



№2 . 2025

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ:
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ
И ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**АКТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ
КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
И ФИЗИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ
МИНДАЛИНЫ**

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО
ИНТЕРВАЛА QT С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АВ-БЛОКАДОЙ С ПРОВЕДЕНИЕМ 2:1**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**БЕСПЛАТНО ПОДПИСТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
И ПОЛУЧИТЬ ДОСТУП К ПОЛНОМУ АРХИВУ СТАТЕЙ**

можно, перейдя по этому QR-коду

(на сайте <https://pediatrician-practice.ru>)

или на сайте MEDI.RU (в разделе <https://medi.ru/pp>)



Экспресс-тест на целиакию

№ РЗН 7698/2018 от 12 октября 2018

Преимущества теста:

- Стартовый этап диагностики целиакии в учреждениях здравоохранения
- Результат через 10 минут
- Выполняется по образцу крови из пальца в условиях процедурного кабинета
- Определяет антитела к тканевой трансглутаминазе
- Высокий уровень достоверности результата: положительная предсказательная значимость – %100, специфичность – %100



Доставка по всей России,
эксклюзивный дистрибутор в РФ
ООО «Мелон», Тел/Факс: +7 (812) 602-17-76,
e-mail: info@melonbio.ru, www.melonbio.ru

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 2 • 2025

Главный редактор / Editor-in-Chief

Османов И.М.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)



Зам. главного редактора / Deputy Editor-in-Chief

Захарова И.Н.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Трунина И.И.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Trunina I.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Школьникова М.А.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Редакция / Editorial

Зав. редакцией:
Мирошина А.В.
(Miroshina A.V.)
praktikapediatra@gmail.com

Научный редактор:
Борзакова С.Н.,
канд. мед. наук
(Borzakova S.N., Cand. Med. Sci.)
BorzakovaSN@zdrav.mos.ru

Ответственный секретарь:
Бекмурзаева Г.Б.,
канд. мед. наук
(Bekmurzaeva G.B., Cand. Med. Sci.)
Тел.: +7 (999) 277-78-30,
gulfizat@inbox.ru

Размещение рекламы / Advertising Manager

Курносенко Оксана
(Kurnosenko Oxana)
Тел.: +7 (916) 619-67-88,
oxana.s.kurnosenko@medi.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы подготовили для вас второй в 2025 году номер журнала «Практика педиатра». В этом номере подробно освещены вопросы поэтапной диагностики целиакии на основании международного опыта и результатов многолетних собственных наблюдений, проблемы ведения детей с синдромом удлиненного QT, расставлены акценты при консервативной терапии гипертрофии глоточной миндалины, представлен междисциплинарный подход к ведению детей с краниосиностозами и много другой полезной практикоориентированной информации.

Сообщаем также, что продолжается проект по оценке профессиональных компетенций специалиста «Московский врач» в Кадровом центре Департамента здравоохранения города Москвы. Подробную информацию можно узнать на сайте: <https://kadrcentr.ru/moscow-doctor>.

Уважаемые коллеги, напоминаю о возможности оформления бесплатной подписки на наш журнал в электронном формате (по QR-коду на обложке или на сайте www.medi.ru/pp).

Продолжаем обмениваться знаниями и опытом во благо наших маленьких пациентов!

С уважением
И.М. Османов,
главный редактор журнала «Практика педиатра»,
главный внештатный специалист педиатр ДЗМ,
главный врач ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ,
директор университетской клиники педиатрии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор

Журнал «Практика педиатра» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ.
Регистрационный номер ПИ № 77-18640 от 18 октября 2004 г.
Издатель ООО «Румед групп». Учредитель ООО «Фарм Пресс».
Читателей online 50400 в месяц. Подписчиков online 6450. Печатный тираж 4000 экз.
Отпечатан в типографии «А-Гриф». Подписан в печать 10.07.2025 г.
Адрес для корреспонденции: 117303, г. Москва, Одесская ул., 14-4А-39, для ООО «Румед групп».
По вопросам размещения рекламы и материалов просим обращаться по тел.: +7 (499) 673-37-97.
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.
Мнение редакции не всегда может совпадать с мнением авторов.
При перепечатке материалов разрешение редакции и ссылка на журнал «Практика педиатра» обязательны.
Все статьи, опубликованные в журнале, также доступны на сайте о лекарствах MEDI.RU.
Подписной индекс издания в каталоге АО Почта России: ПМ 574.

Mass media certificate dated October 18, 2004. Series PI № 77-186400 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communication and protection of cultural heritage.
Publisher "Rumed Group" Ltd. Founder "FarmPress" Ltd. Printed by "A-Grif" Ltd. Signed for printing 10.07.2025.
Online readers 50400 / month. Online subscribers 6450. Print run 4000 copies.
The editorial office takes no responsibility for the contents of advertising materials. Editorial opinion may not coincide with the authors' opinion.
No part of this issue can be reproduced without the written consent of the editorial office. While reprinting publications one must make refer to the journal Pediatrician's Practice.
Address for correspondence: 117303, Moscow, Odesskaya str., 14-4A-39, for "Rumed Group".
For advertising, please, contact us by phone number: +7 (499) 673 37 97.
All articles published in the journal are also available on the website about medicines MEDI.RU.
Subscription index in the catalog of JSC Russian Post: ПМ 574.

