. Nosological structure of the basic disease

Нозологии / Nosologies	**1-я группа / Group 1 n=5**	**2-я группа / Group 2 n=17**	**P (точный двусторонний тест Фишера) P (two-tailed Fisher's exact test)**
Ветряная оспа (абс.) / Chickenpox (abs.)	1	1	0,4
Внебольничная пневмония (абс.) / Community-acquired pneumonia (abs.)	2	9	1,0
Внутриутробная инфекция (TORCH генеза) неуточненная (абс.) / Intrauterine infection (TORCH genesis), unspecified (abs.)	1	–	0,22
Бактериальная инфекция неуточненная (абс.) / Bacterial infection, unspecified (abs.)	1	–	0,22
Коклюш (абс.) / Pertussis (abs.)	–	3	1,0
Бактериальный эндокардит (абс.) / Bacterial endocarditis (abs.)	–	1	1,0
Острый бронхиолит (абс.) / Acute bronchiolitis (abs.)	–	2	1,0
Острая кишечная инфекция неуточненная (абс.) / Acute intestinal infection, unspecified (abs.)	–	1	1,0

Примечание: TORCH — T — токсоплазмоз, O — other (другие инфекции — гепатит B, гепатит C, сифилис, хламидиоз, гонококковая инфекция, листериоз, парвовирусная инфекция (вызванная парвовирусом B_{19}), ВИЧ-инфекция, ветряная оспа, энтеровирусная инфекция), R — rubella (краснуха), C — цитомегалия, H — герпес-вирусные инфекции.

Note: TORCH — T — toxoplasmosis, O — others (other infections — hepatitis B, hepatitis C, syphilis, chlamydia, gonococcal infection, listeriosis, parvovirus (infection caused by parvovirus B_{19}), HIV-infection, chickenpox, enterovirus infection), R — rubella, C — cytomegaly, H — herpes viral infections.

Klebsiella pneumoniae и *Streptococcus pyogenes*. В остальных случаях микробиологические исследования крови оказались отрицательным.

Изучение общей клинической характеристики в группах пациентов (табл. 3) показало статистически значимое преобладание Me оценки состояния пациентов по шкалам pSOFA и Phoenix в 1-й группе ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни), что было ожидаемо. Число пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в 1-й группе также

Таблица 3. Общая клиническая характеристика групп пациентов

Table 3. General clinical characteristics of patient groups

Оценка групп / Assessment of groups	1-я группа / Group 1 n=5	2-я группа / Group 2 n=17	P
pSOFA (Me (LQ-UQ)	5,8(5-6)	1,41(0-2)	0,001*
Phoenix Sepsis Score (Me (LQ-UQ)	4,6(4-5)	0,8(0-1)	0,001*
ИВЛ (абс.) / ALV ((abs.)	4	1	0,003
Оксигенотерапия (абс.) / Oxygen therapy (abs.)	1	5	1,0
СД без O_2 (абс.) / SR without O_2 (abs.)	–	11	0,03
Летальный исход (абс.) / Lethal outcome (abs.)	2	1	0,1

* Использовался метод Манна–Уитни, в остальных случаях применялся двусторонний точный метод Фишера, p <0,05 считался статистически значимым.

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СД без O_2 — спонтанное дыхание без обогащения дыхательной смеси кислородом.

* Mann–Whitney U-test, other ones used two-tailed Fisher's exact test, p <0,05 considered statistically significant.

Note: ALV — artificial lung ventilation; SR without O_2 – spontaneous respiration without oxygen supplementation.

статистически значимо преобладает — 4 против 1 (p <0,05, точный двусторонний критерий Фишера). Количество пациентов, находящихся на спонтанном дыхании без обогащения дыхательной смеси увлажненным кислородом, составило во 2-й группе 11 детей, что оказалось статистически значимо выше, чем в 1-й группе (p <0,05, точный двусторонний критерий Фишера), и также было ожидаемым. Количество летальных исходов за период госпитализации достоверно не различалось между группами (табл. 3). Однако мощность исследований недостаточная, кроме распространенности ИВЛ, из-за недостаточного объема выборок.

Анализ ЭКГ показал, что наиболее распространенными являлись синусовая тахикардия — 10 пациентов, в одном случае диагностировано нарушение реполяризации левого желудочка в 1-й группе детей и в одном случае синусовая аритмия. Синусовая брадикардия отмечалась в двух случаях, по одному в каждой группе. Межгрупповых различий не выявлено.

При изучении ЭхоКГ бактериальный эндокардит аортального клапана с перфорацией створок и недостаточностью II–III степени был выявлен в одном случае во 2-й группе, дополнительная хорда левого желудочка обнаружена в двух случаях во 2-й группе, преобладание размеров правых отделов выявлено также в одном случае во 2-й группе, фракция выброса желудочков сердца во всех случаях находилась в пределах референсных значений. Индекс Tei во всех случаях был ниже порогового уровня 0,45. Таким образом, параклинические исследования не выявили характерные симптомы, пригодные для диагностики сепсис-индуцированной кардиомиопатии (СИКМП), поэтому мы использовали термин «кардиальная дисфункция». Следует отметить, что во всех летальных случаях отмечалось диффузное поражение миокарда на гистологическом исследовании, что указывает на бивентрикулярный тип гемодинамического профиля. Данное обстоятельство вынуждает нас сделать предположение, что ЭхоКГ-мониторинг необходимо выполнять в более короткие интервалы времени, чтобы выявлять признаки, характерные для СИКМП.

Поскольку клинические параметры наблюдения оказались достаточно разнонаправленными, то нами были сформулированы клинические критерии САКД, включающие только два фенотипа: первый — устойчивая тахикардия (синусовая) 180–200 уд./мин и более, несмотря на отсутствие в лечении хронотропных препаратов, снижение температуры тела при лихорадке, а также отсутствие очевидных стрессовых факторов, таких как положение интубационной трубки, гипоксии, гиповолемии, дисэлектролитемии, аномальной гликемии и т.д. Второй фенотип характеризовался наличием устойчивой и нарастающей брадикардии при отсутствии факторов, провоцирующих брадикардию (врожденные брадиаритмии, гипотермии, гиперкалиемии, внутричерепные гипертензии, атриовентрикулярные блокады, применение бета-блокаторов, кордарона и сердечных гликозидов).

При исследовании данных критериев в изучаемых группах выявлено, что 4 из 5 пациентов 1-й группы имели такие критерии, а у детей 2-й группы (17 пациентов) таких критериев не встречалось совсем. Расчет размеров выборки, произведенный на приложении Medcalc, показал, что при ошибке первого рода

(Alpha) 0,05 и ошибке второго рода (Beta) 0,2 и выборе точного теста Фишера достаточный размер выборки 1-й группы составляет 4 пациента, 2-й группы – 14 пациентов. Число пациентов в сравниваемых группах превышает вычисленное, статистическая мощность исследования выше 0,8. Методом четырехпольной таблицы установлено статистически значимое преобладание пациентов с предложенными критериями в 1-й группе (группе САКД) (p <0,006, точный двусторонний метод Фишера). Относительный риск (ОР), рассчитанный на приложении Medcalc, составил 27; 95% ДИ 1,68 – 431; z – 2,331, число пациентов, подвергнутых процедуре до достижения вреда (ЧПВ), – 1,385; 95% ДИ (ЧПВ) 2,071–1,04.

Предполагаемые лабораторные параметры физиологического состояния пациентов были протестированы на предмет соответствия клиническим критериям САКД. Как видно из результатов работы, представленных в таблице 4, у пациентов 1-й группы (группы САКД) значения следующих параметров были статистически значимо выше: лактат, NT-PROBNP и СРБ (p <0,05, критерий Манна–Уитни). Уровень лактата входит в критерии гемодинамических расстройств шкалы Phoenix, кроме этого, мощность исследования лактата оказалась недостаточной (табл. 4), поэтому в дальнейшем этот показатель мы не рассматривали.

Как видно из таблицы 4, среднее значение показателя NT-PROBNP составило 8930 пкг/мл в 1-й группе детей (с САКД), во 2-й группе (без САКД) – всего 469 пкг/мл (p=0,008, критерий Манна–Уитни). Значение СРБ было 272 мг/л в 1-й группе против 28 мг/л во 2-й группе (p=0,031, критерий Манна–Уитни). Несмотря на малочисленные выборки, мощность исследования оказалась достаточной (1,0) (табл. 4).

ROC-анализ NT-PROBNP представлен на рисунке 1. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 1,0 при 95% ДИ 0,832 – 1,0 . Оптимальный пороговый критерий составил 2094 пкг/мл, его чувствительность и специфичность достигли возможного максимума 100%, 95% ДИ для чувствительности составил 47,8% – 100%, для специфичности 78,2% – 100%. Положительная и отрицательная предикативная ценность составили также по 100%.

ROC-анализ уровня СРБ, представленный на рисунке 2, показал, что площадь под кривой ROC равна

Таблица 4. Предполагаемые диагностические критерии сепсис-ассоциированной кардиальной дисфункции

Table 4. The proposed diagnostic criteria of sepsis-associated cardiac dysfunction

Параметры / Parameters	**1-я группа / Group 1 n=5 (Me (LQ-UQ)**	**2-я группа / Group 2 n=17 (Me (LQ-UQ)**	**P (критерий Манна–Уитни) / P (Mann–Whitney U-test)**	**Мощность / Test power**
Лактат (ммоль/л) / Lactat (mmol/l)	5,9 (5,6-6,0)	2,5 (1,8-3,3)	0,011	0,1
Ферритин (мкг/л) / Ferritin (mcg/l)	274 (107-494)	204 (57-431)	0,15	1,0
АСТ (Ед/л) / AST (Units/l)	83 (23-120)	44 (26-57)	0,38	1,0
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	4,32 (3,2-5,3)	4,37 (3,3-5,08)	0,9	0,05
СОЭ (мм/ч) / ESR (mm/h)	39 (26-39)	28 (16-43)	0,5	0,5
Пресепсин (пг/мл) / Presepsin (pg/ml)	2456 (219-3046)	360 (223-526)	0,3	1,0
ПКТ (нг/мл) / PCT (ng/ml)	0,7 (0,46-86)	0,8 (0,1-10,2)	0,57	0,05
НУМПГ (пг/мл) / NT-PROBNP (pg/ml)	8930 (600-10683)	469 (343-1734)	0,008	1,0
СРБ (мг/л) / CRP (mg/l)	272 (93,7-274)	28 (132-94)	0,031	1,0

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; НУМПГ – N-концевой натрийуретический мозговой прогормон; ПКТ – прокальцитонин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Note: AST – aspartate aminotransferase; NT-PROBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PCT – procalcitonin; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein.

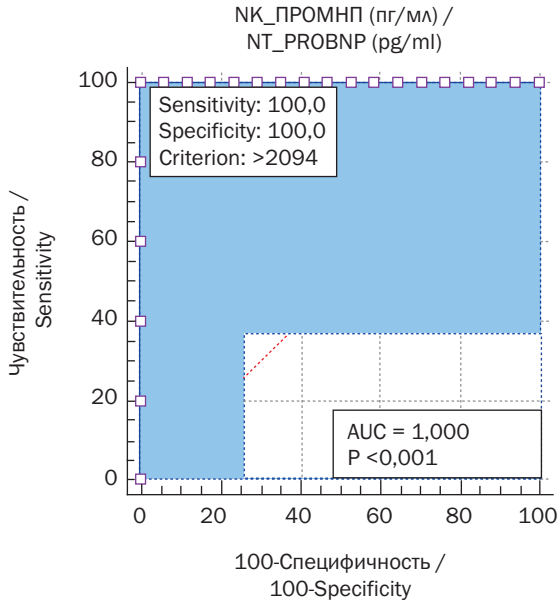


Рис. 1. ROC-кривая N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида

Fig. 1. ROC-curve of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

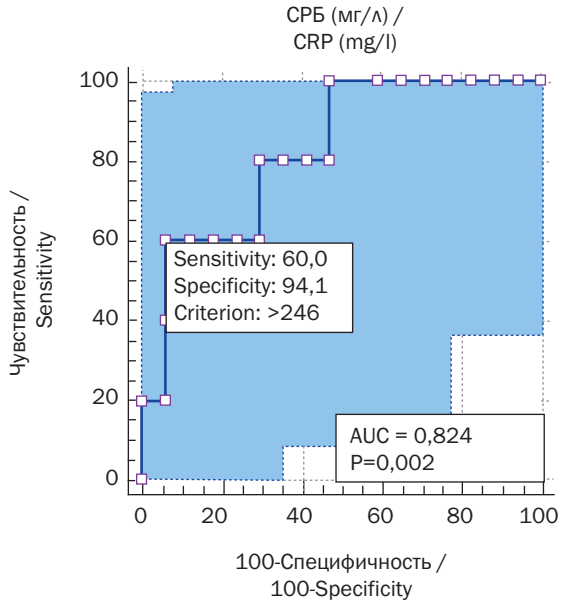


Рис. 2. ROC-кривая С-реактивного белка (СРБ)

Fig. 2. ROC curve of C-reactive protein (CRP)

0,824, при этом чувствительность порогового критерия — 60%, что является недостаточным для надежной диагностики САКД.

ВЫВОДЫ

1. Клиническим диагностическим критерием САКД у детей является устойчивая тахикардия (синусовая) 180–200 уд./мин.

2. Концентрация NT-PROBNP в крови 2094 пкг/мл и выше является лабораторным маркером САКД у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.J.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease

Study. Lancet. 2020;395(10219):200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
2. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R. et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. JAMA. 2024;331(8):665–674. DOI: 10.1001/jama.2024.0179.
3. Миронов П.И., Александрович Ю.С., Трембач А.В., Пшениснов К.В., Лекманов А.У. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции pSOFA, PELOD 2 и Phoenix Sepsis Score у детей с сепсисом: ретроспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;3:152–160. DOI: 10.21320/1818-474X-2024-3-152-160.
4. Macido A. A Brief Overview of Sepsis Induced Cardiomyopathy. J Critical Care & Emerg Med. 2024;3(2):1–4. DOI: 10.47363/JCCEM/2024(3)140.
5. Yang C., Ma J., Guo L., Li B., Wang L., Li M., Wang T., Xu P., Zhao C. NT-Pro-BNP and echocardiography for the early assessment of cardiovascular dysfunction in neonates with sepsis. Medicine. 2022;101:37(e30439). DOI: 10.1097/MD.0000000000030439.
6. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В., Быков Ю.В. Кардиальная дисфункция у новорожденных с внутриамниотической инфекцией. Анестезиология и реаниматология. 2023;3:17–23. DOI: 10.17116/anaesthesiology202303117.
7. van Nassau S.C., van Beek R.H., Driessen G.J., Hazelzet J.A., van Wering H.M., Boeddha N.P. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. Front Pediatr. 2018;6:266. DOI: 10.3389/fped.2018.00266.
8. Копытова Е.В., Спичак И.И., Агульник А., Пристанскова Е.А., Киргизов К.И., Жуковская Е.В., Лазарев В.В. Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии-онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2018;5(1):17–33. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33.
9. Cruz A.T., Lane R.D., Balamuth F., Aronson P.L., Ashby D.W., Neuman M.I., Souganidis E.S., Alpern E.R., Schlapbach L.J. Updates on pediatric sepsis. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020;1(5):981–993. DOI: 10.1002/emp2.12173.
10. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., Deymann A.J., Lin J.C., Nguyen T.C., Okhuysen-Cawley R.S., Relvas M.S., Rozenfeld R.A., Skippen P.W., Stojadinovic B.J., Williams E.A., Yeh T.S., Balamuth F., Brierley J., de Caen A.R., Cheifetz I.M., Choong K., Conway E.Jr., Cornell T., Doctor A., Dugas M.A., Feldman J.D., Fitzgerald J.C., Flori H.R., Fortenberry J.D., Graciano A.L., Greenwald B.M., Hall M.W., Han Y.Y., Hernan L.J., Irazuzta J.E., Iselin E., van der Jagt E.W., Jeffries H.E., Kache S., Katyal C., Kissoon N., Kon A.A., Kutko M.C., MacLaren G., Maul T., Mehta R., Odetola F., Parbuoni K., Paul R., Peters M.J., Ranjit S., Reuter-Rice K.E., Schnitzler E.J., Scott H.F., Torres A.Jr., Weingarten-Arams J., Weiss S.L., Zimmerman J.J., Zuckerberg A.L. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45(6):1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425.

REFERENCES

1. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.J.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
2. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R. et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. JAMA. 2024;331(8):665–674. DOI: 10.1001/jama.2024.0179.
3. Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S., Trembach A.V., Pshenisnov K.V., Lekmanov A.U. Comparative assessment of the predictive ability of organ dysfunction scales pSOFA, PELOD 2 and Phoenix Sepsis Score in pediatric sepsis: retrospective observational study. Annals of Critical Care. 2024;3:152–160. DOI: 10.21320/1818-474X-2024-3-152-160.
4. Macido A. A Brief Overview of Sepsis Induced Cardiomyopathy. J Critical Care & Emerg Med. 2024;3(2):1–4. DOI: 10.47363/JCCEM/2024(3)140.
5. Yang C., Ma J., Guo L., Li B., Wang L., Li M., Wang T., Xu P., Zhao C. NT-Pro-BNP and echocardiography for the early assessment of cardiovascular dysfunction in neonates with sepsis. Medicine. 2022;101:37(e30439). DOI: 10.1097/MD.0000000000030439.
6. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pavlovskaya E.Yu., Pshenisnov K.V., Bykov Yu.V. Cardiac dysfunction in newborns with intraamniotic infection. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2023;3:17–23. DOI: 10.17116/anaesthesiology202303117. (In Russian).

7. van Nassau S.C., van Beek R.H., Driessen G.J., Hazelzet J.A., van Wering H.M., Boeddha N.P. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. Front Pediatr. 2018;6:266. DOI: 10.3389/fped.2018.00266.
8. Kopytova E.V., Spichak I.I., Agulnik A., Pristanskova E.A., Kirgizov K.I., Zhukovskaya E.V., Lazarev V.V. Standardization of approaches to early detection of risk patients for escalation of treatment in department of pediatric hematology and oncology: a report of the working group on the implementation of the scale "ROSRISK". The results of the survey of the hospitals of Russia and the model of organization of care. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2018;5(1):17-33. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33. (In Russian).
9. Cruz A.T., Lane R.D., Balamuth F., Aronson P.L., Ashby D.W., Neuman M.I., Souganidis E.S., Alpern E.R., Schlapbach L.J. Updates on pediatric sepsis. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020;1(5):981–993. DOI: 10.1002/emp2.12173.
10. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., Deymann A.J., Lin J.C., Nguyen T.C., Okhuysen-Cawley R.S., Relvas M.S., Rozenfeld R.A., Skippen P.W., Stojadinovic B.J., Williams E.A., Yeh T.S., Balamuth F., Brierley J., de Caen A.R., Cheifetz I.M., Choong K., Conway E.Jr., Cornell T., Doctor A., Dugas M.A., Feldman J.D., Fitzgerald J.C., Flori H.R., Fortenberry J.D., Graciano A.L., Greenwald B.M., Hall M.W., Han Y.Y., Hernan L.J., Irazuzta J.E., Iselin E., van der Jagt E.W., Jeffries H.E., Kache S., Katyal C., Kissoon N., Kon A.A., Kutko M.C., MacLaren G., Maul T., Mehta R., Odetola F., Parbuoni K., Paul R., Peters M.J., Ranjit S., Reuter-Rice K.E., Schnitzler E.J., Scott H.F., Torres A.Jr., Weingarten-Arams J., Weiss S.L., Zimmerman J.J., Zuckerberg A.L. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45(6):1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425.

УДК 617-089
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.73.19.018

ПРОБЛЕМА ПОДГОТОВКИ ЖЕЛУДКА К ФИБРОГАСТРОСКОПИИ В ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИИ

© Максим Владимирович Гавщук[1, 2], Олег Валентинович Лисовский[1], Михаил Александрович Протченков[1, 2], Ирина Ивановна Могилева[1], Юлия Васильевна Кузнецова[1], Александра Михайловна Спирина[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[2] Городская больница № 26. 196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Максим Владимирович Гавщук — к.м.н., доцент кафедры общей медицинской практики. E-mail: gavshuk@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4521-6361 SPIN: 2703-3589

Для цитирования:
Гавщук М.В., Лисовский О.В., Протченков М.А., Могилева И.И., Кузнецова Ю.В., Спирина А.М. Проблема подготовки желудка к фиброгастроскопии в экстренной хирургии. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):210–215.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.73.19.018

Поступила: 13.01.2025 **Одобрена: 05.02.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Актуальной проблемой ургентной хирургии остаются гастродуоденальные кровотечения, требующие выполнения экстренной фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), возможности которой могут нивелироваться наличием содержимого в желудке у больного, поступающего по экстренным показаниям. Для подготовки к ФЭГДС применяют промывание желудка холодной водой, которое требует времени и доставляет дискомфорт пациентам. ***Цель исследования*** — оценить актуальность промывания желудка перед экстренной ФЭГДС. ***Материалы и методы.*** Анализированы случаи выполнения экстренной ФЭГДС в Санкт-Петербургской Городской больнице № 26 за 2022 год по данным журнала учета выполненных исследований и внутрибольничной информационной системы. ***Результаты.*** В 2022 году выполнено 514 экстренных эндоскопических исследований желудка. В 310 (60,3%) случаях перед ФЭГДС выполнялась установка зонда и промывание желудка холодной водой. Исследование было затруднено из-за желудочного содержимого в 300 (58,4%) случаях. В 65 (12,6%) случаях в желудке находилась кровь, в 235 (45,7%) случаях — пища, что требовало повторного выполнения исследования после промывания желудка или в отсроченном периоде. Среди 235 случаев неполного осмотра желудка из-за наличия пищи до экстренной гастроскопии промывание желудка проводилось в 116 (49,4%) случаях. ***Заключение.*** Процедура промывания желудка остается востребованным способом подготовки к экстренной ФЭГДС в ургентной хирургии и скорой медицинской помощи в условиях стационара. Выявленные случаи неэффективности промывания желудка через зонд обусловливают необходимость углубленного изучения проблемы и усовершенствования технологии подготовки к экстренной гастроскопии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *гастродуоденальное кровотечение, ургентная хирургия, промывание желудка, экстренная фиброгастроскопия*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.73.19.018

THE PROBLEM OF PREPARING THE STOMACH FOR FIBROGASTROSCOPY IN EMERGENCY SURGERY

© Maksim V. Gavshchuk[1, 2], Oleg V. Lisovskii[1], Mikhail A. Protchenkov[1, 2], Irina I. Mogileva[1], Yuliya V. Kuznetsova[1], Alexandra M. Spirina[2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[2] City Hospital N 26. 2 Kosciusko str., Saint Petersburg 196247 Russia Federation

Contact information
Maxim V. Gavshchuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Medical Practice.
E-mail: gavshuk@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4521-6361 SPIN: 2703-3589

For citation:
Gavshchuk MV, Lisovskii OV, Protchenkov MA, Mogileva II, Kuznetsova YuV, Spirina AM. The problem of preparing the stomach for fibrogastroscopy in emergency surgery. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):210–215. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.73.19.018

Received: 13.01.2025 **Revised: 05.02.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Gastroduodenal bleeding remains a significant challenge in emergency surgery, necessitating emergency fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS), the efficacy of which can be compromised by the presence of gastric contents in patients with acute indications. Gastric lavage with cool water is used to prepare patients for FGDS and takes time, causing discomfort to patients. ***The purpose*** — to assess the relevance of gastric lavage before emergency FEGDS. ***Materials and methods***. The cases of emergency FEGDS in St. Petersburg City Hospital N 26 for 2022 were analyzed according to the journal of accounting for completed studies and the in-hospital information system. ***Results***. In 2022, 514 emergency endoscopic examinations of the stomach were performed. In 310 (60.3%) cases, a probe was inserted and the stomach was rinsed with cold water before FEGDS. The study was difficult due to gastric contents in 300 (58.4%) cases. In 65 (12.6%) cases there was blood in the stomach, in 235 (45.7%) cases there was food, which required repeated examination after gastric lavage or in a delayed period. Among 235 cases of incomplete examination of the stomach due to the presence of food before emergency gastroscopy, gastric lavage was performed in 116 (49.4%) cases. ***Conclusion.*** Gastric lavage remains a actual way of preparing for emergency FEGDS in urgent surgery and emergency medical care in a hospital setting. The revealed cases of ineffectiveness of gastric lavage through a probe necessitate an in-depth study of the problem and improvement of the technology of preparation for emergency gastroscopy.

KEYWORDS: *gastroduodenal bleeding, urgent surgery, gastric lavage, emergency fibrogastroscopy*

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение — это жизнеугрожающая ситуация, требующая экстренной хирургической помощи. Традиционно в клинической практике используется классификация кровотечений по локализации источника, что позволяет стандартизировать диагностические и лечебные мероприятия. При анатомической локализации патологического процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке говорят о гастродуоденальных кровотечениях (ГДК), количество которых в Российской Федерации составляет около 50 000 случаев в год [1]. Причиной кровотечения могут быть различные заболевания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные и доброкачественные опухоли и т. д. [1–4]. При этом анатомическая локализация патологического процесса и современные возможности хирургических технологий обусловливают необходимость схожих диагностических и лечебных мероприятий. В настоящее время развитие стационарных отделений скорой медицинской помощи расширяет рамки возможных диагностических и лечебных мероприятий, что требует наличия соответствующих компетенций не только у хирургов, но и у специалистов скорой медицинской помощи [5, 6]. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) является обязательным методом верификации диагноза, который позволяет во многих случаях осуществить остановку кровотечения [1]. По данным федерального статистического наблюдения (форма № 30), за 2022 год в Российской Федерации выполнено 6 495 693 ФЭГДС, из них по экстренным показаниям — 497 732 (7,7%) процедур. Лечебных ФЭГДС выполнено 231 259 (3,6%), из них 49 254 вмешательства для остановки кровотечения, что составило 21,3% лечебных ФЭГДС [2, 7].

Однако современные возможности эндоскопической аппаратуры могут нивелироваться наличием содержимого в желудке у больного, поступающего по экстренным показаниям. Для подготовки к экстренной ФЭГДС используется процедура установки зонда в желудок и его промывания от содержимого холодной водой. Промывание желудка требует времени и доставляет дискомфорт пациентам. Многие больные боятся установки зонда в желудок и категорически отказываются либо требуют выполнения процедуры под наркозом. Медикаментозная седация или наркоз требуют дополнительной подготовки, привлечения анестезиологической бригады с применением соответствующих технологий, что значительно увеличивает расходование ресурсов стационара, что является экономически неоправданным при исключении патологии, требующей госпитализации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — оценить актуальность промывания желудка перед экстренной ФЭГДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на клинической базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в Городской больнице № 26. Анализированы случаи проведения экстренной ФЭГДС за 2022 год по данным журнала учета выполненных исследований и внутрибольничной информационной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2022 году выполнено 514 экстренных эндоскопических исследований желудка. При этом в 310 (60,3%) случаях перед процедурой выполнялась установка зонда и промывание желудка холодной водой. ФЭГДС была затруднена из-за желудочного содержимого в 300 (58,4%) случаях. В 65 (12,6%) случаях в желудке находилась кровь, в 235 (45,7%) случаях — пища, что требовало повторного выполнения исследования после промывания желудка или в отсроченном периоде. В случаях наличия крови в желудке, в зависимости от объема содержимого, проводилось промывание желудка через рабочий канал эндоскопа или прекращение исследования и промывание желудка через зонд с последующей повторной ФЭГДС. При этом в 5 (1,0%) случаях ситуация расценена как гемотампонада желудка, что потребовало выполнения экстренной лапаротомии и гастротомии с последующей эвакуацией содержимого и остановкой кровотечения путем прошивания источника кровотечения в 4 (0,8%) случаях и резекции 2/3 желудка по Бильрот 2 в 1 (0,2%) случае.

Среди 235 случаев неполного осмотра желудка из-за наличия пищи до экстренной гастроскопии промывание желудка проводилось в 116 (49,4%) случаях. При этом в большинстве случаев первоначальное промывание желудка проводилось через назогастральный зонд диаметром 18 Fr холодной дистиллированной или кипяченой водой, которая имела комнатную температуру.

Полученные результаты продемонстрировали малую эффективность промывания желудка через назогастральный зонд холодной водой. Существуют отдельные сообщения о том, что ФЭГДС без предварительного промывания желудка у больных с ГДК может быть эффективна в 85,6% случаев. Промывание желудка с помощью зонда 30 Fr замедляет подготовку на 30–60 минут, но увеличивает количество эффективных эндоскопий до 93,7% случаев [8, 9]. Однако в клинических рекомендациях и статьях, посвященных геморрагическим осложнениям язвенной болезни [8–10], не конкретизируется необходимый диаметр зонда, способ установки и температура «холодной» воды.

Некоторые современные эндоскопы обладают рабочим каналом диаметром до 1 см, что позволяет проводить промывание желудка во время эндоскопии, но эта процедура, как и повторные исследования, увеличивает нагрузку на эндоскопическую службу и приводит к более быстрому изнашиванию и выходу из строя эндоскопической аппаратуры, что усугубляет проблему технического оснащения [1].

Таким образом, промывание желудка остается актуальной процедурой, которой не уделяется достаточного внимания со стороны профессионального сообщества. Давно отработанная методика выполнения и технологическая простота расходных материалов делает изучение проблемы непрестижным. В то же время полученные результаты демонстрируют необходимость повышения эффективности промывания желудка перед экстренной гастроскопией, что оказывает непосредственное влияние на клиническую и экономическую эффективность современных эндоскопических технологий диагностики и лечения заболеваний желудка. Несомненно, что для оптимизации методики целесообразно широкое применение желудочных зондов большого диаметра (30 Fr и более). Интересен вопрос о необходимой температуре воды для промывания желудка, при повышении которой ускоряется растворение и эвакуация содержимого [11], но увеличивается риск рецидива или усиления кровотечения. Возможно, современные технологии остановки кровотечения уже позволяют отойти от промывания желудка холодной водой, что требует дополнительных клинических исследований. Кроме того, существует современный научный потенциал, который позволяет предложить другие технологические решения: разработка специальной жидкости для промывания желудка, новых конструкций зондов и т. д.

ВЫВОДЫ

Процедура промывания желудка остается востребованным способом подготовки к экстренной ФЭГДС в ургентной хирургии и скорой медицинской помощи в условиях стационара.

Выявленные случаи неэффективности промывания желудка через зонд обусловливают необходимость углубленного изучения проблемы и усовершенствования технологии подготовки к экстренной гастроскопии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Королев М.П., Аванесян Р.Г., Федотов Л.Е., Федотов Б.Л., Антипова М.В., Хафизов Л.З. Возможности и место эндоскопии в улучшении результатов лечения гастродуоденальных кровотечений. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2023;182(1):93–97. DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-1-93-97.
2. Ревишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Марков П.В., Гогия Б.Ш., Горин Д.С., Ушаков А.А., Оруд-

жева С.А., Кузнецов А.В., Шелина Н.В., Овечкин А.И. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2022 год. М.: Доминант; 2023.
3. Стилиди И.С., Сигуа Б.В., Земляной В.П., Курков А.А., Губков И.И. Рак желудка, осложненный кровотечением. Систематический обзор литературы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;6:102–115. DOI: 10.17116/hirurgia2022061102.
4. Барсукова И.М., Акимов В.П. Острая хирургическая патология органов брюшной полости в Санкт-Петербурге: история и современное состояние вопроса. В кн.: Акомов В.В., ред. Острые хирургические заболевания органов брюшной полости: Руководство. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 2021:13–26.
5. Парфенов В.Е., Демко А.Е., Ромашкин-Тиманов М.В., Барсукова И.М., Пивоварова Л.П., Афончиков В.С., Дубикайтис П.А., Тявокина Е.Ю., Бумай А.О., Гавщук М.В. Скорая медицинская помощь в стационаре: алгоритмы оказания скорой медицинской помощи при поступлении пациентов хирургического профиля. Учебно-методическое пособие. ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». СПб.: Фирма Стикс; 2018.
6. Теплов В.М., Алексанин С.С., Цебровская Е.А. и др. Новое в профессиональных компетенциях персонала стационарного отделения скорой медицинской помощи. Медицина катастроф. 2021;2(114):59–64. DOI: 10.33266/2070-1004-2021-2-59-64.
7. Ревишвили А.Ш., ред. Эндоскопия в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2022 год. М.: РУСТПРЕСС; 2023.
8. Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Сатинов А.В., Рыжиков М.Г., Оганян А.В., Брюхов А.Н., Колмаков П.Н. Характеристика структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Вестник СурГУ. Медицина. 2021;2(48):22–29. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-22-29.
9. Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Рыжиков М.Г., Оганян А.В. Подготовка верхних отделов пищеварительного тракта при кровотечениях. Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(5):93–98. DOI: 10.18699/SSMJ20220512.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131.
11. Гавщук М.В. Какой водой промывать желудок при кровотечении? В кн.: Материалы VIII Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны». СПб; 2024;51–52.

REFERENCES

1. Korolev M.P., Avanesyan R.G., Fedotov L.E., Fedotov B.L., Antipova M.V., Khafizov L.Z. Possibilities and place of endoscopy in improving the results of treatment of gastroduodenal bleedings. Grekov's Bulletin of Surgery. 2023;182(1):93–97. DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-1-93-97. (In Russian).
2. Revishvili A.Sh., Olovyannyy V.E., Sazhin V.P., Markov P.V., Gogiya B.Sh., Gorin D.S., Ushakov A.A., Orudzheva S.A., Kuznetsov A.V., Shelina N.V., Ovechkin A.I. Surgical care in the Russian Federation. Informatsionno-analiticheskiy sbornik za 2022 god. Moscow: Dominant; 2023. (In Russian).
3. Stilidi I.S., Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Kurkov A.A., Gubkov I.I. Gastric cancer complicated by bleeding. A systematic review. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2022;(6):102–115. DOI: 10.17116/hirurgia2022061102. (In Russian).
4. Barsukova I.M., Akimov V.P. Acute surgical pathology of abdominal organs in St. Petersburg: history and current state of the issue. In: Akomov V.V., red. Ostrye khirurgicheskie zabolevaniya organov bryushnoy polosti. Rukovodstvo. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Saint Petersburg: Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni I.I. Mechnikova; 2021:13–26. (In Russian).
5. Parfenov V.E., Demko A.E., Romashkin-Timanov M.V., Barsukova I.M., Pivovarova L.P., Afonchikov V.S., Dubikaytis P.A., Tyavokina E.Yu., Bumay A.O., Gavshchuk M.V. Emergency medical care in a hospital: algorithms for providing emergency medical care upon admission of surgical patients. Uchebno-metodicheskoe posobie. GBU "Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut skoroy pomoshchi imeni I.I. Dzhanelidze". Saint Petersburg: Firma Stiks; 2018. (In Russian).
6. Teplov V.M., Aleksanin S.S., Tsebrovskaya E.A., Kolomoytsev V.V., Burykina V.V., Lebedeva A.A., Belash V.A., Bagnenko S.F. New Professional Competences of Inpatient Emergency Department Staff. Disaster Medicine. 2021;2:59–64. DOI: 10.33266/2070-1004-2021-2-59-64. (In Russian).
7. Revishvili A. Sh., red. Endoscopy in the Russian Federation: Information and analytical collection for 2022. Moscow: RUSTPRESS; 2023. (In Russian).

8. Darvin V.V., Ilkanich A.YA., Satinov A.V., Ryzhikov M.G., Oganian A.V., Bryukhov A.N., Kolmakov P.N. Features of patients' profile with acute bleeding from the upper gastrointestinal tract. Vestnik SurGU. Meditsina. 2021;2(48):22–29. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-22-29. (In Russian).
9. Ilkanich A.Ya., Darvin V.V., Ryzhikov M.G., Oganian A.V. Preparing the upper gastrointestinal tract for an esophagogastroduodenoscopy to identify the source of acute bleeding. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2022;42(5):93–98. DOI: 10.18699/SSMJ20220512. (In Russian).
10. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Bordin D.S., Burkov S.G., DerinovA.A., Efetov S.K., Lapina T.L., Pavlov P.V., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Uljanin A.I., Fedorov E.D., Sheptulin A.A. Diagnostics and Treatment of Peptic Ulcer in Adults. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii, Rossiyskogo obshchestva kolorektal'nykh khirurgov, Rossiyskogo endoskopicheskogo obshchestva i Nauchnogo soobshchestva po sodeystviyu klinicheskomu izucheniyu mikrobioma cheloveka. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131. (In Russian).
11. Gavshchuk M.V. What kind of water should I wash my stomach with when bleeding? In: Proceedings of the VIII National Congress with international participation "Healthy children — the future of the country". Saint Petersburg; 2024;51–52. (In Russian).

УДК [616.344-002-031.84-06-07]-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА С УЧЕТОМ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Михаил Сергеевич Вагин[1], Эльвира Николаевна Федулова[1], Анатолий Ильич Хавкин[2, 3]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация

[2] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62, Российская Федерация

[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

Контактная информация
Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280 SPIN: 6070-9473

Для цитирования:
Вагин М.С., Федулова Э.Н., Хавкин А.И. Особенности окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона с учетом формы заболевания. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):216–221. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

Поступила: 18.12.2024 **Одобрена: 24.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Воспалительные заболевания кишечника – хронические рецидивирующие заболевания с неуточненной этиологией, часто приводящие к инвалидизации. К ним относят болезнь Крона и язвенный колит. При болезни Крона осложненные формы носят самый неблагоприятный прогноз у пациентов, особенно у детей, так как требуют хирургического лечения, что необходимо предотвратить на этапе постановки диагноза. ***Цель работы*** – доказать взаимосвязь развития стриктурирующей формы болезни Крона и дисбаланса окислительного стресса и актиоксидантной системы. ***Материалы и методы.*** Выборку составили 16 пациентов с болезнью Крона воспалительной формы и 10 больных – группу со стриктурирующей формой. Всем больным проводили исследование биомаркеров окислительного стресса (ишемия модифицирующий альбумин (ИМА) плазмы, малондиальдегид (МДА) плазмы) и антиоксидантной системы (SH-группы плазмы, каталаза и восстановленный глутатион эритроцитов). ***Вывод.*** Полученные результаты показали четкую зависимость между активностью окислительного стресса и дефицита антиоксидантов в формировании стриктурирующей формы болезни Крона, что может быть использовано в прогнозировании при дебюте заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, окислительный стресс, антиоксидантная система, стриктурирующая форма болезни Крона*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHILDREN WITH CROHN'S DISEASE, TAKING INTO ACCOUNT THE FORM OF THE DISEASE

© Mikhail S. Vagin[1], Elvira N. Fedulova[1], Anatoly I. Khavkin[2, 3]

[1] Volga Region Research Medical University. 10/1 Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod 603005 Russian Federation

[2] Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 115093 Russian Federation

[3] Belgorod State National Research University, Medical Institute. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

Contact information
Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University.
E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280 SPIN: 6070-9473

For citation:
Vagin MS, Fedulova EN, Khavkin AI. Features of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn's disease, taking into account the form of the disease. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):216–221. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

Received: 18.12.2024 **Revised: 24.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Inflammatory bowel diseases are chronic recurrent diseases of unknown etiology that often lead to disability. They include Crohn's disease and ulcerative colitis. In complicated forms of Crohn's disease, the prognosis is the most unfavorable in patients, especially in children, since they require surgical treatment, which at this stage should be prevented at the stage of diagnosis. ***The aim of the work*** is to prove the relationship between the development of the stricturing form of Crohn's disease and the imbalance of oxidative stress and the antioxidant system. ***Materials and methods.*** The sample consisted of 16 patients with inflammatory Crohn's disease and 10 patients — a group with a stricturing form. All patients underwent a study of oxidative stress biomarkers (plasma ischemia modifying albumin (IMA), plasma malondialdehyde (MDA) and the antioxidant system (plasma SH groups, catalase and reduced glutathione of erythrocytes). ***Conclusion.*** The obtained results showed a clear relationship between the activity of oxidative stress and antioxidant deficiency in the formation of the stricturing form of Crohn's disease, which can be used in prognostication at the onset of the disease.

KEYWORDS: *inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, oxidative stress, antioxidant system, stricturing form of Crohn's disease*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические рецидивирующие заболевания неясной этиологии с многочисленными клиническими проявлениями, в том числе внекишечными. Традиционно они включают в себя болезнь Крона (БК), язвенный (ЯК) и недифференцированный колит. Болезнь Крона характеризуется трансмуральным, сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего желудочно-кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений.

Особый интерес в настоящее время вызывает прогнозирование развития осложненных форм БК. Они включают в себя пенетрирующую и стенозирующие формы, а также их сочетание. Именно возникновение таких осложнений, как свищи и стриктуры требуют более агрессивного лечения, в первую очередь хирургического.

Свищи встречаются у 15% пациентов детского возраста с БК. Для диагностики свищей и определения степени заболевания необходима мультимодальная оценка, включающая сочетание эндоскопии и поперечной визуализации, обычно магнитно-резонансной. Определение оптимальных стратегий лечения свищей остается проблемой из-за ограниченности возможностей прогнозирования и диагностики развития данной формы БК [2].

Развитие стриктур при БК также является неблагоприятным вариантом течения. Данное осложнение может стать причиной развития ургентного состояния — непроходимости кишечника, поэтому прогнозирование или ранняя диагностика данных форм заболевания приведет к улучшению качества жизни, снижению риска инвалидизации.

Прогнозирование течения БК уже при первичной постановке диагноза имеет большое значение, так как определяет выбор тактики ведения больного и своевременное назначение адекватной терапии, что позволит предупредить развитие осложнений, а следовательно, предотвратить инвалидизацию детей, повысить качество их жизни [3].

В настоящее время крайне мало исследований, которые посвящены раннему поиску признаков осложненных форм БК у детей. Для того чтобы выявить данные риски, в первую очередь необходимо обратиться к патогенезу этого заболевания, одним из порочных кругов которого является дисбаланс в окислительном стрессе и антиоксидантной системе [4].

Известно, что дисбаланс окислительного стресса и антиоксидантной системы оказывают свое влияние на активность хронического воспаления, ВЗК не является исключением. Их роль была доказана экспериментально, исследования на моделях животных ВЗК зарегистрировали повышение уровня образования реактивных частиц (супероксид, пероксиднитрит, хлорноватистая кислота) и снижение уровня эндогенных факторов антиоксидантной системы (глутатион и супероксиддисмутаза) [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать отличительные черты окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с БК в зависимости от формы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборку составили 26 пациентов с диагнозом «болезнь Крона», из которых группу с воспалительной формой (на основе клинико-эндоскопических показателей) составили 16 больных, группу со стриктурирующей формой — 10 больных. Диагноз каждого ребенка был установлен до момента исследования, его верификация проводилась в комплексе обследований, включающих клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические данные. Исследование носило проспективный характер: обследование проводилось до верификации осложнения. В основе работы лежат результаты лабораторных исследований: биомаркеров окислительного стресса (ишемия модифицирующий альбумин (ИМА) плазмы, малондиальдегид (МДА) плазмы) и антиоксидантной системы (SH-группы плазмы, каталаза и восстановленный глутатион эритроцитов) у детей с установленным диагнозом «болезнь Крона» и получающих лечение в педиатрическом отделении № 1 Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. От родителей детей (или от самих детей старше 15 лет) получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistics версии 23.0. Принадлежность выборки к закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка, который для исследуемых групп составил менее 0,05, и коэффициентов асимметрии и эксцесса.

Данные описаны медианой, нижним и верхним квартилем – Me [Q0.25; Q0.75]. Первоначально результаты исследования обработаны методами непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни с целью доказательства наличия значимой разницы в уровнях биомаркеров окислительного стресса между стриктурирующей и неосложненной формами болезни Крона. Для оценки взаимосвязей каждого показателя биомаркера в возможном формировании осложненной формы БК использовался факторный анализ. Критерий адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составил 0,614, что характеризует выборку с соответствующей степенью адекватности для применения факторного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке различий уровня биомаркеров окислительного стресса и антиоксидантной системы между группами стриктурирующей и воспалительной формы БК методом Манна–Уитни статистически значимая разница наблюдается при оценке уровня всех биомаркеров окислительного стресса (табл. 1).

В связи с тем, что изучаемые биомаркеры относятся к характеристикам двух, в теории, взаимно антагонистических систем (окислительный стресс и антиоксидантная система), нам показалось интересным оценить: действительно ли имеется дисбаланс свободнорадикальной активности при формировании стриктурирующей формы БК, а также какие маркеры наиболее активно повлияли на ее развитие. Для этих целей был проведен факторный анализ. Матрица компонентов (табл. 2) демонстрирует два выделенных компонента. В первом отмечается больший вклад дефицита биомаркеров антиоксидантной системы, а во втором – преобладание окислительного стресса. Это подтверждает гипотезу о роли нарушения равновесия между данными системами, то есть дефицит антиоксидантов и преобладание окислительного стресса приводят к формированию осложненных форм БК.