Афуков И.И., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Бабаев Б.Д., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Багаев В.Г., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Бельмер С.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Блохин Б.М., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Брежнева Т.Ю., г. Москва, Россия

Возгомент О.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Гаращенко Т.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Горев В.В., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Жолобова Е.С., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Зайцева О.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Заплатников А.Л., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Зыков В.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Ивойлов А.Ю., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Ильина А. Я., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Караченцова И.В., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Карпова Е.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Котлукова Н.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Логачев М.Ф., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Мазанкова Л.Н., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Малахов А.Б., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Миронова А.К., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Неудахин Е.В., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Овсянников Д.Ю., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Петряйкина Е.Е., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Пыков М.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Самсонова Л.Н., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Степанов А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Тамразова О.Б., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Тепаев Р.Ф., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Худякова А.А., врач-неонатолог, г. Москва, Россия

Чеботарева Т.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Чебуркин А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Шарыкин А.С., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Шолохова Н.А., д-р мед. наук, доцент, г. Москва, Россия

Шумилов П.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Afukov I.I., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Babaev B.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Bagaev V.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Blokhin B.M., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia

Brezhneva T.U., Moscow, Russia

Vozgoment O.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Garaschenko T.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gorev V.V., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

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

Zaytseva O.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

Ivoilov A.U., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Ilyina A.Ya., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Karachentsova I.V., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Karpova E.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kotlukova N.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Logachev M.F., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

Mironova A.K., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Neudakhin E.V., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia

Ovsyannikov D.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Petryaikina E.E., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia

Pykov M.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

Stepanov A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Tamrazova O.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Tepaev R.F., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Khudyakova A.A., MD, Neonatologist, Moscow, Russia

Chebotareva T.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Cheburkin A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Sharykin A.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Sholokhova N.A., MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
Ю.А. Дмитриева, А.Д. Гостюхина, А.Р. Мианова,
Л.С. Абдурахманова, А.С. Кошурникова,
Е.И. Епифанова, Е.А. Таширова, И.Н. Захарова

4

GASTROENTEROLOGY

STAGES OF DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE: INTERNATIONAL EXPERIENCE AND FEDERAL CLINICAL GUIDELINES
Yu.A. Dmitrieva, A.D. Gostyukhina, A.R. Miyanova,
L.S. Abdurakhmanova, A.S. Koshurnikova,
E.I. Epifanova, E.A. Tashirova, I.N. Zakharova

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВ-БЛОКАДОЙ С ПРОВЕДЕНИЕМ 2:1
Р.А.-Г. Ильдарова, В.В. Березницкая

12

PEDIATRIC CARDIOLOGY

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT TACTICS OF PATIENTS WITH PROLONGED QT SYNDROME WITH FUNCTIONAL AV BLOCK WITH 2:1
R.A.-G. Ildarova, V.V. Bereznitskaya

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
Н.А. Белых, О.А. Соловьева, А.А. Никифоров

23

INFECTIOUS DISEASES

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN
N.A. Belykh, O.A. Solovyova, A.A. Nikiforov

ОПЫТ КОЛЛЕГ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ СИНДРОМАЛЬНЫМИ КРАНИОСИНОСТОЗАМИ
А.Б. Смольянникова, Е.А. Саркисян, Л.Д. Ворона,
Е.И. Шабельникова, П.В. Дерюгина, К.С. Зизюкина,
П.А. Сухоручко, А.А. Грязнова, В.А. Миронова,
Ю.Л. Ищутина

30

THE EXPERIENCE OF COLLEAGUES

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CONGENITAL SYNDROMIC CRANIOSYNOSTOSIS
A.B. Smolyannikova, E.A. Sarkisyan, L.D. Vorona,
E.I. Shabelnikova, P.V. Deryugina, K.S. Zizyukina,
P.A. Sukhoruchko, A.A. Gryaznova, V.A. Mironova,
Yu.L. Ishchutina

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

ДЕРМОИДНЫЕ КИСТЫ В СТРУКТУРЕ ПОРАЖЕНИЙ ВИСОЧНОЙ КОСТИ: АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ
Н.А. Дайхес, Х.М.А. Диаб, О.А. Пащинина,
А.Е. Михалевич, Т.В. Фионова

36

OTORHINOLARYNGOLOGY

DERMOID CYSTS IN THE STRUCTURE OF TEMPORAL BONE LESIONS: AN ANALYSIS OF LITERATURE DATA
N.A. Daikhes, H.M.A. Diab, O.A. Pashchinina,
A.E. Mikhalevich, T.V. Fionova

НЕВРОЛОГИЯ

УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЕМА ГИППОКАМПА В КАРТИНЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ПРИРОДЫ И ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗОМ
П.А. Романов, П.Л. Соколов,
Н.А. Шолохова, А.И. Крапивкин

43

NEUROLOGY

REDUCTION OF HIPPOCAMPAL VOLUME IN THE PICTURE OF HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE: AMBIGUITY OF NATURE AND POSSIBLE CONNECTION WITH EPILEPTOGENESIS
P.A. Romanov, P.L. Sokolov,
N.A. Sholokhova, A.I. Krapivkin

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ФИЗИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ
А.А. Григорьева, Т.И. Гаращенко,
В.В. Старцева, К.А. Оганян