Одним из механизмов формирования стенозирующей формы БК является фиброз на фоне течения хронического воспаления [5, 6]. Несмотря на отсутствие научных данных о влиянии активных форм кислорода на развитие стриктур, в настоящее время доказано влияние дисбаланса окислительного

Таблица 1. Описание данных с учетом оценки различий между группами осложненной и неосложненной формы болезни Крона

Table 1. Description of data taking into account the assessment of differences between groups of complicated and uncomplicated forms of Crohn's disease

Показатель / Indicator	**Me [Q0.25; 0.75] Воспалительная форма / Inflammatory form (n=16)**	**Me [Q0.25; 0.75] Стриктурирующая форма / Stricturing form (n=10)**
Ишемия модифицирующий альбумин (ед. опт. пл.) / Ischemia modifying albumin (units of optical density)*	0,3092 [0,2987; 0,3494]	0,5447 [0,4186; 0,5878]
Малондиальдегид (нмоль/мл) / Malondialdehyde (nmol/ml)*	0,8350 [0,7900; 1,4300]	2,5375 [1,1860; 2,8000]
Каталаза (ед. акт./г Hb) / Catalase (units act./g Hb)*	25,51 [20,89; 29,79]	19,90 [18,85; 21,10]
SH-группы / SH groups (μM)*	300,44 [200,66; 350,024]	186,05 [178,29; 200,44]
GSH (мкмоль/г Hb / μmol/g Hb)*	6,22 [4,13; 8,37]	3,83 [2,35; 4,17]

*p <0,0001.

Таблица 2. Матрица компонентов факторного анализа

Table 2. Matrix of Factor Analysis Components

Показатель / Indicator	**Компонент / Components**	
	1	**2**
Ишемия модифицирующий альбумин / Ischemia modifying albumin	–0,081	0,778
Малондиальдегид / Malondialdehyde	–0,074	0,704
Каталаза / Catalase	0,933	–0,051
SH-группы / SH groups	0,931	–0,093
GSH	0,652	–0,067

стресса и антиоксидантных факторов на формирование фиброза. Процесс фиброза связан с хроническим воспалением, метаболическим гомеостазом и передачей сигналов трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), где баланс между окислительной и антиоксидантной системами, по-видимому, является ключевым модулятором в управлении этими процессами [7].

Клинический пример 1

Девочка с дебютом заболевания в 12 лет, с клинической картиной хронического колита с высокой воспалительной активностью. Лечение: 5-АСК, глюкокортикостероиды (ГКС), ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). На момент исследования осложнений в виде свищей и стриктур не отмечалось. Показатели биомаркеров окислительного стресса: ИМА — 0,3044 ед. опт. пл., МДА — 0,8141 нмоль/мл; антиоксидантной системы: каталаза — 26,41 ед. акт./г Hb, SH-группы —320,024 μM, GSH — 7,12 мкмоль/г Hb.

Клинический пример 2

Девочка с дебютом заболевания в 14 лет, с клинической картиной хронического колита с умеренной воспалительной активностью. Лечение: 5-АСК, ГКС, азатиоприн, ингибитор ФНО-альфа. В период обследования на очередной госпитализации эндоскопически отмечается формирование стриктур нисходящей подвздошной кишки. Показатели биомаркеров окислительного стресса в начале исследования: ИМА — 0,3396 ед. опт. пл., МДА — 1,2945 нмоль/мл; антиоксидантной системы: каталаза — 20,87 ед. акт./г Hb, SH-группы — 180,945 μM, GSH — 2,97 мкмоль/г Hb.

ВЫВОД

В данной работе продемонстрирована значимость уровня окислительного стресса и антиоксидантной системы в формировании стриктурирующей формы БК, выявлены четкие закономерности, в частности то, что дефицит антиоксидантов и повышенная концентрация активных форм кислорода играют равные роли в данном процессе. Полученные знания могут послужить основой для разработкиспособа прогнозирования и диагностики осложненных форм БК на основе исследований вышеописанных биомаркеров [8, 9]. Результаты исследования подтверждаются двумя клиническими примерами с разным течением заболевания у детей. В примере со стриктурирующим течением исследование проводилось до подтверждения возникновения осложнения, что свидетельствует, что уже на начальном этапе развития болезни окислительный стресс играет важнейшую роль в формировании фенотипа заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hu S., Zhao M., Li W., Wei P., Liu Q., Chen S., Zeng J., Ma X., Tang J. Preclinical evidence for quercetin against infl ammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. Infl ammopharmacology. 2022;30(6):2035–2050. DOI: 10.1007/s10787-022-01079-8.
2. Tjandra D., Garg M., Behrenbruch C., McCormick J., Simkin P., Prentice R., Trinh A., Al-Ani A., Vaughan R., Macrae F., Christensen B. Review article: investigation

and management of internal fistulae in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(10):1064–1079. DOI: 10.1111/apt.16326.
3. Федулова Э.Н., Шумилова О. В., Тутина О. А. Алгоритм прогнозирования течения болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;10(146):20–25.
4. Федулова Э.Н., Вагин М.С., Мартусевич А.К., Поповичева А.Н., Хавкин А.И. Специфика окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6):140–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145.
5. Xiong S., Tan J., Wang Y., He J., Hu F., Wu X., Liu Z., Lin S., Li X., Chen Z., Mao R. Fibrosis in fat: From other diseases to Crohn's disease. Front Immunol. 2022;13:935275. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935275.
6. Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. Scand J Immunol. 2020;92(6):e12990. DOI: 10.1111/sji.12990.
7. Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4004. DOI: 10.3390/ijms24044004.
8. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н., Волынец Г.В., Габрусская Т.В., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Сорвачева Т.Н., Цимбалова Е.Г., Щербакова О.В. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11):100–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134.
9. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.

REFERENCES

1. Hu S., Zhao M., Li W., Wei P., Liu Q., Chen S., Zeng J., Ma X., Tang J. Preclinical evidence for quercetin against infl ammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. Infl ammopharmacology. 2022;30(6):2035–2050. DOI: 10.1007/s10787-022-01079-8.
2. Tjandra D., Garg M., Behrenbruch C., McCormick J., Simkin P., Prentice R., Trinh A., Al-Ani A., Vaughan R., Macrae F., Christensen B. Review article: investigation and management of internal fistulae in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(10):1064–1079. DOI: 10.1111/apt.16326.
3. Fedulova E.N., Shumilova O.V., Shirokova N.Yu. Early morphological criteria for complicated crohn forms in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;10:15–19. (In Russian).
4. Fedulova E.N., Vagin M.S., Martusevich A.K., Popovicheva A.N., Khavkin A.I. Specifics of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn disease and ulcerative colitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;6:140–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145. (In Russian).
5. Xiong S., Tan J., Wang Y., He J., Hu F., Wu X., Liu Z., Lin S., Li X., Chen Z., Mao R. Fibrosis in fat: From other diseases to Crohn's disease. Front Immunol. 2022;13:935275. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935275.
6. Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. Scand J Immunol. 2020;92(6):e12990. DOI: 10.1111/sji.12990.
7. Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4004. DOI: 10.3390/ijms24044004.
8. Kornienko E.A., Khavkin A.I., Fedulova E.N., Volynets G.V., Gabruskaya T.V., Skvortsova T.A., Nikitin A.V., Sorvacheva T.N., Tsimbalova E.G., Shcherbakova O.V. Draft recommendations of the russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11):100–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134. (In Russian).
9. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(1):31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38. (In Russian).

УДК 616.36-008.5-053.3+616.633.937
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.16.46.020

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КРИГЛЕРА–НАЙЯРА I ТИПА

© Рита Рафгатовна Кильдиярова[1], Тамара Андреевна Скворцова[2, 3], Анна Витальевна Чуканова[1], Татьяна Алексеевна Крючкова[4]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

[2] Морозовская детская городская клиническая больница. 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Российская Федерация

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

[4] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, медицинский институт. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

Контактная информация
Рита Рафгатовна Кильдиярова — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней.
E-mail: Kildiyarova_r_r@staff.sechenov.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5601-0994 SPIN: 6906-9822

Для цитирования:
Кильдиярова Р.Р., Скворцова Т.А., Чуканова А.В., Крючкова Т.А. Диагностика и лечение ребенка с синдромом Криглера–Найяра I типа. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):222–232. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.16.46.020

Поступила: 10.01.2025 **Одобрена: 31.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение***. Синдром Криглера–Найяра — злокачественная врожденная наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия, характеризующаяся высокой летальностью. ***Цель*** — продемонстрировать редкий случай синдрома Криглера–Найяра I типа у пациентки 4 месяцев, наблюдение за которой в дальнейшем осуществлялось в течение 3 лет жизни. ***Задачи.*** Рассмотреть клинический случай с изучением катамнеза, описать особенности диагностики и лечебных подходов, включая трансплантацию печени. ***Материалы и методы.*** Приведены данные клинического наблюдения за девочкой Ю. с синдромом Криглера–Найяра I типа, которая в возрасте 4–5 месяцев проходила обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы, затем наблюдалась в других детских лечебных учреждениях г. Москвы в течение 2021–2024 гг. ***Результаты.*** Акушерский анамнез был отягощен токсикозом во II и в III триместрах. Ребенок родился от вторых срочных физиологических родов. В связи с сохраняющейся выраженной желтухой ребенок 4 месяцев был госпитализирован. В динамике отмечалось нарастание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне тяжелой желтухи с повышением билирубина выше 600 мкмоль/л. У пациента диагностирована билирубиновая энцефалопатия, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Выявленные делеции экзонов 2-5, увеличение числа повторов «ta» в промоторной зоне гена *UGT1A*, кодирующего фермент уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазу, в гомозиготном состоянии подтвердили диагноз: синдром Криглера–Найяра I типа. Ребенку была выполнена ортотопическая трансплантация как основной метод лечения, что обеспечило стабилизацию состояния пациента. ***Заключение.*** Важнейшим аспектом лечения синдрома Криглера–Найяра I типа было поддержание уровня билирубина ниже токсических значений, что позволило подготовить пациента и провести ортотопическую трансплантацию печени с благоприятным исходом для жизни. Относительно неблагоприятный исход заболевания обусловлен билирубиновой энцефалопатией, возникшей до трансплантации печени, и развитием структурной эпилепсии на третьем году жизни вследствие поздней госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *синдром Криглера–Найяра I типа, неконъюгированная гипербилирубинемия, билирубиновая энцефалопатия, ген UGT1A1, уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.16.46.020

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF A CHILD WITH CRIGLER–NAJJAR SYNDROME TYPE I

© Rita R. Kildiyarova[1], Tamara A. Skvortsova[2, 3], Anna V. Chukanova[1], Tatyana A. Kryuchkova[4]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 2, building 8 Trubetskaya str., Moscow 119991 Russian Federation

[2] Morozovskaya Children's City Clinical Hospital. 1/9 4th Dobryninsky line, Moscow 119049 Russian Federation

[3] Pirogov Russian National Research Medical University. 1 Ostrovityanov str., Moscow 117513 Russian Federation

[4] Belgorod State National Research University, Medical Institute. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

Contact information
Rita R. Kildiyarova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases.
E-mail: Kildiyarova_r_r@staff.sechenov.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5601-0994 SPIN: 6906-9822

For citation:
Kildiyarova RR, Skvortsova TA, Chukanova AV, Kryuchkova TA. Diagnostics and treatment of a child with Crigler–Najjar syndrome type I. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):222–232. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.16.46.020

Received: 10.01.2025 **Revised: 31.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Crigler–Najjar syndrome is a malignant congenital hereditary unconjugated hyperbilirubinemia characterized by high mortality. ***Objective*** — to demonstrate a rare case of Crigler–Najjar syndrome type I in a 4-month-old patient, who was monitored for 3 years of life. ***Objectives*** — to review a clinical case with a follow-up study, to describe the features of diagnosis and treatment approaches, including liver transplantation. ***Material and methods.*** The article presents the data of clinical observation of a girl Yu. with Crigler–Najjar syndrome type I, who at the age of 4-5 months underwent examination and treatment in the gastroenterology department of the Morozov Children's City Clinical Hospital, then was observed in other children's medical institutions in Moscow during 2021–2024. ***Results.*** The obstetric history was burdened by toxicosis in the second and third trimesters. The child was born as a result of the second term physiological delivery. Due to persistent severe jaundice, the 4-month-old child was hospitalized. In dynamics, an increase in general cerebral and focal neurological symptoms was noted against the background of severe jaundice with an increase in bilirubin above 600 μmol/l. The patient was diagnosed with bilirubin encephalopathy, which required resuscitation. The identified deletions of exons 2-5, an increase in the number of "ta" repeats in the promoter region of the UGT1A gene encoding the enzyme uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferase, in a homozygous state confirmed the diagnosis: Krigler–Najjar syndrome type I. The child underwent orthotopic transplantation as the main treatment method, which ensured stabilization of the patient's condition. ***Conclusion.*** The most important aspect of the treatment of Crigler-Najjar syndrome type I was maintaining the bilirubin level below toxic values, which allowed preparing the patient and performing orthotopic liver transplantation with a favorable outcome for life. The relatively unfavorable outcome of the disease is due to bilirubin encephalopathy that occurred before the liver transplantation and the development of structural epilepsy in the 3rd year of life due to late hospitalization.

KEYWORDS: *Crigler–Najjar syndrome type I, unconjugated hyperbilirubinemia, bilirubin encephalopathy, UGT1A1 gene, uridine-5'-diphosphate-glucuronosyltransferase*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Криглера–Найяра – рецессивно наследуемое метаболическое заболевание печени, вызванное вариантами в гене *UGT1A1*, кодирующем фермент уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазу (УДФГТ) 1А1, который конъюгирует билирубин [1–3]. У пациентов с тяжелым заболеванием желтуха возникает из-за избыточного уровня накопленного непрямого неконъюгированного, или свободного, билирубина, который образуется в клетках ретикулоэндотелия и является водорастворимым. Именно поэтому данная фракция билирубина присутствует в плазме крови в форме соединения с альбумином. При отсутствии реакции глюкунизации он накапливается в организме, в том числе в ядрах серого вещества головного мозга, обусловливая тяжелую клиническую картину заболевания. По кровотоку непрямой билирубин поступает в печень, где превращается в менее токсичную форму – прямой, связанный или конъюгированный билирубин [2, 3].

Существуют две клинические разновидности этого синдрома, из которых крайне редкий I тип является особенно тяжелым и потенциально смертельным заболеванием. Если уровень неконъюгированного билирубина превышает 300 мкмоль/л, могут возникать необратимые неврологические повреждения вследствие тяжелого токсико-гипоксического поражения центральной нервной системы [4]. Длительная ежедневная фототерапия частично и временно контролирует желтуху, но единственным радикальным лечением является трансплантация печени [5, 6].

Мы представляем яркий клинический случай младенца с синдромом Криглера–Найяра I типа, у которого был благоприятный исход жизни, но с остаточными явлениями в виде структурной эпилепсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Девочка Ю. впервые поступила в гастроэнтерологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы в возрасте 4 месяцев в связи с тяжелой желтухой. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза во II и III триместрах. Старший брат 11 лет здоров. Респираторными и другими инфекциями во время беременности мать не болела. Роды вторые, на 41-й неделе гестации, физиологические, по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса тела при рождении 3750 г, рост – 53 см. Вакцинация в родильном доме: гепатит В и БЦЖ (бацилла Кальметта–Жерена). Аллергологический анамнез не отягощен. Неонатальный скрининг отрицательный.



Рис. 1. Внешний вид пациента 4 месяцев на момент поступления в гастроэнтерологическое отделение

Fig. 1. Appearance of a 4-month-old patient at the time of admission to the gastroenterology department

После рождения у девочки отмечалась затяжная желтуха, стул был окрашен, ахолии стула, со слов матери, не отмечено. В связи с длительно сохраняющейся выраженной желтухой самостоятельно обратились в приемное отделение Морозовской больницы (рис. 1).

Со стороны законных представителей ребенка получено информированное согласие на фотосъемку, обработку и публикацию фотографий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее состояние при поступлении ребенка в 4-месячном возрасте тяжелое. При осмотре кожный покров чистый, иктеричный, умеренной влажности. Видимые слизистые оболочки также чистые, иктеричные, умеренной влажности. Частота дыхания 40 в минуту, в покое одышка не выражена, кислородонезависима. Аускультативно в легких дыхание жестковатое, проводится по всем легочным полям, хрипы единичные сухие, проводные. Границы относительной тупости сердца соответствуют возрастной норме. Тоны сердца приглушены, ритм по ЭКГ-монитору правильный. Патологические сердечные шумы не выслушиваются. Живот мягкий, не вздут, доступный поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см от реберной дуги, несколько уплотненной консистенции, болезненность отсутствует. На осмотр реагирует вяло. Исследование черепно-мозговых нервов: взгляд не фиксирует, не следит

за предметами; объем движений глазных яблок ориентировочно полный. Зрачки D=S, фотореакции снижены. Лицо симметрично. Нистагм спонтанный, крупноразмашистый с ротаторным компонентом. Глоточные, нёбные рефлексы сохранны. Сосание угнетено. Язык в полости рта — по средней линии. Исследование двигательной сферы: поза вялого ребенка; положение на спине симметричное, спонтанная двигательная активность снижена. Тонус мышц: дистония, в основном снижен. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Транзиторные рефлексы новорожденных резко снижены.

Лабораторные показатели: повышение уровня общего билирубина до 576,8 мкмоль/л за счет непрямой фракции, равной 558,7 мкмоль/л. Цитолитической активности, холестаза, нарушения липидного обмена нет, электролитные нарушения отсутствуют. При исследовании параметров гемостаза признаков коагулопатии не выявлено. Прямая и непрямая проба Кумбса отрицательные. Исключено наличие наследственных аминоацидопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального β-окисления.

Ребенку проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости для выявления врожденных пороков развития гепатобилиарной системы — патологические изменения отсутствуют (рис. 2).

В динамике наблюдалось нарастание общемозговой, очаговой неврологической симптоматики на фоне выраженной желтухи с повышением общего билирубина до 622,2 мкмоль/л за счет непрямой фракции 605,1 мкмоль/л; отклонений со стороны печеночных проб не отмечено (рис. 3). У ребенка верифицировано тяжелое токсико-гипоксическое поражение центральной нервной системы — билирубиновая энцефалопатия (рис. 4), и девочка была переведена в отделение реанимационной терапии. Выполнялись инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), детоксикационная терапия альбумином, фототерапия; назначались урсодезоксихолевая кислота (УДХК), заменное переливание

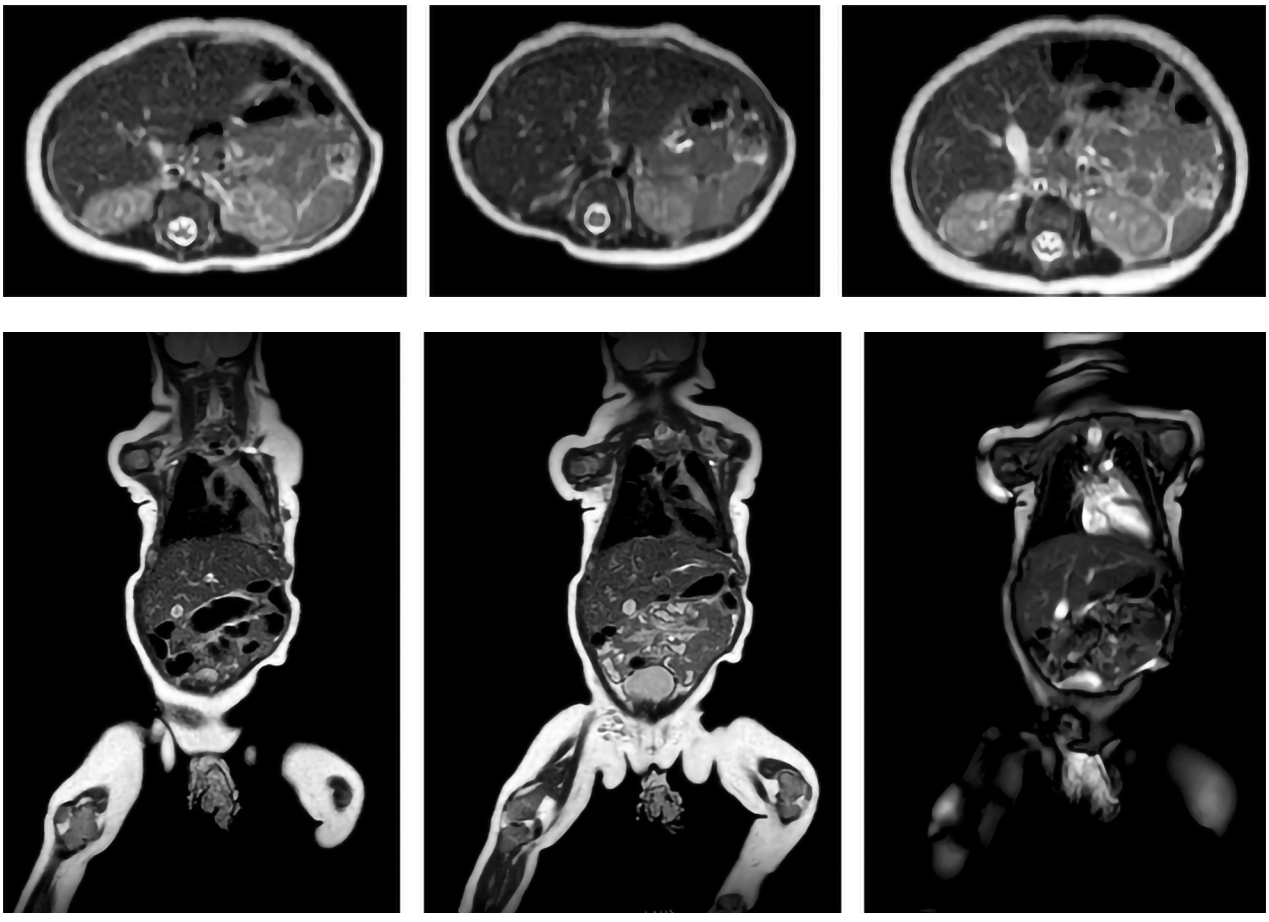
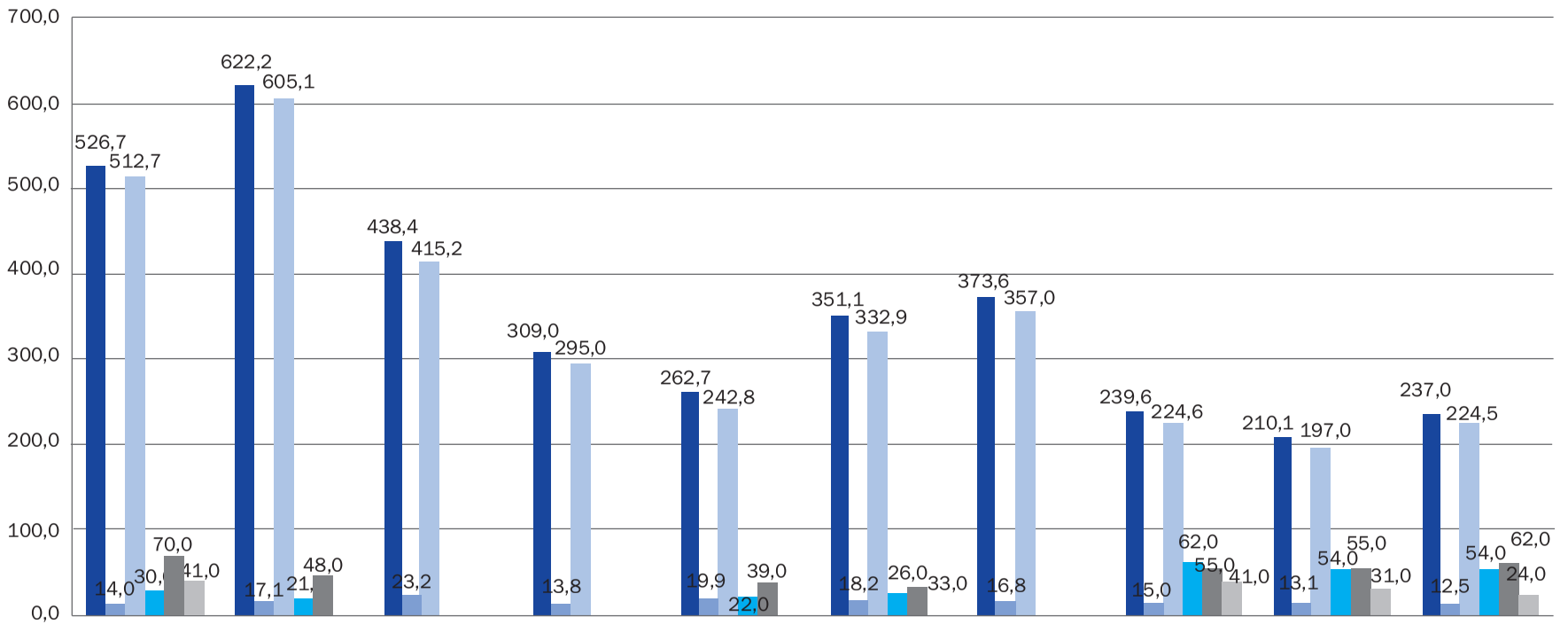


Рис. 2. Магнитно-резонансное исследование органов брюшной полости пациента 4 месяцев

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs of a 4-month-old patient

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)



	1-я неделя / week	2-я неделя / week	3-я неделя / week	4-я неделя / week	5-я неделя / week	6-я неделя / week	7-я неделя / week	8-я неделя / week	9-я неделя / week	10 неделя / week
Билирубин общий / Total bilirubin	526,7	622,2	438,4	309,0	262,7	351,1	373,6	239,6	210,1	237,0
Билирубин прямой / Direct bilirubin	14,0	17,1	23,2	13,8	19,9	18,2	16,8	15,0	13,1	12,5
Билирубин непрямой / Indirect bilirubin	512,7	605,1	415,2	295,0	242,8	332,9	357,0	224,6	197,0	224,5
АЛТ / ALT	30,0	21,0			22,0	26,0		62,0	54,0	54,0
АСТ / AST	70,0	48,0			39,0	33,0		55,0	55,0	62,0
ГГТ / GGT	41,0							41,0	31,0	24,0

Рис. 3. Динамика лабораторных показателей пациента (госпитальный период)

Fig. 3. Dynamics of the patient's laboratory parameters (hospital period)



Рис. 4. Внешний вид пациента 5 месяцев (госпитальный период)

Fig. 4. Appearance of the patient 5 months (hospital period)

крови, внутривенное введение свежезамороженной плазмы крови.

На фоне гипербилирубинемии отмечалась судорожная активность, прогрессирование неврологической симптоматики.

По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) корковая ритмика представлена мультирегиональной эпилептиформной активностью, в виде комплексов «пик–медленная волна», «острая–медленная волна», «полипик–волна», зачастую в виде диффузных разрядов, на фоне диффузной синхронной медленноволновой активности, с формированием паттерна гипсаритмии (рис. 5). Дополнительно была назначена противосудорожная терапия.

Учитывая высокие показатели непрямого билирубина при отсутствии гемолиза, а также пороков развития гепатобилиарной системы, у пациентки Ю. был заподозрен синдром Криглера–Найяра I типа. Сдан анализ крови для проведения молекулярно-генетического исследования.

В результате генетического исследования, поиска мутаций в гене *UGT1A1* для экзонов 2-5 не удалось получить продукта амплификации, что свидетельствует в пользу наличия протяженной делеции экзонов 2-5 гена *UGT1A1*. Кроме этого, было зарегистрировано увеличение числа «ta» повторов в гомозиготном состоянии, что может также приводить к снижению функциональной активности белка УДФГТ.

Полученные молекулярно-генетические данные, а также клиническая и лабораторная картина подтвердили синдром Криглера–Найяра I типа.

К 5-й неделе госпитализации интенсивное лечение и фототерапия позволили снизить уровень общего билирубина до 262,7 мкмоль/л (непрямого – до 242,8) и подготовить ребенка к операции (см. рис. 4). Известно, что наиболее эффективным лечением синдрома Криглера–Найяра I типа является трансплантация печени [6, 7].

Родители и родственники пациента Ю., находящегося в реанимационном отделении Морозовской больницы, проходили обследование в ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Обследовано 8 родственных доноров; наиболее подходящим донором стал дядя.

В ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» пациентке Ю., 5 месяцев, успешно проведена родственная ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от двоюродного дяди.

Нормализация билирубина крови происходила постепенно, показатели печеночных проб находились на уровне верхних границ референсных значений. Лишь после 10-й недели госпитализации, через 5 недель после оперативного вмешательства, полностью исчезла желтуха, включая иктеричность склер (рис. 6), а также нормализовалось содержание общего и неконъюгированного билирубина (см. рис. 4). Ребенку назначена иммуносупрессивная терапия пожизненно.

При изучении катамнеза пациента Ю. из доступных медицинских документов получена следующая информация.

В течение 3 лет жизни отмечена значительная задержка нервно-психического и речевого развития ребенка. В 1 год жизни ребенок перенес острый менингоэнцефалит с судорожным синдромом, купированным противосудорожной терапией. В 1,5-летнем возрасте установлен диагноз структурной эпилепсии после повторного судорожного приступа в виде клонии левой ноги с дальнейшем распространением на правую ногу и верхние конечности, сопровождаемого гиперсаливацией. В 3 года у ребенка имеется белково-энергетическая недостаточность: физическое развитие среднее дисгармоничное за счет дефицита массы тела (рост 95 см, масса тела 12,0 кг), находится на зондовом кормлении. Головку не держит, при тракции за руки не группируется, не сидит, не ползает, не ходит, речь отсутствует. Неврологический статус: взгляд фиксирует, за предметами кратковременно прослеживает; положение

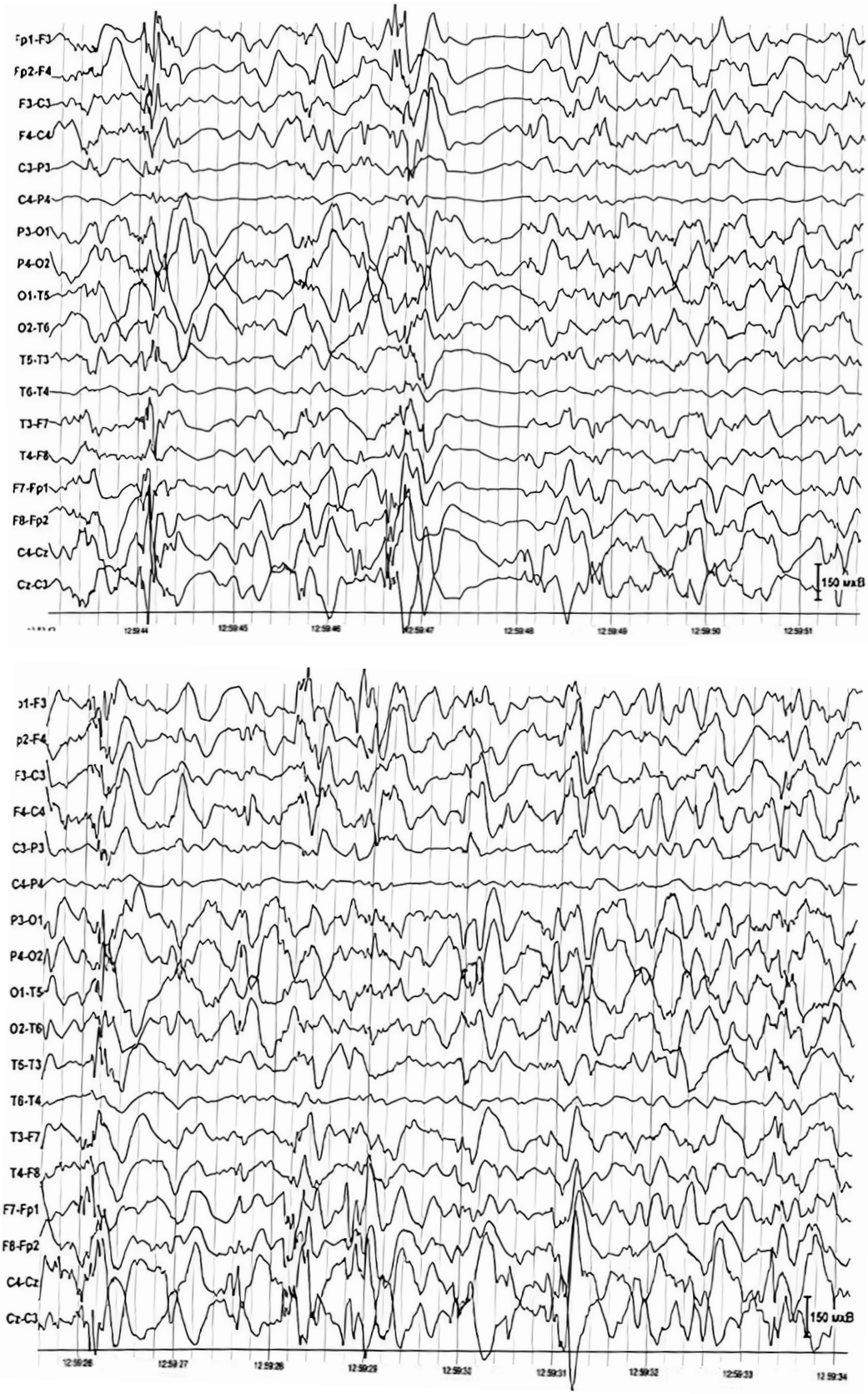


Рис. 5. ЭЭГ-мониторинг пациента (госпитальный период)

Fig. 5. EEG monitoring of the patient (hospital period)



Рис. 6. Внешний вид пациента после проведения родственной трансплантации печени

Fig. 6. Patient's appearance after related liver transplantation

вынужденное, контрактуры положения в локтевых, лучезапястных суставах; синкинезии со спонтанной двигательной активностью: гиперрефлексия, клонусы, патологические пирамидные знаки, судорог нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика желтухи у детей первых месяцев жизни поддается логике более, чем врачебной интуиции. Она может быть представлена в виде следующего алгоритма (рис. 7).

Но почему же ребенок с высокими показателями неконъюгированного билирубина был отправлен в стационар лишь в 4-месячном возрасте? Безусловно, для предотвращения билирубиновой энцефалопатии в данном случае требовалась более ранняя госпитализация с целью постановки диагноза синдрома Криглера–Найяра II типа и проведения трансплантации печени.

Энзимопатические желтухи с недостаточностью УДХК проявляются перемежающейся гипербилирубинемией при отсутствии изменений структуры печени, гемолиза, резус-конфликта и холестаза. К ним относят синдромы Криглера–Найяра I и II типов, синдром Жильбера. Они характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования вследствие возникновения мутаций и полиморфизмов гена *UGT1A1*, что приводит к снижению активности фермента УДХК либо к полной ее потере [1, 2].

Синдром Жильбера обусловлен нарушением уровня экспрессии гена *UGT1A1*, который находится в длинном плече хромосомы 2 в позиции 37.1 (2q37.1) и кодирует фермент УДФГТ [8]. Если только один родитель передает ген, у ребенка может быть данный синдром. Синдром Криглера–Найяра формируется, когда ребенок поврежденный ген *UGT1A1* как от матери, так и от отца [8, 9].

Гипербилирубинемия при синдроме Криглера–Найяра I типа является следствием нарушения конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в печени, вызванного отсутствием или значительным дефицитом фермента УДХК. Особенностью непрямого неконъюгированного билирубина при его содержании более 300 мкмоль/л является нейротоксичность — взаимодействие с фосфолипидами клеточных мембран, в особенности в головном мозге. При активности УДФГТ менее 20% от нормальной формируется II тип, при котором значительного повышения непрямого билирубина не бывает. Лица с синдромом Криглера–Найяра II типа испытывают перемежающуюся желтуху, вызванную стрессом, и обычно справляются с этим состоянием консервативными мерами [1–3].

Спустя более семи десятилетий после своего открытия (1952 г., Дж. Криглер и В. Найяр, США)

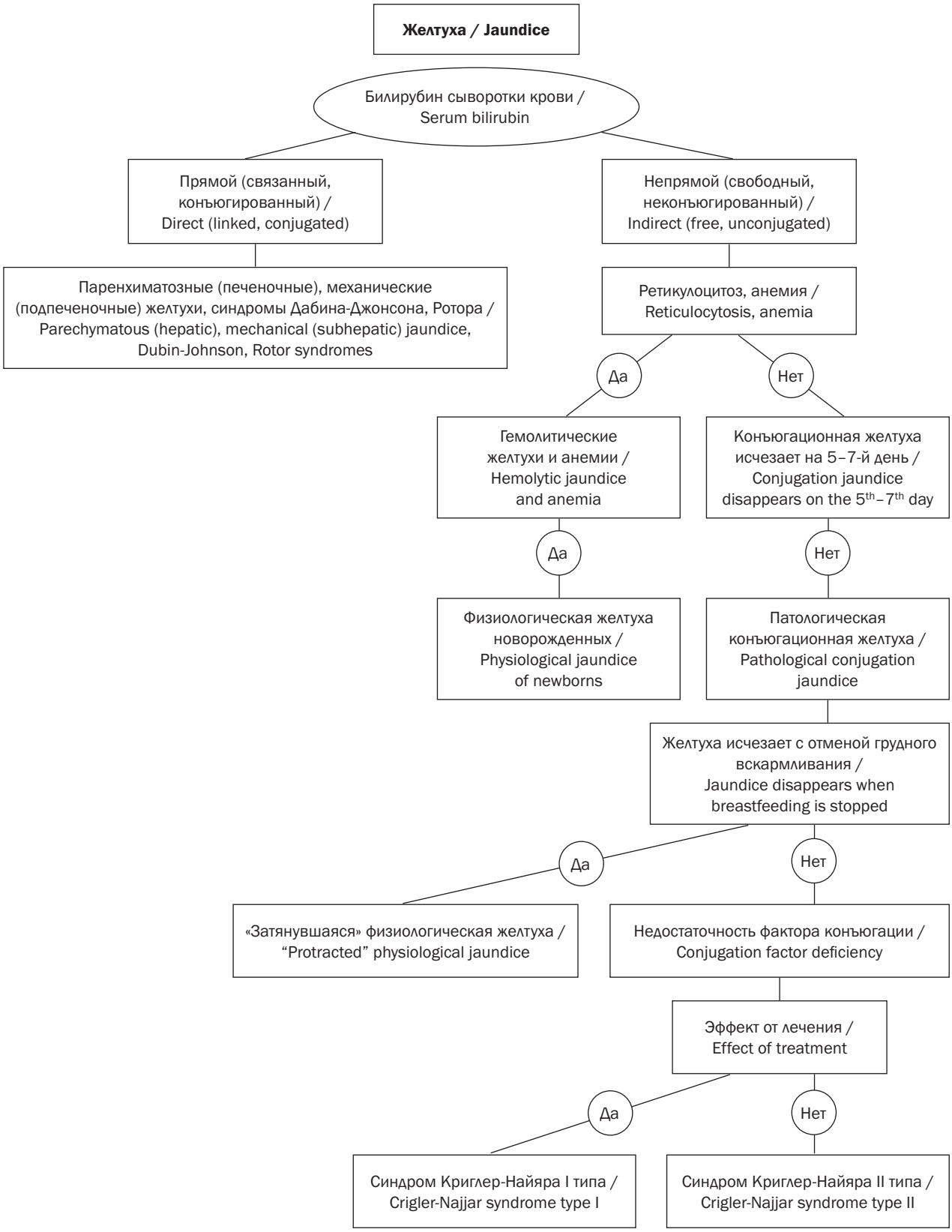


Рис. 7. Алгоритм дифференциальной диагностики различных типов желтухи и синдромов Криглера–Найяра I и II типов [11]

Fig. 7. Algorithm for differential diagnostics of various types of jaundice and Crigler–Najjar syndromes types I and II [11]

синдром Криглера–Найяра I типа остается смертельным заболеванием [9, 10]. За время, прошедшее после публикации первого случая, появилось около 100 сообщений о данном заболевании. Данный синдром — редкая патология, которая наблюдается у людей различных этнических групп, но чаще — у населения Азиатского региона; частота встречаемости составляет 1:1 000 000. Половое распределение больных с данным заболеванием не имеет особенностей, синдром с равной частотой встречается как у мальчиков, так и у девочек.

В настоящее время единственным доступным терапевтическим вариантом для этих пациентов является трансплантация печени. Разработка новых терапевтических подходов, включая генную терапию [5], является клинической необходимостью. К сожалению, в отечественной и зарубежной медицинской литературе практически отсутствуют описания благоприятного прогноза при синдроме Криглера–Найяра I типа [10], что отражено и в нашем случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей при лечении детей с синдромом Криглера–Найяра I типа в раннем возрасте является стабилизация концентрации билирубина в сыворотке крови ниже токсического уровня путем длительной инфузионной терапии, фототерапии, синдромокомплексной терапии, что позволяет подготовить ребенка, обследовать доноров для последующей ортотопической трансплантации печени и привести к благоприятному исходу для жизни.

Благодаря совместным усилиям врачей-специалистов Морозовской детской городской клинической больницы удалось в кратчайшие сроки стабилизировать состояние маленького пациента, подготовить его к хирургическому лечению и выписать домой

В амбулаторном звене здравоохранения врачи должны быть настороже в отношении изучаемого синдрома. Поздняя госпитализация ребенка (в 4 месяца) привела к билирубиновой энцефалопатии, развившейся до трансплантации печени, а в последующем к неблагоприятному исходу заболевания — развитию структурной эпилепсии на 3-м году жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных. Со стороны законных представителей ребенка получено информированное согласие на фотосъемку, обработку и публикацию фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Informed consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data. Informed consent was obtained from the child's legal representatives for photography, processing and publication of photographs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Цветкова А.Г., Гавриленко Е.Г., Миронов К.О., Никитин И.Г. Наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (сочетание синдрома Криглер-Найяра II типа и синдрома Жильбера). Гепатология и гастроэнтерология. 2021;5(1):79–84.
2. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Наследственные заболевания, протекающие с поражением печени (лекция). Байкальский медицинский журнал. 2024;3(1):78–95. DOI: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-78-95.

3. American Liver foundation. Crigler-Najjar syndrome. Доступно по: https://liverfoundation.org/liver-diseases/pediatric-liver-information-center/pediatric-liver-disease/crigler-najjar-syndrome/ (дата обращения: 25.12.2024).
4. Sun L., Li M., Zhang L., Teng X., Chen X. et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler- Najjar syndrome type II. Medicine (Baltimore). 2017;96(45):e8620. DOI: 10.1097/MD.0000000000008620.
5. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N. et.al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. N Engl J. 2023;389(7):620–631. DOI: 10.1056/NEJMoa2214084.
6. Schröder H., Junge N., Herden U., Deutschmann A., Weidemann A.S., Schmitt D.K., Grabhorn E.F. Outcome of liver transplantation and prevalence of liver fibrosis in Crigler-Najjar syndrome. Clin Transplant. 2021;35(4):e14219. DOI: 10.1111/ctr.14219.
7. Tcaciuc E., Podurean M., Tcaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. Med Pharm Rep. 2021;8(1):64–67. DOI: 10.15386/mpr-2234.
8. Cozzi L., Nuti F., Degrassi I., Civeriati D., Paolella G. Gabriella Nebbia Gilbert or Crigler–Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity. Italian Journal of Pediatrics. 2022;48(1):59. DOI: 10.1186/s13052-022-01251-4.
9. Strauss K.A., Ahlfors C.E., Soltys K. et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. Hepatology. 2020;71:1923–1939. DOI: 10.1002/hep.30959.
10. Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D. Crigler-Najjar Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32965842 Bookshelf ID: NBK562171.
11. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024: 118.

REFERENCES

1. Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G., Tsvetkova A.G., Gavrilenko E.G., Mironov K.O., Nikitin I.G. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (a combination of Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome). Gepatologiya i gastroenterologiya. 2021;5(1):79–84. (In Russian).
2. Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Hereditary diseases occurring with liver damage (lecture). Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal. 2024;3(1):78–95. DOI: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-78-95. (In Russian).
3. American Liver foundation. Crigler-Najjar syndrome. Available at: https://liverfoundation.org/liver-diseases/pediatric-liver-information-center/pediatric-liver-disease/crigler-najjar-syndrome/ (accessed: December 25.2024).
4. Sun L., Li M., Zhang L., Teng X., Chen X. et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler- Najjar syndrome type II. Medicine (Baltimore). 2017;96(45):e8620. DOI: 10.1097/MD.0000000000008620.
5. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N. et.al. Gene Therapy in Patients with the Crigler–Najjar Syndrome. N Engl J. 2023;389(7):620–631. DOI: 10.1056/NEJMoa2214084.
6. Schröder H., Junge N., Herden U., Deutschmann A., Weidemann A.S., Schmitt D.K., Grabhorn E.F. Outcome of liver transplantation and prevalence of liver fibrosis in Crigler-Najjar syndrome. Clin Transplant. 2021;35(4):e14219. DOI: 10.1111/ctr.14219.
7. Tcaciuc E., Podurean M., Tcaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. Med Pharm Rep. 2021;8(1):64–67. DOI: 10.15386/mpr-2234.
8. Cozzi L., Nuti F., Degrassi I., Civeriati D., Paolella G. Gabriella Nebbia Gilbert or Crigler–Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity. Italian Journal of Pediatrics. 2022;48(1):59. DOI: 10.1186/s13052-022-01251-4.
9. Strauss K.A., Ahlfors C.E., Soltys K. et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. Hepatology. 2020;71:1923–1939. DOI: 10.1002/hep.30959.
10. Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D. Crigler-Najjar Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32965842 Bookshelf ID: NBK562171.
11. Kildiyarova R.R., Lobanov Yu.F. Visual pediatric gastroenterology and hepatology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2024: 118.