52

OTORHINOLARYNGOLOGY

AN UP-TO-DATE VIEW ON THE ISSUES OF CONSERVATIVE TREATMENT AND PHYSIOTHERAPY OF PATIENTS WITH PHARYNGEAL TONSIL HYPERPLASIA
A.A. Grigorieva, T.I. Garashchenko,
V.V. Startseva, K.A. Ohanyan

**Ю.А. Дмитриева^{1, 2}, канд. мед. наук, А.Д. Гостюхина^{1, 2}, А.Р. Миянова¹, Л.С. Абдурахманова³,
А.С. Кошурникова², канд. мед. наук, Е.И. Епифанова², Е.А. Таширова²,
И.Н. Захарова¹, д-р мед. наук, профессор**

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ключевые слова: целиакия, дети, кишечные и внекишечные симптомы, группы риска, ассоциированные аутоиммунные заболевания, антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к эндомизию, антитела к глиадину, антитела к деамидированным пептидам глиадина, чувствительность и специфичность серологических маркеров, экспресс-тесты, point of care тесты, эндоскопическое исследование, морфологическая диагностика, классификация Marsh-Oberhuber

Keywords: celiac disease, children, intestinal and extra-intestinal symptoms, risk groups, associated autoimmune diseases, antibodies to tissue transglutaminase, antibodies to endomysium, antibodies to gliadin, antibodies to deamidated gliadin peptides, sensitivity and specificity of serological markers, rapid tests, point of care tests, endoscopic examination, morphological diagnosis, classification Marsh-Oberhuber

Резюме. Диагностика целиакии основана на понимании ее патогенеза. В основе лежит настороженность врача в отношении многообразия клинических проявлений заболевания и состояния здоровья детей, входящих в группу риска. Первичным этапом диагностики является определение у пациентов концентрации специфических аутоантител к тканевой трансглутаминазе – показателя, продемонстрировавшего наибольшую чувствительность и специфичность в диагностике целиакии. Традиционно антитела определяются в сыворотке крови с использованием метода иммуноферментного анализа. Серопозитивным пациентам для окончательной верификации диагноза требуется выполнение эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки и качественной гистологической оценкой последних. Перспективным направлением, позволяющим оперативно выделить пациентов, нуждающихся в проведении углубленного обследования на целиакию, является использование экспресс-тестов, позволяющих в течение 10 минут оценить уровень антител к тканевой трансглутаминазе в капиллярной крови пациентов. Особое значение экспресс-диагностика приобретает в рамках проведения диспансерного обследования, а также в качестве стартового этапа диагностики в учреждениях здравоохранения, где рутинное использование традиционных серологических тестов недоступно.

Summary. Diagnosis of celiac disease is based on an understanding of its pathogenesis. It is based on the doctor's alertness regarding the variety of clinical manifestations of the disease and the state of health of children at risk. The primary stage of diagnosis is to determine the concentration of specific autoantibodies to tissue transglutaminase in patients, an indicator that demonstrated the greatest sensitivity and specificity in the diagnosis of celiac disease. Traditionally, antibodies are detected in blood serum using the method of enzyme immunoassay. For seropositive patients, the final verification of the diagnosis requires endoscopic examination with the collection of biopsies of the duodenal mucosa and a qualitative histological assessment of the latter. A promising direction that allows us to quickly identify patients who need an in-depth examination for celiac disease is the use of rapid tests that allow us to assess the level of antibodies to tissue transglutaminase in the capillary blood of patients within 10 minutes. Express diagnostics are of particular importance in the framework of a medical examination, as well as as the initial stage of diagnosis in health-care institutions where routine use of traditional serological tests is not available.

Для цитирования: Этапы диагностики целиакии: международный опыт и федеральные клинические рекомендации / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 2. С. 4–11.

For citation: Stages of diagnosis of celiac disease: International Experience and federal clinical guidelines / Yu.A. Dmitrieva [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 4–11. (In Russ.)

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, г. Москва

Согласно действующим клиническим рекомендациям целиакия рассматривается как системное иммунно-опосредованное заболевание, развивающееся при регулярном употреблении глютена и характеризующееся наличием разнообразных глютен-зависимых симптомов, повышением в сыворотке аутоантител, формированием атрофической энтеропатии и присутствием в генотипе HLA-DQ2/DQ8 гаплотипов [1–4]. В данном определении, основанном на понимании патогенеза заболевания, заложены критерии диагностики целиакии, включающие выявление у генетически предрасположенных лиц повышенной концентрации специфических аутоантител и присутствие типичных гистологических изменений в слизистой двенадцатиперстной кишки.

Первым этапом диагностики целиакии является выделение пациентов, имеющих характерные симптомы глютеновой энтеропатии или входящих в группу риска по развитию заболевания. Клинические проявления целиакии крайне разнообразны и могут иметь возрастные особенности. Наиболее яркие симптомы заболевания, как правило, отмечаются у детей первых лет жизни, при этом в клинической картине доминируют гастроинтестинальные проявления (табл. 1) [1].

У подростков и взрослых пациентов в клинической картине часто доминируют внекишечные проявления (табл. 2) [1].

В рамках открытого клинического ретроспективного исследования, выполненного на базе Центра лечения целиакии ДГКБ им. З.А. Башляевой, были проанализированы наиболее значимые симптомы целиакии в зависимости от возраста обследованных детей [5]. Наиболее значимыми симптомами заболевания у детей раннего возраста явились вздутие живота / метеоризм, астения и похудание, у детей дошкольного возраста – нарушения характера стула (запор, диарея), вздутие живота / метеоризм, анемия.