УДК [579.852.13+615.373.32-08]-053.5
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.11.71.021

ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ СТОЛБНЯКА В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ

© Наталья Евгеньевна Ларина, Михаил Юрьевич Люхин, Альбина Ревкатовна Нестерова, Сергей Юрьевич Шишкин, Олег Александрович Кульчицкий, Владимир Анатольевич Миловидов, Андрей Анатольевич Гаврилов, Екатерина Олеговна Сырцова, Алексей Александрович Жилочкин, Ольга Николаевна Жилочкина, Алексей Вячеславович Ермишкин

Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой. 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1, лит. 3, Российская Федерация

Контактная информация
Наталья Евгеньевна Ларина — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации.
E-mail: mihail.lyuhin@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0006-5280-9786 SPIN: 6612-2148

Для цитирования:
Ларина Н.Е., Люхин М.Ю., Нестерова А.Р., Шишкин С.Ю., Кульчицкий О.А., Миловидов В.А., Гаврилов А.А., Сырцова Е.О., Жилочкин А.А., Жилочкина О.Н., Ермишкин А.В. Опыт успешного лечения ребенка с генерализованной формой столбняка в условиях отделения анестезиологии и реанимации. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):233–239.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.11.71.021

Поступила: 14.01.2025 **Одобрена: 29.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Столбняк представляет собой опасное для жизни заболевание, которое вызывается спорообразующей, облигатно анаэробной грамположительной палочкой *Clostridium tetani,* выделяющей сильнодействующий эндотоксин. В патогенезе ключевым звеном является поражение токсином структур центральной и периферической нервной системы с нарушением нейромышечной передачи. Первый и наиболее частый симптом — изменение тонуса мимической мускулатуры. Мышечный спазм с вовлечением нескольких мышечных групп повышает потребление кислорода и выработку креатинфосфокиназы, способствует рабдомиолизу с повышением миоглобина, что приводит к острому почечному повреждению. Проблема столбняка в педиатрии сохраняет свою актуальность, учитывая серьезность последствий и высокую летальность (20–60%). Ситуацию усугубляют высокий уровень травматизма, рост числа отказов от вакцинации и отсутствие стандартизированного подхода к лечению. К группе риска следует отнести детей дошкольного возраста, которые во время игр в песочницах непосредственно контактируют с почвой. В статье представлен клинический случай успешного лечения генерализованной формы столбняка у ребенка 13 лет, которая развилась в результате бытовой травмы. Особое внимание уделено комплексному подходу к лечению и мерам по реабилитации. Проанализированы методики лечения столбняка в различных медицинских учреждениях России и ближнего зарубежья. Описанный случай лечения столбняка в условиях отделения анестезиологии и реанимации подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия в современной медицинской практике. Опыт, полученный в ходе успешного лечения, может быть учтен для улучшения подходов терапии столбняка среди детского населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *столбняк, противостолбнячная сыворотка, иммуноглобулин, антитоксин, миорелаксанты, междисциплинарный подход*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.11.71.021

THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A CHILD WITH GENERALIZED TETANUS IN THE ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE UNIT

© Natalya Ye. Larina, Mikhail Yu. Lyukhin, Albina R. Nesterova, Sergey Yu. Shishkin, Oleg A. Kulchitsky, Vladimir A. Milovidov, Andrey A. Gavrilov, Ekaterina O. Syrtsova, Alexey A. Zhilochkin, Olga N. Zhilochkina, Alexey V. Yermishkin

Regional Children's Clinical Hospital named after N.V. Dmitriyeva. 1 building Z Internatsionalnaya str., Ryazan 390039 Russian Federation

Contact information
Natalya Ye. Larina — Anesthesiologist-Intensivist at the anesthesiology and intensive care department. E-mail: mihail.lyuhin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-5280-9786 SPIN: 6612-2148

For citation:
Larina NYe, Lyukhin MYu, Nesterova AR, Shishkin SYu, Kulchitsky OA, Milovidov VA, Gavrilov AA, Syrtsova EO, Zhilochkin AA, Zhilochkina ON, Yermishkin AV. The experience of successful treatment of a child with generalized tetanus in the anesthesiology and intensive care unit. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):233–239. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.11.71.021

Received: 14.01.2025 **Revised: 29.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. Tetanus is a life-threatening disease that is caused by the spore-forming, obligately anaerobic Gram-positive bacillus *Clostridium tetani*, which secretes a potent endotoxin. In pathogenesis, the key link is the damage of the structures of the central and peripheral nervous system with impaired neuromuscular transmission by a toxin. The first and most common symptom is a change in the tone of the facial muscles. Muscle spasm involving several muscle groups increases oxygen consumption and creatine phosphokinase (CK) production, promotes rhabdomyolysis with increased myoglobin, which leads to acute renal injury (AKI). The issue of tetanus in pediatrics remains relevant, given the severity of the consequences and the high mortality rate (20-60%). The situation is aggravated by the high level of injuries, an increase in the number of refusals to vaccinate and the lack of a standardized approach to treatment. Preschool children who come into direct contact with the soil while playing in sandboxes should also be considered at risk. The article presents a clinical case of successful treatment of generalized tetanus in a 13-year-old child who developed as a result of a domestic injury. Special attention is paid to an integrated approach to treatment and rehabilitation measures. The methods of tetanus treatment in various medical institutions in Russia and neighboring countries are analyzed. The described case of tetanus treatment in the conditions of the Department of anesthesiology and intensive care emphasizes the importance of interdisciplinary interaction in modern medical practice. The experience gained during successful treatment can be taken into account to improve tetanus treatment approaches among the pediatric population.

KEYWORDS: *tetanus, antitetanus serum, immunoglobulin, antitoxin, muscle relaxants, interdisciplinary approach*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения детей со столбняком в настоящее время остается актуальной. Несмотря на тот факт, что благодаря широкому охвату вакцинацией детского населения количество заболевших значительно снизилось по сравнению с данными 40-летней давности, летальность при этом остается довольно высокой и варьирует от 20 до 60% [6]. Основной фактор — неполный охват вакцинацией населения, качество анатоксина и условия его хранения [8]. Ситуацию усугубляют также отсутствие патогенетической терапии, клинических рекомендаций и стандартов диагностики и лечения таких пациентов. В связи с тем, что в нашей стране случаев заражения столбняком очень мало, количество информации в литературных источниках и Интернете тоже ограничено. Зачастую врачи отделений реанимации, проработавшие всю жизнь с тяжелым контингентом больных с разнонаправленной патологией, так и не встречают пациентов с яркой клинической картиной столбняка.

Столбняк (tetanus) вызывается бактерией *Clostridium tetani* (рис.1), которая содержится в почве, пыли или фекалиях животных [5]. Это строгий анаэроб, грамположительная палочка, способная к спорообразованию. Выделяет сильнодействующий экзотоксин, состоящий из двух фракций: тетаноспазмин и тетанолизин. В организм попадает через инфицированные раны или травматическое повреждение тканей, в т.ч. в результате ожогов, обморожений, нестерильных родов, операций, удаления зубов, проникающих повреждений глаз [1]. Приблизительная минимальная человеческая смертельная доза — 2,5 нг/кг [3].

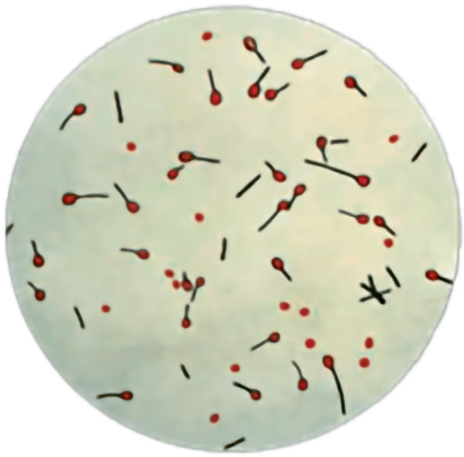


Рис. 1. Clostridium tetani

Попадая в организм, споры возбудителя остаются в месте входных ворот. При наличии анаэробных условий и отсутствии достаточного уровня иммунного ответа, споры прорастают в вегетативные формы. Тетаноспазмин гематогенным, лимфогенным и перинервальным путем распространяется по организму и фиксируется в нервной ткани (в пресинаптическом двигательном нейроне) за счет тяжелой цепи токсина. Он избирательно блокирует за счет прекращения высвобождения гамма-аминомасляной кислоты тормозящее действие вставочных нейронов на мотонейроны в двигательных клетках передних рогов спинного мозга. Импульсы, спонтанно возникающие в мотонейронах, беспрепятственно проводятся к поперечно-полосатой мускулатуре, обусловливая ее тоническое напряжение [2, 3]. Мышечный спазм с вовлечением нескольких мышечных групп повышает потребление кислорода и выработку креатинфосфокиназы (КФК), способствует рабдомиолизу с повышением миоглобина, что приводит к острому почечному повреждению (ОПП) [4]. Постоянное мышечное сокращение сочетается с нарушением микроциркуляции. Формируется порочный круг: метаболический ацидоз и нарушения микроциркуляции ведут к развитию судорог, а судорожный синдром усугубляет метаболический ацидоз и нарушения микроциркуляции. Если больной не умирает на «пике» судорожного приступа от остановки дыхания и сердечной деятельности, то при дальнейшем течении болезни причинами смерти могут стать прямое действие токсина на дыхательный и сосудодвигательный центры в сочетании с глубокими метаболическими нарушениями, а также гнойно-септические осложнения [2].

ЦЕЛЬ

Ознакомить врачей с особенностями течения и успешного лечения ребенка с генерализованной формой столбняка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик С., 13 лет, поступил в отделение анестезиологии и реанимации 26.08.23 г. с картиной генерализованной формы столбняка из Городской клинической больницы № 11 г. Рязани. Из анамнеза было известно, что 30.07.23 г., работая с отцом на дачном участке, уронил на большой палец правой ноги кувалду, разбил ногтевую фалангу, нарушив целостность кожных покровов стопы. Рана была промыта и обработана антисептиком. В травмпункт

не обращались. После беседы было выяснено, что отец является категорическим противником вакцинации.

Первые симптомы появились 15.08.23 г., когда возникли умеренные боли в нижней челюсти. 17.08.23 г. возникла боль в области корня языка, тризм (не мог полностью открыть рот). 20.08.23 г. боль в области корня языка усилилась, появилась боль в области гортаноглотки. 21.08.23 г. – боль в спине. 22.08.23 г. – появление боли в ногах, изменение походки (неустойчивая, с широко расставленными ногами). Несмотря на начальные проявления заболевания, температура тела оставалась нормальной, мочеиспускание свободным. Начались проблемы с задержкой стула. 24.08.23 г. мальчик пожаловался на затруднение дыхания, головокружение, судороги. По «скорой» был доставлен в детское отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУ РО «ГКБ № 11». С 24.08.23 по 26.08.23 г. проводился диагностический поиск с дифференциальной диагностикой. При выполнении спинномозговой пункции и проведении компьютерной томографии (КТ) головного мозга никаких отклонений от нормы не было выявлено. Общий и клинический анализ крови оставались в пределах нормы. 26.08.23 г. четко выявилась триада, характерная для столбняка: тризм – «сардоническая улыбка» – дисфагия. Взята кровь на наличие антител к возбудителю столбняка, выставлен диагноз «столбняк». Ребенок направлен в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО) ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой» согласно приказу МЗ РО по маршрутизации пациентов с нейроинфекцией. 27.08.23 г. лабораторным путем выявлен титр антител 1:160. Титр столбнячного антитоксина в сыворотке крови выше 1:160 соответствует титру выше 0,1 МЕ/мл. При титре столбнячного антитоксина 1:20 – 1:80 вводят 0,5 мл антистолбнячного анатоксина или 0,5 мл АДСм – анатоксина [2].

По прогностический шкале столбняка заболевание оценивается в 2 балла (табл. 1) (смертность 10–20%) [7].

Таблица 1. Прогностическая шкала столбняка. Оценка по шкале Дакар

Table 1. The prognostic scale of tetanus. Score on the Dakar scale

Прогностический фактор / The prognostic factor	**Результаты / Results**	
	1 балл / 1 point	**0 баллов / 0 point**
Инкубационный период / Incubation period	<7 дней / <7 days	≥7 дней или неизвестно / ≥7 days or unknown
Время проявлений / The time of manifestations	<2 дней / <2 days	≥2 дней / ≥2 days
Механизм проникновения / The mechanism of penetration	Пупок, ожог, матка, открытый перелом, хирургическая рана, внутримышечная инъекция / Navel, burn, uterus, open fracture, surgical wound, intramuscular injection	Все другие плюс неизвестные / All the others plus the unknown
Судороги / Seizures	Наличие / Availability	Отсутствие / Absence
Лихорадка / Fever	>38,4 °C >38,4 °C	<38,4 °C <38,4 °C
Тахикардия / Tachycardia	Взрослый >120 в мин Новорожденный >150 в мин / Adult >120 per minute Newborn >150 per minute	Взрослый <120 в мин Новорожденный <150 в мин / Adult <120 per minute Newborn <150 per minute
Общий балл Total score	• 0–1 – смертность менее 10%; • 2–3 – смертность 10–20%; • 4 – смертность 20–40%; • 5–6 – смертность более 50% • 0–1 – death rate less than 10%; • 2–3 – mortality from 10–20%; • 4 – mortality from 20–40%; • 5–6 – mortality over 50%	

При поступлении в АРО состояние расценивалось как тяжелое. Мальчик был в ясном сознании. Из-за выраженной ригидности затылочных мышц оценить менингеальные симптомы невозможно. Самостоятельное адекватное дыхание. Аускультативно проводилось во все отделы, хрипов не было. На фоне развития судорог отмечалось снижение сатурации до 90%. В «спокойный» период SpO_2 держалась на уровне 97–98%. Частота дыхательных движений — 22–26 в минуту. Гемодинамические показатели соответствовали тяжести состояния, но не требовали коррекции: частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 в минуту, артериальное давление (АД) — 125/75 мм рт.ст. Локальная симптоматика включала в себя: выраженный гипергидроз, тризм (максимально мог открыть рот на 2 см), гипертонус мышц спины, верхних и нижних конечностей. Язык был отечен, с множественными язвами, покрытыми фибринозным налетом. При любом внешнем раздражителе (яркий свет, громкий звук, попытка отвечать на вопросы, пальпация) тризм и судорожный синдром усугублялись. Перистальтика кишечника выслушивалась, ровная в течение всего периода нахождения в отделении анестезиологии и реанимации. Однако стул смогли получить только 02.09.23 г. на фоне применения Макрогола (Форлакс). Попытки получения стула после очистительных клизм ежедневно не приносили должного эффекта. На фоне проводимой терапии, несмотря на выраженный гипергидроз, темп диуреза оставался довольно стабильным — 1,0–1,4 мл/кг в час. До 29.08.23 г. моча была цвета «мясных помоев», в анализе мочи до 29.08.23 г. были эритроциты сплошь в поле зрения. С 30.08.23 по 01.09.23 г. — лейкоцитурия (15 в поле зрения). Подтвердить наличие миоглобина в моче не представлялось возможным по техническим причинам. Мальчик все время лечения в АРО оставался в ясном сознании, пил жидкости через тонкую пластиковую трубочку по мере возможности раскрытия рта на 1,5–2 см. Показатели гемодинамики и дыхания оставались стабильными. В течение первых двух суток отмечалась тенденция к гипертензии, на фоне которой усиливались боли, поэтому был добавлен эналаприлат (энап) — 1,0 мл внутривенно с положительным эффектом.

В клиническом анализе крови отмечался повышенный уровень гемоглобина (162–168 г/л). В биохимическом анализе в динамике нарастал уровень трансаминаз: АЛТ с 17 до 162 ед/л, АСТ с 55 до 142 ед/л. КФК с момента поступления и до перевода в отделение восстановительной терапии оставалась значительно превышающей нормальные показатели (1397–1200 ед./л). Все остальные показатели, включая кислотно-щелочное состояние (КЩС), электролитный состав, общий белок, коагулограмму, соответствовали вариантам нормы. На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки, на электрокардиограмме (ЭКГ) патологических изменений не было отмечено.

В условиях отделения анестезиологии и реанимации было проведено следующее лечение.

1) Противостолбнячная сыворотка лошадиная очищенная 200 000 МЕ внутривенно, микроструйно, по Безредке, в течение двух дней (110 000 + 90 000 МЕ). На введение осложнений не было. Такого осложнения, как сывороточная болезнь, не было.
2) Трамадол внутримышечно по 2,0 мл до 4 раз в сутки. Эффект недлительный и нестойкий. На фоне введения диазепама (сибазон) 2,0 мл внутривенно длительность эффекта увеличивалась до 1,5–2 часов.
3) Метамизол натрия (Анальгин) 2,0 мл + Дроперидол 2,0 мл внутривенно до 4 раз в сутки. Эффект положительный до 4–5 часов. Дополнительный положительный эффект смеси — нормализация АД.
4) Метронидазол 7,5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно (пенициллин, который в прошлом использовался для лечения, больше не рекомендуется после того, как было обнаружено, что он может оказывать синергетический эффект с тетаноспазмином).
5) Инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами.
6) Баклофен (баклосан) перорально по 5 мг 3 раза в сутки с 28.08.23 г. Эффект положительный.
7) Хирургическая обработка раны раствором Йодопирона.
8) Режим постельный, минимизация источников внешнего раздражения.
9) Энтеральное питание через трубочку.
10) Установлен центральный венозный катетер (подключичная вена справа) под внутривенным введением Диазепама (Сибазон 0,5%) 2,0 мл и Фентанила 50 мкг/мл — 4,0 мл дробно. На этом же виде обезболивания был введен уретральный катетер.

На фоне проведенного лечения была отмечена положительная динамика, что позволило перевести мальчика в отделение восстановительной терапии в состоянии средней тяжести. Ребенок

начал хорошо есть, тризм практически купировался, судорог не было, начал вставать, ходить, нормализовался стул. Оставался умеренный гипергидроз.

Всего в отделении анестезиологии и реанимации пациент провел 9 койко-дней. 21.09.23 г. сентября ребенка выписали домой.

Основным лечением при столбняке в настоящее время является введение противостолбнячной сыворотки лошадиной, очищенной в дозах 80–100 000 МЕ внутримышечно однократно по Безредке [1].

Кроме противостолбнячной сыворотки к специфическому лечению столбняка относятся:

- специфический человеческий иммуноглобулин 500–900 МЕ, внутримышечно, однократно;
- столбнячный анатоксин 0,5–1,0 мл, подкожно, 3 раза с интервалом в 5–7 дней [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Столбняк в настоящее время редко встречается в развитых странах благодаря эффективным программам иммунизации, но он по-прежнему представляет угрозу для всех непривитых людей.

Различие форм и степени тяжести клинической картины, возможно, является причиной отсутствия единого подхода к лечению столбняка у детей.

Ключевым фактором в борьбе с болезнями, которые можно предотвратить с помощью вакцинации, является санитарно-просветительская работа.

Несмотря на различные подходы к лечению столбняка в разных лечебно-профилактических учреждениях, существуют основные терапевтические принципы, соблюдение которых позволяет достичь положительного результата.

Описанный успешный случай лечения столбняка в условиях отделения анестезиологии и реанимации подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия в современной медицинской практике. Опыт, полученный в ходе лечения, может быть учтен для улучшения подходов к лечению столбняка среди детского населения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. Пособие для врачей. СПб.: Издательство Н-Л.; 2014.
2. Веденин Ю.И., Михин И.В., Косивцев О.А. Столбняк. Учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ; 2020.
3. Петлах В.И. Столбняк у детей: современная концепция управления инфекцией. Альманах клинической медицины. 2018:46(2).
4. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Мальцев И.А., Мищенко Е.А. Столбняк: обзор современных рекомендаций по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клиники, интенсивной терапии в период войн и в мирное время. Днепропетровская медицинская академия МЗ, Медицина неотложных состояний. 2017;3(82).
5. Bae C., Bourget D. Tetanus. 2023 May 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Доступно по: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459217/ (дата обращения: 07.02.2025).

6. Попков О.В., Алексеев С.А., Лемешевский А.И. Столбняк. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2011.
7. Callison C., Nguyen H. Tetanus Prophylaxis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Seidi M., Soumare M., Gbangba-ngai E., Muge Ngadeu J. F., Diop B.M., N'Diaye B., Sou P.S. Modern aspects of tetanus control in children and adults in Dakar. Clinic of Infectious Diseases, Ibrahima-Diop-Mar, CHOUX-de-Fann, BP 15499, Dakar-Fann, Senegal. 2005;35(1):28–32.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeyev V.I. ntensive care of critical conditions in children. Posobiye dlya vrachey. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L.; 2014. (In Russian).
2. Vedenin Yu.I., Mikhin I.V., Kosivtsev O.A. Tetanus. Uchebnoye posobiye. Volgograd: VolgGMU; 2020. (In Russian).
3. Petlakh V.I. Tetanus in children: a modern concept of infection management. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018:46(2). (In Russian).
4. Mal'tseva L.A., Mosentsev N.F., Mal'tsev I.A., Mishchenko Ye.A. Tetanus: a review of current recommendations on epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical features, and intensive care during wars and peacetime. Dnepropetrovskaya meditsinskaya akademiya MZ, Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2017;3(82). (In Russian).
5. Bae S., Bourgeois D. Tetanus. May 31, 2023 Published by StatPearls [Online]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing House, January 2024. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459217/ (accessed: 07.02.2025).
6. Popkov O.V., Alekseyev S.A., Lemeshevskiy A.I. Tetanus. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Minsk: BGMU; 2011. (In Russian).
7. Callison C., Nguyen H. Tetanus Prophylaxis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Seidi M., Soumare M., Gbangba-ngai E., Muge Ngadeu J. F., Diop B.M., N'Diaye B., Sou P.S. Modern aspects of tetanus control in children and adults in Dakar. Clinic of Infectious Diseases, Ibrahima-Diop-Mar, CHOUX-de-Fann, BP 15499, Dakar-Fann, Senegal. 2005;35(1):28–32.