В группу риска по развитию целиакии входят родственники первой линии родства с больным, а также пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями или имеющие синдромальную патологию (табл. 3) [1–4, 6].

Стойкое присутствие как кишечных, так и внешишечных проявлений, не имеющих четкого объяснения и не поддающихся коррекции, также как и отсутствие стабильного контроля аутоиммунных заболеваний у пациента, несмотря на проводимую адекватную терапию, является поводом для обследования на целиакию.

Основным инструментом для проведения первичного скрининга на целиакию являются серологические методы исследования [1–4, 7]. В на-

Таблица 1. Клинические проявления целиакии у детей раннего возраста

Гастроинтестинальные симптомы
• боли в животе
• диарея, обильный зловонный стул
• стеаторея
• метеоризм, увеличение живота
• рвота
• стойкие запоры
• нарушение аппетита

Неспецифические симптомы
• задержка физического развития
• потеря в весе
• мышечная гипотония
• апатия, негативизм

стоящее время доступно определение различных типов антител – к тканевой трансглутаминазе (tTG), эндомизию (EMA), деамидированным пептидам (DPG) и нативному глиадину (AGA). Согласно действующим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), в качестве первичного исследования рекомендуется определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA в сочетании с оценкой концентрации общего IgA сыворотки [3, 4].

Тканевая трансглутаминаза (tTG) является ферментом, присутствующим в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки и играющим важнейшую роль в патогенезе глютеновой энтеропатии. Трансглутаминазы представляют собой кальций-зависимые ферменты, которые катализируют перекрестное сшивание белков, а также могут превращать остатки глутамина в глутаминовую кислоту посредством гидролиза (дезамидирования) [8]. Считается, что тканевая трансглутаминаза экспрессируется повсеместно и участвует в ремоделировании тканей и их восстановлении после повреждения. Многочисленные исследования показали, что тканевая трансглутаминаза не распространена во внеклеточной среде при нормальных условиях, а дезамидирование, опосредованное ферментом, индуцируется лишь во время воспаления тканей [9]. Последовательности, богатые пролином и глутамином в пептидах глютена, являются прекрасными мишениями для тканевой трансглутаминазы 2 типа, присутствующей в слизистой оболочке тонкой кишки. Фермент

Таблица 2. Клинические проявления целиакии у детей старшего возраста

Неспецифические симптомы
• хроническая усталость
• слабость, утомляемость
• раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы
• рецидивирующие боли в животе
• вздутие живота
• тошнота
• запоры
• повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых
• герпетiformный дерматит
• алопеция
• витилиго
• атопический дерматит
• афтозный стоматит, хейлиты
Изменения со стороны костной системы
• боли в костях
• остеопороз, остеомаляция, повторные переломы
• артриты, боли в суставах
• множественный кариес, дефект зубной эмали
• низкий рост
Гематологические проявления
• рефрактерная к терапии железодефицитная или полидефицитная анемия
• кровотечения
Неврологические проявления
• головные боли
• нарушения сна
• депрессия
• полинейропатия
• атаксия
Нарушения физического развития
• недостаточность питания
• задержка роста
Нарушения репродуктивной функции
• задержка полового развития
• женское и мужское бесплодие
• привычное невынашивание беременности, спонтанные аборты, мертворождения

осуществляет дезамидирование нейтральных остатков глутамина, превращая их в отрицательно заряженную глутаминовую кислоту [10]. В ходе этой ферментативной реакции происходит повышение афинности пептидов глютена к связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 на поверхности антигенпрезентирующих клеток, что, в свою очередь, способствует эффективной активации глютен-специфичных Т-лимфоцитов [11]. Активированные лимфоциты в последующем мигрируют в собственную пластинку тонкой кишки и продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL-21, IL-10, IL-2), повреждающие энтероциты, а также стимулируют В-клетки к продукции специфических антител. В процессе преобразования пептиды глютена образуют с тканевой трансглутаминазой прочные комплексы, что вызывает активацию tTG-специфичных В-клеток и, как следствие, образование tTG-специфичных аутоантител [8, 12]. Комплексы tTG-глютен могут проникать через эпителий пейровых бляшек и связываться с В-клеточным рецептором аутореактивных анти-tTG В-лимфоцитов, присутствующих в лимфоидных фолликулах. Комплексы tTG-глютен, связанные с рецептором В-клеток, подвергаются эндоцитозу и процессингу в лизосомах В-лимфоцитов, где пептиды глютена высвобождаются и формируют комплексы с HLA-DQ, которые затем транслоцируются на поверхность аутореактивных В-клеток, позволяя активировать глютен-специфичные CD4+ Т-клетки. При этом одновременно осуществляются кооперативные взаимодействия между кланами лимфоцитов, которые запускают выработку IgA. При повторной встрече с комплексами HLA-DQ-глютен, представленными антигенпрезентирующими клетками, эффекторные CD4+ Т-клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, а также участвуют в активации CD8+ цитотоксических межэпителиальных Т-лимфоцитов и плазматических клеток, которые вырабатывают антитела как к глютену, так и к тканевой трансглутаминазе [10].