УДК 578.834.1+616-036.21+616.24-002.1-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.97.38.022

ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

© Светлана Леонидовна Баннова[1], Дарья Борисовна Пулукчу[1], Наталья Михайловна Соломатина[1], Юлия Владимировна Пешехонова[1], Ольга Федоровна Позднякова[1], Анатолий Семенович Симаходский[2], Людмила Дмитриевна Севостьянова[3], Владимир Николаевич Тимченко[1], Валерия Павловна Новикова[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

[3] Городской организационно-методический центр прогнозирования здоровья матери и ребенка СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37». 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Гороховая, д.6., Российская Федерация

Контактная информация
Светлана Леонидовна Баннова — к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича.
E-mail: svetlanalb81@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1351-1910 SPIN: 9654-9386

Для цитирования:
Баннова С.Л., Пулукчу Д.Б., Соломатина Н.М., Пешехонова Ю.В., Позднякова О.Ф., Симаходский А.С., Севостьянова Л.Д., Тимченко В.Н., Новикова В.П. Характер течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей с муковисцидозом (клинические случаи). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):240–249.
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.97.38.022

Поступила: 10.12.2024 **Одобрена: 09.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) впервые зарегистрирована в конце 2019 г. в городе Ухань (Китай). В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлено о пандемии. Заболеваемость детского населения в возрасте от 0 до 17 лет составляет от 10 до 20% случаев во всем мире. COVID-19 у детей и подростков чаще протекает бессимптомно или как легкая форма острой респираторной инфекции, что, вероятно, связано с низкой частотой у детей хронических заболеваний, меньшей распространенностью клеток с рецепторами ACE2, которые SARS-CoV-2 использует для заражения. Альвеолярные клетки II типа являются основными мишенями для данного вируса, что приводит к развитию диффузного альвеолярного повреждения. Наличие различной сопутствующей патологии может утяжелять течение вирусных инфекций до развития острой дыхательной недостаточности и летального исхода. В частности, дети с патологией бронхолегочной системы, такой как хроническая обструктивная болезнь и интерстициальные заболевания легких, максимально подвержены высокому риску инфицирования. Однако на основании литературных источников есть гипотеза о том, что у многих пациентов с нарушениями иммунных механизмов, наличием хронических заболеваний легких COVID-19 может протекать относительно благоприятно и с меньшим риском развития осложнений. В связи с тем, что острое течение COVID-19 характеризуется появлением лихорадки, катарального синдрома и поражением легочной ткани, первичная дифференциальная диагностика у пациентов с патологией бронхолегочной системы имеет определенные трудности, так как данные клинические проявления первостепенно расцениваются как обострение хронического процесса. Нами проанализированы случаи острого течения COVID-19 у 2 девочек 16 и 5 лет с муковисцидозом, и выявлены клинико-лабораторные факторы, влияющие как на тяжесть заболевания COVID-19, так и кистозного фиброза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *муковисцидоз, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, поражение легких, CFTR*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.97.38.022

THE NATURE OF THE COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (CLINICAL CASES)

© Svetlana L. Bannova[1], Daria B. Pulukchu[1], Natalia M. Solomatina[1], Yulia V. Peshekhonova[1], Olga F. Pozdnyakova[1], Anatoly S. Simakhodsky[2], Lyudmila D. Sevostyanova[3], Vladimir N. Timchenko[1], Valeria P. Novikova[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

[3] City organizational and methodological Center for forecasting the health of mothers and children of Saint Petersburg State Medical Institution "City Polyclinic No. 37". 6 Gorokhovaya str., Saint Petersburg 191186 Russian Federation

Contact information
Svetlana L. Bannova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. E-mail: svetlanalb81@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1351-1910 SPIN: 9654-9386

For citation:
Bannova SL, Pulukchu DB, Solomatina NM, Peshekhonova YuV, Pozdnyakova OF, Simakhodsky AS, Sevostyanova LD, Timchenko VN, Novikova VP. The nature of the course of the new coronavirus infection (COVID-19) in children with cystic fibrosis (clinical cases). Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):240–249. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.97.38.022

Received: 10.12.2024 **Revised: 09.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. A new coronavirus infection (COVID-19) was first reported in late 2019 in Wuhan (China). In March 2020, the World Health Organization (WHO) announced a pandemic. The incidence in children aged 0 to 17 years accounts for 10 to 20% of cases worldwide. COVID-19 in children and adolescents is more often asymptomatic or as a mild form of acute respiratory infection, which is probably due to the low incidence of chronic diseases in children, a lower prevalence of cells with ACE2, which SARS-CoV-2 uses to infect. Alveolar type II cells are the main targets for this virus, resulting in the development of diffuse alveolar damage. The presence of various concomitant pathology can aggravate the course of viral infections to the development of acute respiratory failure and death. In particular, children with pathology of the bronchopulmonary system, such as chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases, are at maximum risk of infection. However, based on literature sources, there is a hypothesis that in many patients with impaired immune mechanisms, the presence of chronic lung diseases, COVID-19 may proceed relatively favorably and with a lower risk of complications. Due to the fact that the acute course of COVID-19 is characterized by the appearance of fever, catarrhal syndrome and damage to the lung tissue, the primary differential diagnosis in patients with pathology of the bronchopulmonary system has certain difficulties, since these clinical manifestations are primarily regarded as an exacerbation of a chronic process. In this regard, we analyzed cases of acute COVID-19 in 2 girls aged 16 and 5 with cystic fibrosis, and identified clinical and laboratory factors affecting both the severity of COVID-19 disease and cystic fibrosis.

KEYWORDS: *cystic fibrosis, COVID-19, new coronavirus infection, lung damage, CFTR*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжалась в течение трех лет — с 11 марта 2020 г. по 05.05.2023 г., при этом циркуляция различных штаммов вируса SARS-CoV-2 продолжается и в настоящее время с развитием болезни [1].

В России, согласно данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», доля заболевших детей на протяжении всего 2020 г. была незначительна. В 2021 г. доля детей среди всех заболевших составила 10,1%. В возрасте от 0 до 17 лет заболеваемость в 2021 г. составила 2999,3 на 100 тыс. населения. В 2022 г. COVID-19 продолжал оставаться глобальной актуальной проблемой: заболеваемость детей в возрасте от 0 до 17 лет превысила показатель 2021 г. в 2 раза и составила 6243,98 на 100 тыс. населения [2].

По данным статистики Комитета здравоохранения по Санкт-Петербургу, самый высокий уровень заболеваемости COVID-19 в разных возрастных группах детского населения за 2020–2022 гг. зарегистрирован также в 2022 г. (табл. 1).

В большинстве случаев новая коронавирусная инфекция (НКИ) у детей протекает в бессимптомной и легкой формах. Однако при этом имеются данные о тяжелом и крайне тяжелом (критическом) течении болезни, преимущественно у детей с наличием тяжелой сопутствующей патологии: злокачественные новообразования, хронические заболевания легких и почек, иммунодефицитные состояния, врожденные пороки сердца и сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, ожирение, неврологические расстройства, недоношенность (у детей раннего возраста) [3–6].

В период работы отделения для детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с палатами реанимации и интенсивной терапии в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете с мая 2020 по май 2022 гг. под нашим наблюдением находились 604 пациента с подтвержденной НКИ, которая протекала на фоне тяжелой сопутствующей соматической патологии. Дети с бронхолегочной патологией составили 49 человек (8,1%): бронхиальная астма (18 человек (36,7%)), хроническая обструктивная болезнь легких (11 человек (22,5%)), первичный иммунодефицит (8 человек (16,3%)), бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде (7 человек (14,3%)), бронхиолит (3 человека (6,1%)), кистозный фиброз (муковисцидоз) (2 человека (4,1%)).

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез организма, проявляющееся тяжелыми нарушениями функций органов дыхания и пищеварительного тракта, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вызывается мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Наиболее распространенная мутация — F508del [7, 8]. Для детей характерно накопление слизи, вязкого слизистого секрета, который приводит к обструкции протоков экзокринных желез, провоцируя развитие хронического воспаления и дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, рецидивирующих вторичных инфекций [9–11].

В свою очередь, геном коронавируса (SARS-CoV-2) кодирует 28 белков, в том числе 4 структурных белка: шип (S), мембранный, оболочечный и нуклеокапсидный. Гликопротеин S SARS-CoV-2 отвечает за проникновение вируса через связывание с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который повсеместно распространен в различных тканях, особенно в клетках легочного эпителия и кишечных энтероцитах. Как только белок S связывается с рецептором ACE2, он обрабатывается несколькими протеазами, включая трансмембранную протеазу серин 2 и фурин, которые способствуют примированию белка S и слиянию вирусных и клеточных мембран.

Таблица 1. Заболеваемость COVID-19 в различных возрастных группах за 2020–2022 гг. (форма Росстата № 12)

Table 1. The incidence of COVID-19 in various age groups in 2020-2022 (Federal State Statistics Service No. 12)

Год / year	Всего заболеваний / Total diseases 0–14 лет / years	Возраст/ Age				
		До 1 года / Before 1 year	0–4 лет / years	5–9 лет / years	10–14 лет / years	15–17 лет / years
2020	23 397	825	4681	7347	11 369	9338
2021	56 287	4151	19 757	18 014	18 516	13 777
2022	130 572	8419	34 014	33 039	63 519	25 163

Понижение модуляции экспрессии и функции CFTR снижает проникновение и репликацию SARS-CoV-2. Несомненно, это может уменьшать вероятность инфицирования COVID-19 у людей с установленным диагнозом «муковисцидоз» [1, 12–14].

С начала разгара пандемии COVID-19 считалось, что НКИ на фоне МВ будет протекать в тяжелой форме. Однако ряд исследований, проведенных на когортах пациентов с муковисцидозом в различных странах, показали, что у них обычно наблюдаются более легкие симптомы инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с другими патологиями бронхолегочной системы [15–18].

Нами проанализированы особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у двух детей с муковисцидозом. Выявлены клинико-лабораторные факторы, влияющие на тяжесть заболевания как COVID-19, так и МВ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка И., 16 лет, находилась на лечении в специализированном отделении для детей с COVID-19 в течение 35 дней.

Из анамнеза болезни известно, что пациентка госпитализирована в пульмонологическое отделение СПбГПМУ, где получала плановую терапию по поводу основного заболевания. На 3-й день госпитализации возникла лихорадка до фебрильных показателей, катаральных явлений не было, состояние расценено как обострение основного заболевания. В связи с упорной лихорадкой для выявления РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) взят мазок со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки и получен положительный результат. Ребенок переведен в специализированное отделение для дальнейшего лечения и обследования.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне сочетанного гестоза. Роды срочные на 41-й неделе. Вес при рождении 3850 г, рост 53 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 2 месяцев. В 4 месяца обследовалась в районную детскую клиническую больницу (РДКБ), поставлен диагноз «Муковисцидоз. Генетическая мутация del 508/G542x». Девочка получала патогенетическую и симптоматическую терапию МВ (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, гиалуронат натрия + натрия хлорид, дорназа альфа, липаза + амилаза + протеаза в микросферах, урсодезоксихолиевая кислота, будесонид + формотерол). В анамнезе высев *Pseudomonas aeruginosa, MRSA,* полирезистентные *Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophilia.* Эпидемиологический анамнез — отсутствие контактов с инфекционными больными, в том числе с НКИ.

При поступлении — 6-й день болезни. Жалобы на лихорадку, усиление кашля, одышку, заложенность носа. Состояние тяжелое по совокупности данных, обусловленное хронической дыхательной недостаточностью (ДН). Температура тела 38,2 °С. При осмотре: девочка пониженного питания (индекс массы тела (ИМТ) 16), кожа бледно-розовая, без сыпи, деформация дистальных отделов пальцев по типу барабанных палочек. Носовое дыхание затрудненное, со скудным слизистым отделяемым. В ротоглотке яркая, разлитая гиперемия, без налетов на миндалинах. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы. Аускультативно крепитация диффузно по всем отделам легких, ослабление дыхания в нижних отделах. Перкуторно легочный звук. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 28 в минуту, сатурация по пульсоксиметру — 92–94%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 105 в минуту. Артериальное давление (АД) — 120/65 мм рт.ст. Живот мягкий, доступен пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка пальпировались на +1 см из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Клинический анализ крови при поступлении без выраженных воспалительных изменений, при этом отмечалась повышенная СОЭ — до 39 мм/ч.

В биохимическом анализе крови отмечался высокий уровень С-реактивного белка (49 мг/л).

По данным исследования системы гемостаза незначительная гипокоагуляция: умеренное повышение D-димера (до 429 нг/мл), фибриногена (4,23 г/л), протромбинового времени (15,1 с) и международного нормализованного отношения (МНО) (1,29). Данные показатели достигали максимума на ранних сроках болезни, с постепенной нормализацией на фоне проводимой терапии (к 34-му дню болезни).

При бактериологическом исследовании мокроты на флору выделенные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* 10^6, *Candida albicans* 10^5, *Staphylococcus aureus* (единичные колонии).

Вирусологическое исследование: микоплазма и хламидия пневмонии, респираторные вирусы — не обнаружены. Ребенку регулярно проводилось исследование на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР. Отмечалось длительное вирусовыделение (до 34-го дня болезни).

Сатурация крови за весь период наблюдения в пределах 95–97%.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки на 8-й день болезни (2-е сутки госпитализации): диффузная неравномерная пневматизация легочной ткани с участками повышенной и пониженной пневматизации размером с сегмент легкого. На этом фоне в S_6 левого легкого и в нижней доле правого легкого прослеживаются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», с ретикулярными изменениями, размером от легочной дольки до субсегмента. Общий объем поражения ~25%. КТ-признаки интерстициальных изменений в обоих легких с наличием участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» во всех отделах легких, признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (КТ-2) средней степени тяжести (рис. 1).

Лечение получала с учетом клинических рекомендаций [1, 3]: противовирусная (интерферон альфа-2b, интраназально), антибактериальная (меропенема тригидрат и левофлоксацин, внутривенно) терапия, с дальнейшей коррекцией в связи с отсутствием положительной динамики (сохраняющимся синдромом лихорадки, воспалительными изменениями в клиническом и биохимическом анализах крови) на цефоперазон/сульбактам, внутривенно.

В течение периода наблюдения (35 дней): фебрильная лихорадка купировалась к 5-му дню болезни, катаральный синдром – к 6-му, одышка – к 4-му дню, уровень СОЭ снизился до 22 мм/ч к 14-му дню болезни и к 20-му нормализовался (10 мм/ч), уровень С-реактивного белка достиг пределов референсных значений к 34-му дню (2,80 мг/л). Положительная динамика по МСКТ органов грудной клетки наблюдалась к 20-му дню болезни в виде уменьшения зон консолидации, с частичным улучшением пневматизации. На этом фоне в S_6 левого легкого и в нижней доле правого легкого сохраняются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», с положительной динамикой в виде улучшения пневматизации, участки поражения размером от легочной дольки до субсегмента. Общий объем поражения до 25% (КТ-1) (рис. 2).

Таким образом, по клинико-лабораторным данным и критериям оценки степени тяжести COVID-19 у детей [3] поставлен диагноз: «Основной: Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Осложнение: Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония КТ-2 с развитием острой ДН I степени. Сопутствующий: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелой степени тяжести. Хроническая дыхательная недостаточность II степени. Хроническое инфицирование *Achromobacter xylosoxidans, Pseudomonas aeruginosa*».

Ребенок выписан из стационара с выздоровлением от новой коронавирусной инфекции на 35-е сутки болезни, с двумя отрицательными результатами ПЦР.

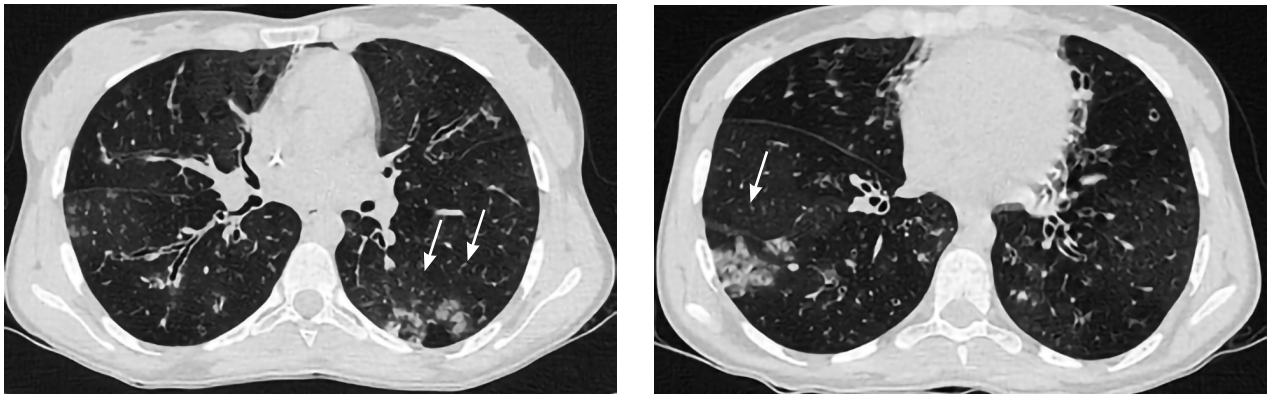


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки (8-й день болезни): КТ-признаки интерстициальных изменений в обоих легких с наличием участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» во всех отделах легких. Неравномерная пневматизация легочной ткани (острый период COVID-19). Множественные диффузные бронхоэктазы во всех долях обоих легких

Fig. 1. Chest MSCT (8th day of illness): CT-scans show signs of interstitial changes in both lungs with the presence of areas of “frosted glass” type lung tissue compaction in all parts of the lungs. Uneven pneumatization of lung tissue (acute period of COVID-19). Multiple diffuse bronchiectasis in all lobes of both lungs.

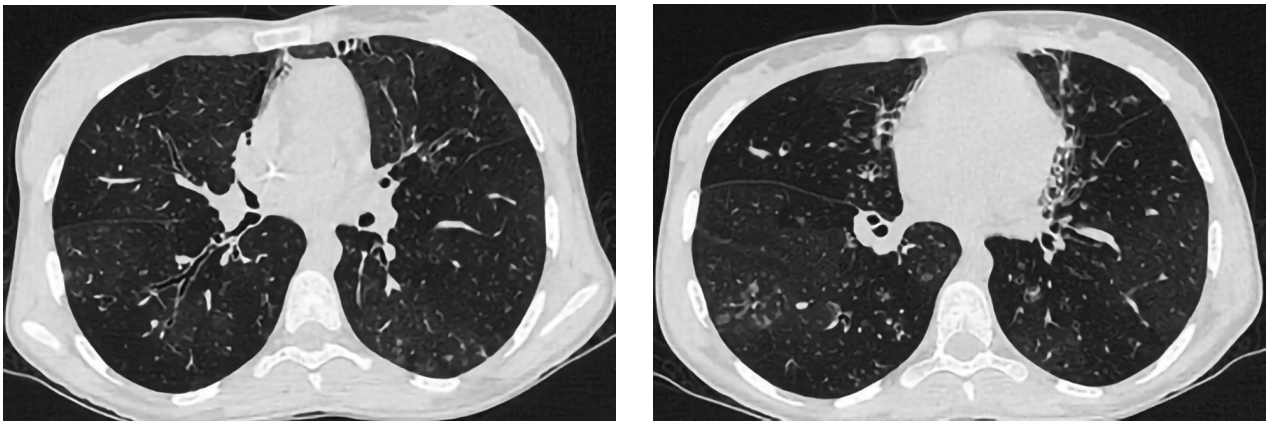


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки (на 20-й день болезни): положительная динамика в виде уменьшения зон консолидации, с частичным улучшением пневматизации

Fig. 2. MSCT of the chest organs (on 20th day of illness): positive dynamics in the form of a decrease in consolidation zones, with a partial improvement in pneumatization

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка Т., 5 лет, находилась на лечении в отделении для детей COVID-19 в течение 10 дней.

Из анамнеза болезни известно, что дома днем поднялась температура тела до 37,8 °С, ночью продолжала лихорадить до 39,3 °С. С 3-го дня болезни самочувствие ухудшилось — появился кашель, одышка, хрипы, продолжала лихорадить до 39,3 °С, осмотрена участковым врачом-педиатром, направлена на госпитализацию в межрайонную больницу, где получен положительный результат экспресс-теста на SARS-CoV-2. На 6-й день болезни госпитализирована в специализированное отделение для детей с COVID-19 для дальнейшего лечения и обследования с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Сопутствующий диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма. Хронический бронхит, обострение. ДН II степени. Цирроз печени без портальной гипертензии. Хроническая панкреатическая недостаточность».

Из анамнеза жизни известно: ребенок от второй беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных родов. При рождении вес 2960 г, рост 49 см. Диагноз поставлен в первый месяц жизни: «Муковисцидоз, смешанная форма. Мутация DelF 508/DelF 508». Получала Дорназу Альфа (нерегулярно). Эпидемиологический анамнез — отсутствие контактов с инфекционными больными, в том числе с НКИ.

Объективно при поступлении на отделение на 6-й день болезни: жалобы на приступообразный малопродуктивный кашель, одышку, лихорадку. Состояние по совокупности данных тяжелое, обусловленное развитием ДН II степени. Лихорадила до 38,8 °С. Питание пониженное, масса тела 16 кг. ИМТ — 13,2. На осмотр реагирует адекватно, контактна. Аппетит снижен. При осмотре кожа бледно-розовая, сухая, без сыпи, формирование «барабанных палочек» на пальцах кистей. Микроциркуляция не нарушена: симптом «белого пятна» около 2 с. Слизистые оболочки полости рта сухие, чистые, розовые. Язык сухой, обложен белым налетом. В ротоглотке яркая гиперемия, без налетов. Дыхание самостоятельное, жесткое, без участия вспомогательной мускулатуры, проводится равномерно во все отделы. Одышка экспираторная, выдох удлинен. Аускультативно диффузная крепитация с обеих сторон, единичные сухие хрипы в легких. ЧДД 36 в минуту. Сатурация по пульсоксиметру — 80%, на инсуффляции увлажненным O_2 через биназальные канюли с потоком 3 л/мин — 94–96%, ЧДД 32 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 110—120 уд./мин. Печень пальпировалась на 2,0 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления без патологии.

По кислотно-основному состоянию крови на 6-й день — компенсирована. В клиническом анализе крови: тромбоцитопения (129×10^9/л), в остальном — в пределах референсных значений.

В биохимическом анализе крови (за весь период наблюдения): уровень С-реактивного белка был в пределах нормы (0,90–1,70–3,20–2,40 мг/л), умеренная гиперферментемия за счет повышения уровня АСТ (43,00–52,00–60,00 ед/л), повышение АЛТ в динамике (с 27,00 до 58,00 ед/л) и снижение показателя альфа-амилазы (11,00–19,00 ед/л), что

расценено как явление цирроза печени без портальной гипертензии и хроническая панкреатическая недостаточность (данные диагнозы установлены в анамнезе, в течение наблюдения и лечения МВ).

По данным исследования системы гемостаза — незначительная гипокоагуляция: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (21,7 с) и протромбиновый индекс (64%) ниже нормы, фибриноген (Клаусс) (2,46 г/л) и тромбиновое время (20,4 с) в норме, повышены D-димер (486 нг/мл), МНО (1,35) и протромбиновое время (15,8 с).

При бактериологическом исследовании мокроты на флору выделенные микроорганизмы: умеренное количество *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida sp.* Вирусологическое исследование: респираторные вирусы, микоплазма и хламидия пневмонии — не обнаружены. Ребенку регулярно проводилось исследование на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР: отрицательный результат получен на 15-й и 16-й дни болезни.

Сатурация крови с момента поступления (на 6-й день болезни и до 11-го дня болезни) была менее 90%, в связи с чем пациентка находилась на дотации увлажненным кислородом (3 л/мин), с 12-го дня болезни — в пределах 95–98%.

При поступлении (6-й день болезни) проведена обзорная рентгенография органов грудной клетки: в прямой проекции в легких в медиальных отделах с обеих сторон легочный рисунок нечеткий за счет отека. В латеральных отделах легочный рисунок усилен за счет интерстициального компонента. Корни легких расширены, уплотнены. Тень средостения не расширена, синусы свободные (рис. 3).

Терапию получала с учетом клинических рекомендаций [1, 3]: противовирусная (интерферон альфа-2b, интраназально), антибактериальная (меропенем тригидрат и амикацин, внутривенно), антикоагуляционная (далтепарин натрия), для купирования синдрома бронхообструкции — ингаляционнаятерапия с бронходилататорами (комбинация фенотерола с ипратропия бромидом) и глюкокортикостероидами (будесонид), инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами. Получала также лечение для коррекции симптомов муковисцидоза (пожизненно) (гиалуронат натрия + натрия хлорид, дорназа альфа, липаза + амилаза + протеаза в микросферах, урсодезоксихолиевая кислота, будесонид + формотерол).

В течение периода наблюдения (10 дней): фебрильная лихорадка купировалась к 10-му дню болезни, катаральный синдром и одышка — к 11-му. Однако на 9-й день болезни (4-е сутки терапии) в анализе крови отмечалось нарастание уровня лейкоцитов ($12{,}5\times10^9$/л) с нейтрофилезом (палочкоядерные 4,0%, сегментоядерные 81,0%) и СОЭ (31 мм/ч). Изменения в коагулограмме наблюдались в течение

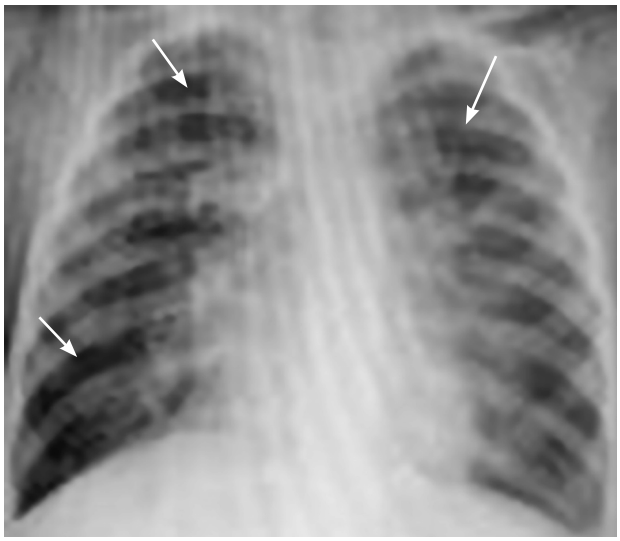


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки (при поступлении, 6-й день болезни): в медиальных отделах с обеих сторон явления отека, интерстициальный компонент

Fig. 3. Chest X-ray (upon admission, on the 6th day of illness): in the medial sections on both sides of the edema phenomenon, the interstitial component

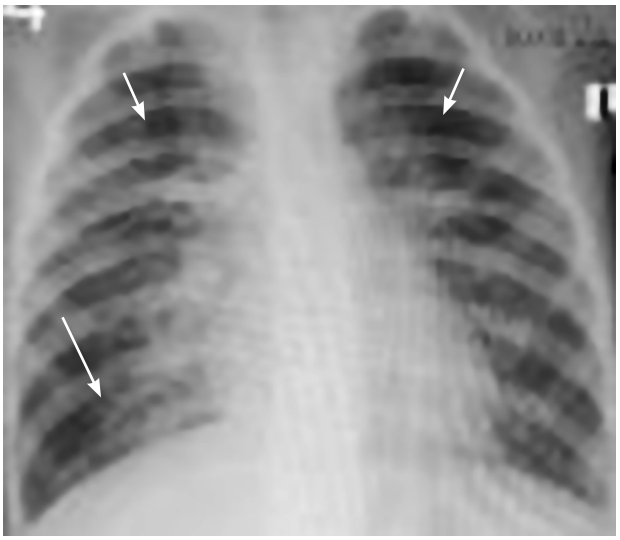


Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки (в динамике, 10-й день болезни): умеренная положительная динамика в виде уменьшения отека и интерстициального компонента, больше слева

Fig. 4. Chest X-ray (in dynamics, 10th day of the disease): moderate positive dynamics in the form of a decrease in edema and interstitial component, more on the left

всего периода болезни. На рентгенограмме (10-й день болезни) наблюдалась положительная динамика (рис. 4). Проводилась коррекция антибактериальной терапии — в связи с выделением *Pseudomonas aeruginosa* в терапию добавлен тобрамицин (ингаляционно) и ванкомицин (вместо амикацина). На данной терапии (на 15-й день болезни) отмечалась положительная динамика в виде снижения общего количества лейкоцитов ($6{,}2\times10^9$/л) при сохраняющемся повышенном уровне СОЭ (35 мм/ч).

Таким образом, по клинико-лабораторным данным и критериям оценки степени тяжести COVID-19 у детей [3] поставлен диагноз: «Основной: Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Сопутствующий: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелой степени тяжести. Хронический бронхит, обострение. ДН II степени. Цирроз печени без портальной гипертензии. Хроническая панкреатическая недостаточность».

Ребенок выписан из стационара с выздоровлением от новой коронавирусной инфекции на 16-й день болезни, с двумя отрицательными результатами ПЦР.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с муковисцидозом являются группой риска по инфицированию дыхательного тракта патогенными вирусами и бактериями [1, 3, 10], поэтому при ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией необходимо учитывать степень тяжести и характер сопутствующей патологии при ее наличии.

При анализе клинических случаев выявлено, что у обеих девочек НКИ начиналась с типичных признаков острой респираторной инфекции — лихорадки и катарального синдрома, данные проявления у больных с муковисцидозом можно расценить как его обострение, что, в свою очередь, подразумевает необходимость проведения дифференциальной диагностики. Несмотря на наличие хронической бронхолегочной патологии, дети с МВ, по данным мировой литературы, переносят НКИ преимущественно в легкой форме [13, 15, 17–19]. Степень тяжести COVID-19 устанавливается на основании критериев в методических рекомендациях [3], где легкая форма проявляется клиническими симптомами острой инфекции верхних дыхательных путей, включая лихорадку (до 38,5 °С), утомляемость, миалгию, кашель, боль в горле, насморк, чихание; отсутствием аускультативных изменений; симптомами со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея), а среднетяжелая характеризуется лихорадкой (выше 38,5 °С), сухим непродуктивным кашлем и развитием пневмонии, без одышки и гипоксемии, SpO_2 более 93%, по результатам компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявляются изменения легкой или среднетяжелой степени поражения легочной ткани (КТ1-2). Исходя из вышесказанного, у девочки старшего возраста имело место развитие вирусной пневмонии (КТ-2), что соответствовало среднетяжелой форме, в то время как у больной младшего возраста отсутствовали характерные изменения в легких, отмечались признаки обструктивного бронхита (вероятнее всего, в структуре обострения МВ), однако по совокупности данных заболевание также протекало в среднетяжелой форме.

На тяжесть муковисцидоза влияет длительность болезни, своевременное начало приема специализированной терапии МВ, формы МВ по генетической мутации, наличие полирезистентной микробной флоры [7]. Исходя из этого, у обеих девочек муковисцидоз протекал в тяжелой форме.

По лабораторным данным в клиническом анализе крови имело место воспаление преимущественно бактериального характера (лейкоцитоз, нейтрофилез и повышенная СОЭ), что отмечалось у обеих пациенток. Уровень С-реактивного белка был повышен у старшей девочки, а у младшей он был в пределах нормы в течение всего периода наблюдения. У обоих детей были также признаки гипокоагуляции и высев патогенной микробной флоры. Длительное вирусовыделение наблюдалось у старшей девочки (в течение 34 дней), что, вероятнее всего, обусловлено длительностью и характером течения МВ, чем у младшей (в течение 15 дней).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что тяжесть состояния в первую очередь обусловлена не наличием COVID-19, а хроническим воспалительным процессом в нижних дыхательных путях и длительной колонизацией высокоустойчивыми микроорганизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при наблюдении за мультиморбидными пациентами, в частности с COVID-19 на фоне муковисцидоза, необходимо учитывать такие факторы, как возраст пациента, степень тяжести НКИ и МВ, длительность течения инфекционно-воспалительных процессов, наличие генетической мутации и полирезистентной микробной флоры, признаки воспалительной активности —

лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышенный уровень С-реактивного белка, изменения в гемостазе, которые могут неблагоприятно повлиять на течение как МВ, так и вирусной инфекции. Такие больные требуют индивидуального мультидисциплинарного подхода для наблюдения и при необходимости своевременного назначения комплексной терапии с дальнейшей ранней реабилитацией [5].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023).
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.
3. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2 (03.07.2020).
4. Иванов Д.О., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. и др. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре. Педиатр. 2020;11(2):5–14. DOI: 10.17816/PED1125-14.
5. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. и др. Дети ковидом не болеют… Заметки из красной зоны Педиатрического университета. Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: СПбГПМУ; 2022.
6. Баннова С.Л., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. Особенности тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. Педиатр. 2023;14(5):5–13. DOI: 10.17816/PED625937.
7. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
8. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. COVID-19 у больных муковисцидозом. Пульмонология. 2020;30(5):544–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552.
9. Majka G., Mazurek H., Strus M. et al. Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6. Clin. Exp. Immunol. 2021;205(3):391–405. DOI: 10.1111/cei.13624.
10. Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;1:59–66. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190198.
11. Hamad S.G., Kammouh H., Alamri M., Zahraldin K. The clinical features and impact of SARS-CoV-2/COVID-19 infection in children. Qatar Med J. 2023;2023(3):19. DOI: 10.5339/qmj.2023.19.
12. Lotti V., Merigo F., Lagni A. et al. CFTR Modulation reduces SARS-CoV-2 infection in human bronchial epithelial cells. Cells. 2022;11(8):1347. DOI: 10.3390/cells11081347.
13. Bain R., Cosgriff R., Zampoli M. et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. J Cyst Fibros. 2021;20(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.11.021.
14. Abolhasani F.S., Moein M., Rezaie N. et al. Occurrence of COVID-19 in cystic fibrosis patients: a review. Frontiers in Microbiology. 2024:1–12. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1356926.

15. ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe (accessed: June 2, 2020).
16. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2020;19(3):355–358. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.012.
17. Mondejar-Lopez P., Quintana-Gallego E., Giron-Moreno R.M. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. Respiratory Medicine. 2020;170:106062. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106062.
18. Слесарева Е.Г., Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А. С., Камилова Т. А. Влияние бронхолегочных заболеваний на течение и исход COVID-19: обзор литературы. Juvenis Scientia. 2024;10(4):19–28. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_4_19-28. EDN: MYVXJU.
19. Di Cicco M., Tozzi M. G., Ragazzo V. et al. Chronic respiratory diseases other than asthma in children: the COVID-19 tsunami. Ital J Pediatr. 2021;47:220. DOI: 10.1186/s13052-021-01155-9.

REFERENCES

1. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii MZ RF “Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)”. Versiya 18 (26.10.2023). (In Russian).
2. Gosudarstvennyy doklad “O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 godu”. Moscow: Federal’naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2022. (In Russian).
3. Metodicheskiye rekomendatsii “Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) u detey”. Versiya 2 (03.07.2020). (In Russian).
4. Ivanov D.O., Zabolotsky D.V., Koryachkin V.A. i dr. Treatment of children infected with COVID-19 in a non-specialized hospital. Pediatr. 2020;11(2):5–14. DOI: 10.17816/PED1125-14. (In Russian).
5. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A. i dr. Children do not get sick with COVID... Notes from the red zone of the Pediatric University. Edited by D.O. Ivanov. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Medical University; 2022. (In Russian).
6. Bannova S.L., Ivanov D.O., Alexandrovich Y.S. i dr. Features of severe forms of the new coronavirus infection (COVID-19) in children. Pediatr. 2023;14(5):5–13. DOI: 10.17816/PED625937. (In Russian).
7. Klinicheskiye rekomendatsii: Kistoznyy fibroz (mukovistsidoz). Moscow: Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2021. (In Russian).
8. Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu. i dr. COVID-19 in patients with cystic fibrosis. Pul’monologiya. 2020;30(5):544–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552. (In Russian).
9. Majka G., Mazurek H., Strus M. et al. Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6. Clin. Exp. Immunol. 2021;205(3):391–405. DOI: 10.1111/cei.13624.
10. Klimov L.Ya., Kondratieva E.I., Ilyenkova N.A. Features of innate immunity against the background of chronic respiratory tract infection in children with cystic fibrosis. Pediatriya. Consilium Medicum. 2019;1:59–66. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190198. (In Russian).
11. Hamad S.G., Kammouh H., Alamri M., Zahraldin K. The clinical features and impact of SARS-CoV-2/COVID-19 infection in children. Qatar Med J. 2023;2023(3):19. DOI: 10.5339/qmj.2023.19.
12. Lotti V., Merigo F., Lagni A. et al. CFTR Modulation reduces SARS-CoV-2 infection in human bronchial epithelial cells. Cells. 2022;11(8):1347. DOI: 10.3390/cells11081347.
13. Bain R., Cosgriff R., Zampoli M. et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. J Cyst Fibros. 2021;20(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.11.021.
14. Abolhasani F.S., Moein M., Rezaie N. et al. Occurrence of COVID-19 in cystic fibrosis patients: a review. Frontiers in Microbiology. 2024:1–12. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1356926.
15. ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe (accessed: June 2, 2020).
16. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2020;19(3):355–358. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.012.
17. Mondejar-Lopez P., Quintana-Gallego E., Giron-Moreno R. M. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. Respiratory Medicine. 2020;170:106062. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106062.
18. Slesareva E.G., Sarana A.M., Shcherbak S.G., Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A. The impact of bronchopulmonary diseases on the course and outcome of COVID-19: a literature review. Juvenis Scientia. 2024;10(4):19–28. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_4_19-28. EDN: MYVXJU. (In Russian).
19. Di Cicco M., Tozzi M.G., Ragazzo V. et al. Chronic respiratory diseases other than asthma in children: the COVID-19 tsunami. Ital J Pediatr. 2021;47:220. DOI: 10.1186/s13052-021-01155-9.

УДК 616.831-007+616.8-009.1-008.9-056.7
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.97.42.023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛИЦИНОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У РЕБЕНКА

© Александра Евгеньевна Кондратьева, Анна Юрьевна Трапезникова, Тамара Вячеславовна Яковлева, Ирина Сергеевна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация
Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: ay.trapeznikova@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4461-4322 SPIN: 5409-3164

Для цитирования:
Кондратьева А.Е., Трапезникова А.Ю., Яковлева Т.В., Новикова И.С. Клинический случай глициновой энцефалопатии у ребенка. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):250–256. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.97.42.023

Поступила: 13.01.2025 **Одобрена: 04.02.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. Глициновая энцефалопатия (некетотическая гиперглицинемия) — редкое генетическое метаболическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся нарушениями в мультиферментном комплексе расщепления глицина, что приводит к избыточному накоплению глицина во всех средах организма, в том числе в головном мозге. Накопление глицина приводит к необратимым повреждениям нервной системы и высокому риску летальности в первый год жизни. Симптомы заболевания, как правило, начинают проявляться в первые дни жизни: нарастает вялость, прогрессирует мышечная гипотония, могут возникнуть судороги, эпизоды апноэ, угнетение сознания вплоть до глубокой комы. Для постановки диагноза глициновой энцефалопатии показано четырехуровневое тестирование, позволяющее точно дифференцировать данную патологию и вовремя начать терапию, в отсутствие которой дальнейший прогноз ухудшается. Различают несколько форм данной патологии по времени возникновения. Осложнения заболевания могут иметь серьезные последствия для пациента и требуют своевременной диагностики и лечения. Для данного заболевания не существует эффективного этиотропного лечения, исход зависит от клинического варианта. В данной статье изложено краткое представление об этой редкой патологии и описано клиническое наблюдение за ребенком, которому было диагностировано данное заболевание. Клинический случай показывает, как важно своевременно оказывать паллиативную помощь детям с глициновой энцефалопатией. Представленный случай демонстрирует также сложность диагностического поиска ввиду неспецифичности клинических проявлений метаболических нарушений, схожих с другими заболеваниями, сопровождающимися поражением нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *глициновая энцефалопатия, дети*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.97.42.023

CLINICAL CASE OF GLYCINE ENCEPHALOPATHY IN A CHILD

© Alexandra E. Kondratieva, Anna Yu. Trapeznikova,
Tamara V. Yakovleva, Irina S. Novikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information
Anna Yu. Trapeznikova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: ay.trapeznikova@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4461-4322 SPIN: 5409-3164

For citation:
Kondratieva AE, Trapeznikova AYu, Yakovleva TV, Novikova IS. Clinical case of glycine encephalopathy in a child. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):250–256. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.97.42.023

Received: 13.01.2025 **Revised: 04.02.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. Glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia) is a rare genetic metabolic disease inherited by an autosomal recessive type, characterized by disorders in the multifermental complex of glycine breakdown, which leads to excessive glycine accumulation in all body environments, including in the and brain. Glycine accumulation leads to irreversible damage to the nervous system and a high risk of mortality in the first year of life. Symptoms of the disease, as a rule, begin to appear in the first days of life: lethargy increases, muscle hypotension progresses, convulsions, episodes of apnea, depression of consciousness up to a deep coma may occur. To make a diagnosis of glycine encephalopathy, 4-level testing is shown, which allows you to accurately differentiate this pathology and start therapy on time, in the absence of which the further prognosis worsens. There are several forms of this pathology by time of occurrence. Complications of the disease can have serious consequences for the patient and require timely diagnosis and treatment. There is no effective etiotropic treatment for this disease, the outcome depends on the clinical option. This article provides a brief overview of this rare pathology and describes the clinical follow-up of a child diagnosed with this disease. The clinical case shows how important it is to provide timely palliative care to children with glycine encephalopathy. Also, the presented case demonstrates the complexity of the diagnostic search due to the non-specificity of the clinical manifestations of metabolic disorders, similar to other diseases accompanied by damage to the nervous system.

KEYWORDS: *glycine encephalopathy, children*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

Глициновая энцефалопатия (некетотическая гиперглицинемия) — редкое генетическое метаболическое заболевание, характеризующееся дефицитом активности фермента расщепления глицина и, как следствие, накоплением большого количества глицина во всех тканях и жидкостях организма, включая головной мозг.

Первые случаи заболевания были описаны сразу несколькими учеными в 1963–1965 гг. [1–3]. В 1983 г. были открыты биохимические механизмы развития глициновой энцефалопатии. В 1990-е гг. были разработаны и впервые внедрены в практику методики пренатальной диагностики болезни у плода [4].

Приблизительная распространенность глициновой энцефалопатии в мире составляет около 1 случая на 76 000 новорожденных [5]. Наибольшая распространенность патологии зафиксирована в Финляндии, Израиле, арабских странах. Мальчики и девочки болеют одинаково часто. Несмотря на редкую встречаемость, глициновая энцефалопатия представляет значимую проблему для неонатологии и педиатрии, поскольку не имеет этиотропного лечения и сопряжена с высоким уровнем смертности [6].

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. Некетотическая гиперглицинемия — это заболевание, при котором глицин накапливается из-за дефектов в мультиферментном комплексе расщепления (glycine cleavage sistem — GCS), что непосредственно приводит к поражению центральной нервной системы. Глицин — это заменимая аминокислота в организме человека, которая в основном метаболизируется GCS. GCS присутствует на мембране митохондрий печени, почек, головного мозга и плаценты и состоит из 4 белков (P, H, T и L) [7]. Белок P — пиридоксальфосфатзависимая глициндекарбоксилаза кодируется геном *GLDS* (локус 9p24.1) и отвечает за первый этап переработки глицина. Белок T — аминометилтрансфераза кодируется геном *AMT* (локус 3p21.31) и отвечает за второй этап метаболизма глицина, при котором происходит перенос метильной группы с молекулы глицина на тетрагидрофолат и образование метоксиметилтетрагидрофолиевой кислоты. Белок H, кодируемый геном *GCSH* (локус 16q23.2), — переносчик водорода, содержит липоевую кислоту и образует субстрат для взаимодействия со всеми ферментами, отвечающими за переработку аминокислоты. Белок L — липоамид дегидрогеназа, кодируемый геном *DLD*, не изменяется при данном заболевании. Фермент, расщепляющий глицин, экспрессируется в печени, головном мозге и плаценте, в небольших количествах в лимфобластах, трансформированных вирусом Эпштейна–Барр. Нарушение любого звена метаболизма глицина сопровождается избыточным его накоплением во всех жидкостях и тканях организма, включая головной мозг [8]. В настоящее время от 70 до 75% случаев некетотической гиперглицинемии вызваны дефектами в гене *GLDC*, 20% — дефектами в гене *AMT*, а доля гена *GCSH* составляет <1%. Избыток глицина в центральной нервной системе вызывает повреждение головного мозга, воздействуя на ингибирующие рецепторы глицина и возбуждающие рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA). Ингибирующие рецепторы глицина в основном расположены в стволе головного и спинного мозга. Повышенное содержание глицина может усилить его ингибирующий эффект. Клинически наблюдаются угнетение дыхания, снижение мышечного тонуса и сонливость. Возбуждающие N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA)-рецепторы в основном расположены в коре головного и переднего мозга. Судороги, икота и подавление импульсов электроэнцефалограммы могут отражать этот эффект, а NMDA-рецепторы тесно связаны с функциональным развитием нервной системы. Накопление глицина вызывает нарушения развития нервной системы и нарушение функций мозга [7].