Серологический скрининг на целиакию подразумевает исследование антител к тканевой трансглутаминазе IgA. Это обусловлено тем, что большинство плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки секретируют именно иммуноглобулины класса A, которые высвобождаются в просвет кишечника и имеют возможность связываться с бактериями и пищевыми антигенами [8]. Мета-анализ, опубликованный в 2022 г., продемонстрировал, что определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA при целиакии имеет чувствительность 90,7% у взрослых и 97,7% у детей. Специфичность этого метода несколько

Таблица 3. Ассоциированные с целиакией заболевания

Заболевания эндокринной системы
• Сахарный диабет 1 типа
• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
• Болезнь Аддисона
• Нарушения репродуктивной функции
Неврологические заболевания
• Мозжечковая атаксия
• Нейропатия
• Эпилепсия
Заболевания сердечно-сосудистой системы
• Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия
• Аутоиммунный миокардит
Заболевания гепатобилиарной системы
• Первичный билиарный цирроз
• Аутоиммунный гепатит
• Аутоиммунный холангит
• Синдром Шегрена
Хромосомные аномалии
• Синдром Дауна
• Синдром Шерешевского – Тернера
• Синдром Вильямса
Другие заболевания
• Ревматоидный артрит
• Болезнь Крона
• Язвенный колит
• Селективный дефицит IgA

ниже и была определена на уровне 87,4% у взрослых и 70,2% у детей [13]. В ходе исследования, выполненного на базе Центра лечения целиакии ДГКБ им. З.А. Башляевой, tTG IgA антитела продемонстрировали максимальную чувствительность (98,02%) и специфичность (99,48%) при использовании в детской популяции, что полностью соотносится с рекомендациями применения данного теста в качестве скринингового при подозрении на целиакию у детей [7]. Полученные данные дополнительно продемонстрировали максимальную концентрацию антител к тканевой трансглутаминазе в дебюте целиакии у детей раннего возраста, что опровергает ранее высказанные суждения о недостаточной эффективности использования данного серологического теста у детей первых лет жизни [1].

В клинической практике антитела к тканевой трансглутаминазе IgA часто оцениваются вместе с антителами класса IgG. Согласно действующим клиническим рекомендациям, оценка концентрации tTG IgG показана при выявлении у пациентов селективного дефицита IgA [1–4, 14]. Чувствительность и специфичность данного теста при гипо-IgA состоянии достаточно высоки и варьируются в пределах 84–97% и 91–93% соответственно. Однако повышение tTG IgG у иммунокомпетентных пациентов обладает довольно низкой прогностической ценностью положительного результата и не должно расцениваться как абсолютное показание к выполнению эндоскопического исследования. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что эффективность исследования tTG IgG при диагностике целиакии у пациентов с неуточненным иммунологическим статусом не превышает 3% [15]. Повышение концентрации tTG IgG может отмечаться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ревматологическими заболеваниями, аутоиммунными эндокринопатиями (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит), онкологическими заболеваниями [15]. По результатам исследования, выполненного на базе Центра лечения целиакии ДГКБ им. З.А. Башляевой, прогностическая ценность положительного результата исследования антител к тканевой трансглутаминазе IgG не превысила 40%, при этом изолированное повышение показателя у иммунокомпетентных детей не позволило выявить ни одного случая заболевания в условиях нормальной концентрации tTG IgA. Научным объяснением большей диагностической ценности именно антител к тканевой трансглутаминазе IgA являются результаты исследований, продемонстрировавшие, что антитела класса IgA вырабатываются кишечными плазматическими клетками, в то время как сывороточные IgG не секретируются IgG-плазматическими клетками кишечника и, вероятно, экспрессируются в дренирующих тонкую кишку мезентериальных лимфатических узлах, которые также подвергаются действию пептидов глютена и тТГ [16].

Для экспресс-диагностики целиакии в настоящее время разработаны экспресс-тесты (Point Of Care (POC) tests), позволяющие в течение 10 минут оценить уровень антител к тканевой трансглутаминазе в капиллярной крови пациентов. В качестве субстрата для определения антител данный метод использует собственную трансглутаминазу, находящуюся в эритроцитах крови. Быстрые тесты могут использоваться в амбулаторных условиях для скринингового исследования и отбора пациентов для дальнейшего

го обследования при подозрении на целиакию, а также в группах риска. Быстрые тесты последнего поколения определяют суммарные антитела к тканевой трансглутаминазе классов IgA, IgG, IgM и обладают высокими чувствительностью и специфичностью, сравнимыми с традиционными методами определения антител методом иммуноферментного анализа [17, 18]. Особое значение экспресс-диагностика приобретает в рамках проведения диспансерного обследования детей, а также в качестве стартового этапа диагностики в учреждениях здравоохранения, где рутинное использование традиционных серологических тестов недоступно. Отличительной особенностью экспресс-диагностики является возможность выполнения исследований обученным средним медицинским персоналом без использования специализированного оборудования. Результаты выполненных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что данный подход позволяет эффективно выявить малосимптомные формы целиакии, которые могут быть пропущены при клиническом обследовании детей [19]. Эффективность экспресс-тестов компании **Biohit** была убедительно доказана в крупном международном скрининговом исследовании на Мальте, включившем более 20000 детей. Тест-система продемонстрировала заявленную производителем чувствительность более 99% и специфичность 98,9% [42].