Заболевание разделяют на неонатальную, инфантильную, с поздним началом и транзиторную формы. При неонатальной форме первые признаки болезни появляются в интервале от 6 часов до 8 дней после рождения: мышечная гипотония, летаргия, апноэ, судороги (последние могут сопровождаться или не сопровождаться паттерном «вспышка/подавление» при электроэнцефалографии), кома. Эпилептические приступы могут протекать в виде миоклонуса и/или икоты, а впоследствии демонстрировать резистентность к лечению антиэпилептическими препаратами. Впоследствии у выживших пациентов формируется спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития [9]. Инфантильная форма манифестирует у детей до 2 лет и дебютирует гипотонией, с последующей задержкой психомоторного развития, эпизоды летаргии не характерны. Интеллект при инфантильной форме страдает меньше, чем при неонатальной. Тяжелое течение данной формы сопровождается бульбарными нарушениями, спастическими параличами, которые могут приводить к деформации скелета, патологическую установку нижних конечностей и вынужденное положение в постели к шестимесячному возрасту. Эпилептические припадки резистентны к противосудорожной

терапии, пациенты отстают в психомоторном и физическом развитии [8]. При некетотической гиперглицинемии с поздним началом манифестация болезни возможна в возрасте 2–33 лет в форме прогрессирующей спастической диплегии, атрофии зрительного нерва, хореоатетоидных движений. На фоне интеркуррентных инфекций эпизодически симптомы некетотической гиперглицинемии носят характер делирия, хореи, вертикального паралича взора (вертикальный офтальмопарез). Проявления транзиторной некетотической гиперглицинемии неотличимы от симптомов классической неонатальной некетотической гиперглицинемии, но к возрасту 2–8 недель может наступить полное выздоровление с нормализацией ранее повышенного содержания глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости [9].

Для постановки диагноза глициновой энцефалопатии показано четырехуровневое тестирование. Тестирование I уровня: проводится биохимический скрининг на уровень глицина в плазме и спинномозговой жидкости (СМЖ). Диагностическую значимость имеет повышение количества аминокислоты в крови более 30 мкмоль/л, соотношение концентрации глицина в спинномозговой жидкости к концентрации глицина в плазма более 0,02. Тестирование II уровня: назначается генетическое исследование биаллельных генов *GLDC*, *AMT*, *GCSH*, чтобы определить характерные мутации. Если анализ отрицателен, *а* по клинико-лабораторным показателям вероятна некетотическая гиперглицинемия, дополнительно исследуют ген *GLYT1*, отвечающий за транспорт аминокислоты. Тестирование III уровня: при типичной клинической картине глициновой энцефалопатии и отрицательных результатах тестов I и II уровня потребуется уточняющая диагностика. Она включает измерение активности энзима GCS в биоптатах печени. Тестирование IV уровня: выделяют дополнительные виды исследований, которые проводятся при сомнительных результатах предыдущих тестов или при атипичном варианте течения некетотической гиперглицинемии. Пациентам могут назначать анализ С-глицина в выдыхаемом воздухе, магнитно-резонансную спектроскопию для измерения аминокислоты в тканях головного мозга [6].

В настоящее время полностью устранить генетический дефект, лежащий в основе заболевания, невозможно. В лечении глициновой энцефалопатии можно выделить три компонента:

1) снижение концентрации глицина в плазме крови с помощью препарата бензоата натрия и специальной диеты с низким содержанием этой аминокислоты (кетогенная диета);
2) прием антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов) нервных клеток – декстрометорфана, кетамина или фелбамата; глицин является активатором NMDA-рецепторов, поэтому его повышенные концентрации в крови приводят к гиперстимуляции этих рецепторов с развитием судорог и умственной отсталости;
3) симптоматическая терапия – прием других противосудорожных препаратов, гастростомия для коррекции проблем с питанием, искусственная вентиляция легких при нарушениях дыхания.

При лечении судорог важно избегать противоэпилептических препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, т.к. она замедляет метаболизм глицина и усугубляет течение болезни.

Прогноз неонатальной формы глициновой энцефалопатии неблагоприятный: как правило, к 6 месяцам появляются нарушения движения из-за повышенного тонуса мышц (спастичность), развиваются слепота и нарушение глотания [10]. Нарушение глотания приводит к формированию хронического аспирационного синдрома, который проявляется рецидивирующими аспирационными пневмониями, что увеличивает риск летального исхода вследствие развития дыхательной недостаточности. По неизвестным причинам болеющие неонатальной формой мальчики чаще выживают и имеют менее серьезные проблемы в развитии, чем девочки. Поздние формы болезни имеют более мягкое течение. Ранняя диагностика болезни и интенсивное лечение сразу после рождения позволяют добиться положительной динамики и смягчения негативных проявлений болезни [10].

Приводим описание течения данного редкого заболевания у ребенка.

Клинический пример

Пациент М., новорожденный, поступил для дообследования в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в связи с появлением на 4-е сутки жизни неврологической симптоматики (ребенок стал вялым, не кричал, мышечный тонус снижен, рефлексы угнетены). На отделении диагностированы эпизоды апноэ, после тактильной стимуляции и кислородотерапии через лицевую маску со скоростью потока 1 л/мин отмечалось улучшение состояния, восстанавливалось самостоятельное дыхание, однако сохранялось прогрессирование неврологической симптоматики за счет угнетения

нервно-рефлекторной деятельности. Учитывая отрицательную динамику, ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных на фоне самостоятельного дыхания без дополнительной оксигенации. Во время нахождения в данном отделении отмечалось снижение сатурации кислорода до 60%, в связи с чем пациента подключили к аппарату для искусственной вентиляции легких. Переведен на энтеральное зондовое кормление, смесь усваивалась. Отмечались эпизоды клонических судорог с захватом дыхательной мускулатуры и эпизоды десатурации, стридорозное дыхание, которые купировались внутривенным введением транквилизатора. По результатам электроэнцефалограммы регистрировался паттерн «вспышка/подавление». Была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга и диагностирована агенезия мозолистого тела. Ребенок консультирован неврологом, была подобрана противосудорожная терапия. Для дальнейшего обследования и лечения пациент переведен в Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», где в ходе консультации врачом-генетиком была предположена возможная дегенеративная болезнь нервной системы. С целью исключения генетической патологии было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования. По результатам секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing) была диагностирована глициновая энцефалопатия типа 2. В семье проведена верификация результатов генетической диагностики — оба варианта имеют родительское происхождение (родители — гетерозиготные носители мутаций). Во время нахождения в стационаре у ребенка сохранялось стридорозное дыхание, наблюдались эпизоды затруднения интубации. Учитывая данную клиническую картину, принято решение о проведении диагностической бронхоскопии, во время которой была выявлена эндоскопическая картина формирующегося рубцового стеноза гортани с выраженным воспалительным компонентом, что послужило поводом для проведения трахеостомии. Были также назначены прием бензоата натрия с целью снижения концентрации глицина в крови и соблюдение кетогенной диеты.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от неродственного брака, четвертой беременности (первая беременность — роды, вторая беременность — роды, третья беременность — роды), протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, угроз прерывания в I и II триместрах, анемии, левостороннего гемипареза, варикозного расширения вен нижних конечностей, гипертонической болезни, миопии слабой степени. Роды срочные на 40-й неделе, проходили через естественные родовые пути. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Масса тела при рождении — 3590 г, длина тела — 53 см, окружность головы — 34 см, окружность груди — 33 см. Состояние при рождении расценено как удовлетворительное. Ребенок приложен к груди матери в первые 30 минут после рождения в родильном зале. Вскармливание искусственное, молочную формулу усваивал. Прикормы введены в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Рос и развивался соответственно возрасту. Перенесенные заболевания — острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), пневмония. Состоит на диспансерном учете у невролога (глициновая энцефалопатия, эпилепсия), оториноларинголога (носитель трахеостомы). Детскими инфекциями не болел. Травмы отрицает. Операции — трахеостомия; иссечение, грануляция. Переливания крови — гемотрансфузии в период новорожденности. Прививки — вакцина против туберкулеза, гепатит В в родильном доме, далее медицинский отвод. Наследственность не отягощена (в семье еще трое детей, все здоровы). Аллергоанамнез не отягощен. Аллергоанамнез не отягощен. Отмечена реакция в виде сопора на применение Депакина (вальпроевая кислота), что связано с замедлением метаболизма глицина, накоплением его в крови, цереброспинальной жидкости и моче. Эпидемиологический анамнез — контакт с инфекционными больными, в том числе с туберкулезом, гепатитом, вирусом иммунодефицита человека, отрицает.

ОБСУЖДЕНИЕ

При неонатальной форме глициновой энцефалопатии первые признаки болезни появляются в интервале от 6 часов до 8 дней после рождения: мышечная гипотония, летаргия, апноэ, судороги (последние могут сопровождаться или не сопровождаться паттерном «вспышка/подавление» при электроэнцефалографии), кома. Эпилептические приступы могут протекать в виде миоклонуса и/или икоты, а впоследствии демонстрировать резистентность к лечению антиэпилептическими препаратами. В дальнейшем у выживших пациентов формируется спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития. При магнитно-резонансной томографии головного мозга нередко выявляются агенезия мозолистого тела,

задержка миелинизации, аномальное формирование извилин, корково-подкорковая атрофия и губчатая лейкодистрофия [9]. В представленном случае наблюдались все признаки неонатальной формы некетотической гиперглицинемии. В данном случае выявлены два компаунд-гетерозиготных патогенных варианта в гене *AMT* (локус 3p21.31), кодирующий белок Т — аминометилтрансфераза, который отвечает за второй этап метаболизма глицина, при котором происходит перенос метильной группы с молекулы глицина на тетрагидрофолат и образование метоксиметилтетрагидрофолиевой кислоты.

Специфическое лечение глициновой энцефалопатии в настоящее время не разработано, основная задача лечения — снижение концентрации глицина бензоатом натрия, который блокирует глицинергические рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты, а также соблюдение кетогенной диеты, при которой происходит снижение концентрации глицина за счет использования его в глюконеогенезе. Таким детям необходима противоэпилептическая терапия. Не менее важным является своевременное лечение возникающих осложнений, в нашем случае — это развитие дисфагии и микроаспирационного синдрома. Своевременная постановка гастростомы как профилактика аспирационной пневмонии снижает риск летального исхода вследствие развития дыхательной недостаточности и улучшает качество жизни ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глициновая энцефалопатия — редкое тяжелое заболевание, связанное с накоплением аминокислоты во всех клетках организма, включая головной мозг. Накопление глицина приводит к необратимым изменениям в переднем отделе центральной нервной системы. Диагностика патологии затруднена в связи с его редкой встречаемостью, отсутствием специфических симптомов, а также наличию проявлений, характерных для других заболеваний. Отсутствие же специфического лечения приводит к ухудшению прогноза. Терапия глициновой энцефалопатии требует мультидисциплинарного подхода, привлечения нескольких специалистов, включая невролога, генетика, оториноларинголога, гастроэнтеролога, диетолога, пульмонолога, а также своевременного оказания паллиативной помощи пациентам для улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mabry C.C., Karam F.A. Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria. Sth. Med. J. 1963;56:1444.
2. Balfe J.W. et al. Hyperglycinemia and glycinuria in a newborn. Canad Med Assoc J. 1965;92:347.
3. Gerritsen T., Kaveggia E., Waisman H.A. A new type of idiopathic hyperglycinemia with hypo-oxaluria. Pediatrics. 1965;36(6):882–891.
4. Hayasaka K. et al. Nonketotic Hyperglycinemia: Two Patients with Primary Defects of P-Protein and T-Protein, Respectively, in the Glycine Cleavage System. Pediatr Res. 1983;17(12):967–970.
5. Coughlin C.R. et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. Genet Med. 2017;19(1):104–111.
6. Некетотическая гиперглицинемия — причины, симптомы, диагностика и лечение. Доступно по: https://

www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/nonketotic-hyperglycinemia (дата обращения: 07.02.2025).
7. Li H.F. Clinical and molecular genetic characteristics of nonketotic hyperglycinemia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2017;19(3):272–274. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.03.004.
8. Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Валеева Н.Р. Редкое метаболическое заболевание — некетотическая глициновая энцефалопатия у новорожденного ребенка. РМЖ. 2023;3:45–48.
9. Студеникин В.М. Представления о некетотической гиперглицинемии в XXI веке. Лечащий Врач. 2022;9(25):44–48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008.
10. Иванова (Цацулина) О.А. Глициновая энцефалопатия. Генокарта. Генетическая энциклопедия. 2020. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glicinovaya_encefalopatiya.

REFERENCES

1. Mabry C.C., Karam F.A. Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria. Sth. Med. J. 1963;56:1444.
2. Balfe J.W. et al. Hyperglycinemia and glycinuria in a newborn. Canad Med Assoc J. 1965;92:347.
3. Gerritsen T., Kaveggia E., Waisman H.A. A new type of idiopathic hyperglycinemia with hypo-oxaluria. Pediatrics. 1965;36(6):882–891.
4. Hayasaka K. et al. Nonketotic Hyperglycinemia: Two Patients with Primary Defects of P-Protein and T-Protein, Respectively, in the Glycine Cleavage System. Pediatr Res. 1983;17(12):967–970.
5. Coughlin C.R. et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. Genet. Med. 2017;19(1):104–111.
6. Nonketotic hyperglycinemia — causes, symptoms, diagnosis and treatment. Available at: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/nonketotic-hyperglycinemia (accessed: 07.02.2025). (In Russian).
7. Li H.F. Clinical and molecular genetic characteristics of nonketotic hyperglycinemia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2017;19(3):272–274. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.03.004.
8. Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Valeeva N.R. Rare metabolic disease — nonketotic glycine encephalopathy in a newborn child. RMZh. 2023;3:45–48. (In Russian).
9. Studenikin V.M. Concepts of non-ketotic hyperglycinemia in the XXI century. Lechashchiy Vrach. 2022;9(25):44–48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008. (In Russian).
10. Ivanova (Tsatsulina) O.A. Glycine encephalopathy. Genokarta. Geneticheskaya entsiklopediya. 2020. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glicinovaya_encefalopatiya. (In Russian).

УДК 929+614.23 (470.23-25)
DOI 10.56871/CmN-W.2025.96.12.001

К 90-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АЛЛЫ ЯКОВЛЕВНЫ ПУЧКОВОЙ

© Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

TO THE 90th ANNIVERSARY OF ALLA YAKOVLEVNA PUCHKOVA

© The staff of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation



21 марта 2025 года исполняется 90 лет ветерану кафедры пропедевтики детских болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета Алле Яковлевне Пучковой. Почти 50 лет ее жизнь была связана с нашим университетом, из которых 43 — с кафедрой пропедевтики детских болезней. Не одно поколение врачей обязано ей своими профессиональными знаниями. Она учила студентов как педиатрического, так и лечебного факультетов, интернов, ординаторов. Ее помнят все ее ученики: и наш ректор, и заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, и множество преподавателей и врачей в разных уголках нашей страны.

Алла Яковлевна Пучкова родилась 21 марта 1935 года в г. Омске. Ее отец погиб в 1942 году на Украинском фронте. После войны мать с тремя детьми переехала во Львовскую область, где служил дядя Аллы Яковлевны. В семье было несколько врачей, их пример и определил выбор профессии. Алла Яковлевна поступила во Львовскую фельдшерско-акушерскую школу, которую закончила с отличием в 1954 году. После окончания с красным дипломом (Алла Яковлевна была ленинским стипендиатом) лечебного факультета Львовского государственного медицинского института в 1960 году работала в Центральной районной больнице Львовской области, где проходил службу ее муж, военнослужащий. После поступления супруга в Военно-медицинскую академию им С.М. Кирова молодая семья переехала в Ленинград, где с 1962 по 1969 годы Алла Яковлевна работала врачом-дежурантом, участковым педиатром, заведующей детским соматическим отделением детской бассейновой больницы Северо-Западного водного отдела здравоохранения. В 1965–1966 годах она проходила обучение в клинической ординатуре на кафедре факультетской педиатрии. После этого трудилась заведующей учебной частью медицинского училища Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), а затем ординатором клиники пропедевтики детских болезней клинической больницы ЛПМИ. С 2 сентября 1971 по 7 июля 2013 года постоянно работала на кафедре пропедевтики детских болезней ассистентом, с 1986 года — доцентом, с 2008 года — профессором. Из 43 лет работы на кафедре 25 лет была заведующей учебной частью. В 1980 году Анна Яковлевна защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Цитостатические препараты в лечении ревматоидного артрита и системной красной волчанки у детей». Имеет 40 печатных трудов, в том числе 9 учебно-методических.

Алла Яковлевна — высококвалифицированный клиницист, она постоянно занималась лечебно-консультационной работой в клинике пропедевтики детских болезней и на клинических базах кафедры: Детская городская больница № 1, Детская городская больница № 2, Детская городская больница № 6 (впоследствии консультативно-диагностический центр Центрального района Санкт-Петербурга). В Детской городской больнице № 1 и Детской городской больнице № 2 консультировала детские хирургические отделения и отделения реанимации. В Научно-исследовательском институте детской травматологии и ортопедии 25 лет ежемесячно консультировала детей артрологического отделения, а при необходимости — детей отделения реанимации. В течение 10 лет была консультантом-педиатром в Научно-исследовательском институте детских инфекций. С 1969 по 1986 годы как ревматолог консультировала детей с увеитами в глазной клинике ЛПМИ, в глазном отделении больницы им. К.А. Раухфуса и в детском глазном центре. В составе выездных бригад ЛПМИ участвовала в углубленных обследованиях детей из Чернобыля и детей из зоны высокой радиоактивности в Акше-Тау (Казахстан). Как рецензент принимала участие в лечебно-контрольной комиссии в Детской городской больнице № 1, Детской городской больнице № 3, областной детской клинической больнице, детской больнице № 40 (Сестрорецк). Имеет высшую врачебную категорию.

Алла Яковлевна всегда занималась вопросами организации здравоохранения. Была членом координационного совета Академии по содружеству с органами здравоохранения и по внедрению научных исследований в практическое здравоохранение. На этапе подготовки к лицензированию для экспертной оценки выезжала в центральные районные больницы г. Всеволожска, г. Кингисеппа, г. Ивангорода, г. Лодейное Поле и других городов Ленинградской области. В Областной детской клинической больнице совместно с главным врачом разработала и внедрила принципы экспертной оценки работы врачей-ординаторов, заведующих отделениями, вспомогательных служб.

Алла Яковлевна — прирожденный педагог и методист. Она учила не только студентов, но и врачей. Участвовала в проведении выездных циклов усовершенствования врачей-педиатров в г. Якутске, г. Тюмени, г. Ухте, г. Мурманске, г. Архангельске, г. Выборге и других городах России. Для каждого цикла ею были разработаны методические материалы, подготовлены истории болезни, демонстрационные материалы, сняты два учебных фильма. За выдающиеся заслуги особым распоряжением ректора к.м.н. А.Я. Пучкова в 2008 году была назначена на должность профессора кафедры.

Всегда дисциплинированная, собранная, ответственная, строгая, требовательная и бескомпромиссная, Алла Яковлевна была грозой для лентяев и прогульщиков и примером для всех заинтересованных в медицинской профессии. Она всегда могла понять проблемы своих коллег и студентов, дать добрый и мудрый совет, оказать дружескую помощь.

Общий стаж Аллы Яковлевны составил 53 года, из них 43 года она прослужила на кафедре пропедевтики детских болезней. Таких людей, как Алла Яковлевна, можно без преувеличения назвать, как говорят в Японии, «человек — национальное достояние».

После ухода на пенсию Алла Яковлевна не теряет интерес к своей прежней деятельности. Она участвует в конференциях, проводит высококвалифицированные консультации, живо интересуется профессиональной жизнью бывших коллег, то есть остается на своем посту. С благодарностью вспоминают ее студенты и сотрудники, с радостью навещают, радуясь неиссякаемому оптимизму и энергии, исходящим от Аллы Яковлевны.

Желаем Алле Яковлевне здоровья, бодрости духа и любви бывших коллег и учеников.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 14.05.2024 г.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Children's Medicine of the North-West» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-805334 от 1 марта 2021 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1997;126:36 47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес lt2007@inbox.ru, а также через сайт https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно скачать на сайте https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Chiidmed).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

Для публикации в Журнале необходимо предоставить рукопись и направление на публикацию от учреждения с разрешением на публикацию в открытой печати.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Children's Medicine of the North-West» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала приветствует полностью двуязычные статьи.

Статья должна иметь **(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ)**:

1. **Заглавие** (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

2. **Сведения об авторах** (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, ученая степень, место работы, почтовый адрес места работы, **e-mail, ORCID, SPIN-код.** Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт http://www.translit.ru.

3. **Резюме (Abstrsct)** (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Children's Medicine of the North-West» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура резюме: введение (Introduction), цели и задачи (Purposes and tasks), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют

интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Предпочтительно использовать ключевые словосочетания из 2–4 слов, наиболее точно отражающих тему статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.

5. **Заголовки таблиц, подписи к рисункам**, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. **Сокращений,** кроме общеупотребительных, **следует избегать.** Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обусловливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

7. При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указывается вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.

8. **Литература** (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2021;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся **в порядке упоминания** [1, 2, 3 и т. д.]. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

В оригинальных статьях допускается цитирование, как правило, не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000; 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. … канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. (In Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN.

Перевод и транслитерация

Если публикация написана ***на русском языке*** (на кириллице) и существует официальный перевод на английский язык, нужно привести этот вариант. Если официального перевода нет, следует перевести название публикации на английский язык самостоятельно. В конце описания в скобках указать язык издания.

Если цитируемая статья написана ***на английском*** (немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования и в списке литературы, и в References. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinog jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать систему BGN (Board of Geographic Names), см. сайт http://www.translit.ru.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN.

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует перевести на английский язык самостоятельно.

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog), PubMed. В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью, то есть Moscow, а не «Moskva» и не «M.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. Название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Приказы, указы, постановления и другие официальные документы, а также патенты транслитерируются.

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. Vol. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. (In Russian). DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma "Mat' i ditya". Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/ (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).

2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).

2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

СТРУКТУРА ОСНОВНОГО ТЕКСТА СТАТЬИ

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же

данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. **Все надписи на рисунках и в таблицах-приводятся на русском и английском языках.** Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: lt2007@inbox.ru.
Сайт журнала:
http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index.