На российском рынке экспресс-тесты компании **Biohit** прошли успешную клиническую апробацию. В исследовании, проведенном на базе НМИЦ Здоровья детей, с использованием экспресс-тестов было обследовано 1000 детей, проходивших лечение в дерматологическом отделении. Положительные результаты были определены у 21 (2,1%) ребенка (95% ДИ 1,3–3,2%). Во всех случаях наличие антител к тканевой трансглутаминазе по данным экспресс-тестов было подтверждено дополнительным серологическим исследованием. Кроме того, у всех больных с положительным результатом экспресс-теста были выявлены HLA-гаплотипы DQ2/DQ8 [20]. Принимая во внимание достоинства и удобство выполнения быстрых тестов, стоит отметить, что положительные результаты экспресс-диагностики требуют подтверждения путем выполнения стандартного алгоритма диагностики целиакии, сами по себе не являются основанием для постановки диагноза целиакии или перевода ребенка на безглютеновую диету.

Еще одним чувствительным и специфичным серологическим маркером, используемым при диагностике целиакии, являются антитела к эндомизию (EMA). Антитела к эндомизию в качестве своего

субстрата также имеют тканевую трансглутаминазу, расположенную в межклеточном веществе, окружающим гладкомышечные элементы собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. EMA определяются методом непрямой иммунофлуоресценции. Метод полуколичественный, имеет высокую чувствительность и специфичность, однако требует специального оборудования, а оценка результатов исследования является субъективной и зависит от квалификации специалистов [1, 2]. Результаты исследований продемонстрировали, что чувствительность EMA IgA несколько уступает аналогичным показателям tTG IgA и составляет 88,0% у взрослых и 94,5% у детей, в то время как специфичность метода существенно выше – 99,6% у взрослых и 93,8% у детей [13]. Именно поэтому в настоящее время антителам к эндомизию отводится роль подтверждающего теста при диагностике целиакии без проведения биопсии. Согласно действующим рекомендациям, пациентам с симптомами, характерными для целиакии, в случае выявления значительного повышения содержания антител к тканевой трансглутаминазе IgA (более чем в 10 раз превышающего верхнюю границу нормы) рекомендовано дополнительное определение содержания антител IgA к эндомизию. В случае положительного результата проведение эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки для постановки диагноза не требуется, хотя может индивидуально обсуждаться с пациентами и выполняться при подозрении на сопутствующую гастроэнтерологическую патологию [4, 21, 22]. Исследование титра EMA IgA также может быть рекомендовано при низких концентрациях tTG IgA при первичном обследовании (менее чем трехкратное повышение относительно верхней границы нормы) во избежание неоправданного проведения биопсии. В случае позитивного результата EMA ребенка следует направить на эзофагогастродуоденоскопию с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. При нормальной концентрации EMA IgA возможно продолжить наблюдение за пациентом на глютенсодержащей диете с контролем антител к тканевой трансглутаминазе через 3 месяца [4, 21, 23].

Иные серологические маркеры, которые продолжают в настоящее время использовать для диагностики целиакии, имеют гораздо более низкие чувствительность и специфичность. Результаты зарубежных исследований продемонстрировали, что у пациентов с нормальной концентрацией общего IgA сыворотки антитела DGP-IgG, DGP-IgA, AGA-IgA и AGA-IgG не дополняют диагностическую ценность первичного серологического исследования [4]. Лабораторные исследования

продемонстрировали, что на тканевую трансглутаминазу отвечают 10–20% плазматических клеток собственной пластиинки слизистой тонкой кишки, в то время как лишь 1% реагирует на пептиды глиадина [24, 25]. Таким образом, идентификация антигенспецифических плазматических клеток указывает на то, что реакция В-клеток в кишечнике сильно смещена в сторону образования антител против тTG, а не против глютена. Кроме того, повышение антител к деамидированным пептидам и нативному глиадину у детей первых 4 лет жизни является распространенным преходящим явлением и не влияет на риск развития целиакии в последующем [25]. Антитела к глиадину, в особенности класса IgG, обладают крайне низкой специфичностью, что в целом не позволяет их использовать в процессе диагностики целиакии [1–4]. По данным Ю.А. Дмитриевой и соавт., положительная прогностическая ценность антител DGP IgG, AGA IgA и AGA IgG не превысила 40% и составила 34,62%, 34,21% и 12,41%, соответственно. Изолированное повышение какого-либо антитела, за исключением tTG IgA, не позволило выявить целиакию и не дополнило диагностической ценности при совместном исследовании с антителами к тканевой трансглутаминазе IgA [7].

Выявление повышенной концентрации аутоантител к тканевой трансглутаминазе класса IgA у иммунокомпетентных пациентов (или антител класса IgG у пациентов с селективным дефицитом IgA) позволяет отобрать пациентов для дальнейшего исследования – выполнения эндоскопического исследования (ФЭГДС) и забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. В большинстве случаев эндоскопическая картина тонкой кишки у детей с целиакией не имеет каких-либо типичных признаков. Заподозрить целиакию при проведении ФЭГДС можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой [27, 28]. При этом важно учитывать, что эти признаки могут наблюдаться и при других заболеваниях. Макроскопическая картина слизистой может оставаться нормальной более чем у 40% детей с целиакией, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода [29].

Биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки при проведении эндоскопии является обязательной для подтверждения диагноза целиакии. Забор достаточного количества биоптатов в процессе эндоскопического исследования является необходимым условием для качественной мор-

фологической диагностики заболевания в связи с тем, что при целиакии может наблюдаться очаговая атрофия слизистой тонкой кишки. В подобном случае единственный биоптат может не выявить наличие характерных для целиакии гистологических изменений [30–32]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, при проведении эндоскопического исследования рекомендовано выполнение забора не менее 4 биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки из луковицы и залуковичных отделов [1]. С учетом имеющихся данных о наличии изолированной атрофии слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией, забор биоптата из этой зоны является необходимым в процессе эндоскопического исследования [33]. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что забор биоптатов из луковицы двенадцатиперстной кишки позволяет диагностировать целиакию у 9,3–13% больных, у которых в дистальной части двенадцатиперстной кишки характерные гистологические изменения отсутствуют [34, 35].

Комплекс морфологических изменений слизистой тонкой кишки, свойственных целиакии, включает: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипты. Для патоморфологической диагностики используется по M.N. Marsh в модификации G. Oberhuber [36, 37].

Увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) является самым ранним гистологическим маркером целиакии. Морфологические изменения слизистой 12-перстной кишки начинаются с инфильтрации эпителия межэпителиальными лимфоцитами, в результате чего происходит гибель энтероцитов. В начальной стадии (Marsh 1 и 2) утрата энтероцитов компенсируется гиперплазией крипты (где происходит появление новых энтероцитов), но в процессе прогрессирования заболевания (когда reparационный потенциал крипты исчерпан) происходит укорочение ворсин (Marsh 3a, 3b, 3c). В результате многоцентрового исследования было установлено, что диагностически значимым является количество МЭЛ > 25 на 100 энтероцитов [38]. Выявление атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 2, 3a–3c является критерием постановки диагноза целиакии при условии наличия глютензависимых симптомов и наличия специфической серологической активности [3, 4].

Стоит отметить, что межэпителиальный лимфоцитоз, как и атрофия слизистой двенадцатиперстной кишки, может отмечаться при ряде заболеваний, отличных от целиакии, к числу которых относятся постинфекционная энтеропатия, па-

разитарные инвазии (лямблиоз), инфицирование *Helicobacter Pylori*, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, воспалительные заболевания кишечника, иммунодефицитные состояния, аутоиммунная энтеропатия, энтероколит, индуцированный пищевыми белками, а также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, олмесартан) [39, 40].

В этой связи качественная диагностика целиакии должна быть обязательно комплексной, учитывать особенности клинической картины и эффективность безглютеновой диеты, оценивать результаты гистологического исследования в совокупности с данными серологической диагностики. Наличие атрофических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки в отсутствие повышения специфических аутоантител или наличие глютен-зависимых жалоб в отсутствие специфических для целиакии гистологических изменений требуют большой аккуратности при вынесении окончательного заключения по диагнозу во избежание необоснованного назначения безглютеновой диеты или несвоевременной диагностики иных серьезных причин энтеропатий. В сложных диагностических случаях определенную помощь в обследовании пациентов может оказать генетическое исследование. Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя с высокой вероятностью исключить целиакию [1, 41]. ■

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. 2015 г. ID KP404. <https://mosgorzdrav.ru/rU-science/default/download/107.html>
2. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 6. С. 661–688. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
3. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 1. P. 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
4. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2020. Vol. 70, No. 1. P. 141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
5. Выборочный скрининг на целиакию среди пациентов с гастроинтестинальными симптомами / А.Д. Гостюхина [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. 2024. № 2. С. 162–166. DOI: 10.26442/26586630.2024.2.202950.
6. Целиакия и ассоциированные эндокринные заболевания / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2022. № 2. С. 23–31.
7. Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 11. С.180–187. DOI: 10.21518/ms2024-315.
8. Iversen R., Sollid L.M. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2023. Vol. 24, No. 18. P. 47–70. DOI: 10.1146/annrev-pathmechdis-031521-032634.
9. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease / V. Abadie [et al.] // Nature. 2020. Vol. 578, No.7796. P. 600–604. DOI: 10.1038/s41586-020-2003-8.
10. Levescot A., Malamut G., Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease // Gut. 2022. Jul. 25. Vol. 71, No. 11. P. 2337–2349. DOI: 10.1136/gut-jnl-2021-326257.
11. Sollid L.M. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease // Immunogenetics. 2017. Vol. 69, No. 8–9. P. 605–616. DOI: 10.1007/s00251-017-0985-7.
12. Jabri B., Sollid L.M. T Cells in Celiac Disease // Journal of Immunology. 2017. Apr. 15. Vol. 198, No. 8. P. 3005–3014. DOI: 10.4049/jimmunol.1601693.
13. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease / A.L. Sheppard [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2022. Vol. 55, No. 5. P. 514–527. DOI: 10.1111/apt.16729.
14. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency / I.R. Korponay-Szabo [et al.] // Gut. 2003. Vol. 52. P. 1567–1571.
15. Lack of Utility of Anti-tTG IgG to Diagnose Celiac Disease When Anti-tTG IgA Is Negative / I. Absah [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017. Vol. 64, No. 5. P. 726–729. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001351.
16. Strong Clonal Relatedness between Serum and Gut IgA despite Different Plasma Cell Origins / R. Iversen [et al.] // Cell Reports. 2017. Sep. 5. Vol. 20, No. 10. P. 2357–2367. DOI: 10.1016/j.cellrep.2017.08.036.
17. Recognizing the Emergent and Submerged Iceberg of the Celiac Disease: ITAMA Project-Global Strategy Protocol / G. Magazzù [et al.] // Pediatric Reports. 2022. Vol. 14. P. 293–311. DOI: 10.3390/pediatric14020037.
18. Diagnostic Accuracy of Point of Care Tests for Diagnosing Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Singh [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. 2019. Vol. 53. P. 535–542.
19. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study / I.R. Korponay-Szabó [et al.] // British Medical Journal. 2007. Dec. 15. Vol. 335, No. 7632. P. 1244–1277. DOI: 10.1136/bmj.39405.472975.80.

20. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев / Л.А. Опрятин, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, Н.Н. Мурашкин // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 5. С. 402–406. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2313.
21. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report / K. Giersiepen [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 2. P. 229–241. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318216f2e5.
22. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice / K.J. Werkstetter [et al.] // Gastroenterology. 2017. Vol. 15, No. 4. P. 924–935. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
23. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma [et al.] // United European Gastroenterology Journal. 2019. Vol. 7, No. 5. P. 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
24. Strong Clonal Relatedness between Serum and Gut IgA despite Different Plasma Cell Origins / R. Iversen [et al.] // Cell Reports. 2017. Vol. 20, No. 10. P. 2357–2367.
25. Longevity, clonal relationship, and transcriptional program of celiac disease-specific plasma cells / I. Lindeman [et al.] // Journal of Experimental Medicine. 2021. Vol. 218, No. 2. P. e20200852.
26. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease / S.L. Vriezinga [et al.] // New England Journal of Medicine. 2014. Oct. 2. Vol. 371, No. 14. P. 1304–1315. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172.
27. The importance of disease prevalence in assessing the diagnostic value of a test: endoscopic markers in celiac disease / S. Pellegrino [et al.] // Digestion. 2013. Vol. 87. P. 254–261.
28. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature // World Journal of Clinical Pediatrics. 2021. Jul. 9. Vol. 10, No. 4. P. 53–71. DOI: 10.5409/wjcp.v10.i4.53. PMID: 34316439; PMCID: PMC8290992.
29. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs / M.A. Sheiko [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2015. Vol. 81. P. 1385–1391.
30. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy / A. Ravelli [et al.] // American Journal of Gastroenterology. 2005. Vol. 100. P. 177–185.
31. Rashid M., MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice // BMC Gastroenterology. 2009. Vol. 9. P. 78.
32. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease / D.C. Weir [et al.] // American Journal of Gastroenterology. 2010. Vol. 105. P. 207–212.
33. Efficacy of Duodenal Bulb Biopsy for Diagnosis of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / T.R. McCarty [et al.] // Endoscopy International Open. 2018. Vol. 6, No. 11. P. E1369–E1378. DOI: 10.1055/a-0732-5060.
34. Duodenal bulb biopsy in the diagnostic work-up of coeliac disease / H. Özakinci [et al.] // Virchows Archiv: European Journal of Pathology. 2020. Vol. 477, No. 4. P. 507–515. DOI: 10.1007/s00428-020-02832-6.
35. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease / P.D. Mooney [et al.] // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1125–1134.
36. Marsh M.N. Mucosal pathology in gluten sensitivity / in: Michael N. Marsh, editor. Coeliac Disease. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 136–191 17.
37. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1999. Vol. 11, No. 10. P. 1185–1194.
38. ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation / K. Rostami [et al.] // Gut. 2017. Vol. 66, No. 12. P. 2080–2086.
39. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES): современные принципы диагностики и лечения на основании анализа положений международного консенсуса // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018. № 1. С. 15–22.
40. Best practices of handling, processing, and interpretation of small intestinal biopsies for the diagnosis and management of celiac disease: A joint consensus of Indian association of pathologists and microbiologists and Indian society of gastroenterology / P. Das [et al.] // Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2021. Vol. 64 (Supplement). P. S8–S31. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_1405_20.
41. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Медицинский совет. 2020. № 10. С. 74–80. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.
42. Magazzù G, Aquilina S, Barbara C, et al. Recognizing the Emergent and Submerged Iceberg of the Celiac Disease: ITAMA Project – Global Strategy Protocol. Pediatric Reports. 2022; 14(2):293-311. <https://doi.org/10.3390/pediatric14020037>

Р.А.-Г. Ильдарова, канд. мед. наук, В.В. Березницкая, канд. мед. наук
ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВ-БЛОКАДОЙ С ПРОВЕДЕНИЕМ 2:1

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, функциональная АВ-блокада, удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, дети

Keywords: sudden cardiac death, functional AV block, QT interval prolongation, polymorphic ventricular tachycardia, children

Резюме. Синдром удлиненного интервала QT – наследственное заболевание, ассоциированное с высоким риском внезапной сердечной смерти. Крайне редкие и наиболее тяжелые случаи заболевания манифестируют в раннем возрасте, характеризуются выраженным удлинением интервала QT и рецидивирующими синкопе, обусловленными полиморфной желудочковой тахикардией. При этом экстремально длинный интервал QT приводит к развитию функциональной АВ-блокады 2 степени с проведением 2:1, что затрудняет своевременную диагностику причин синкопе и как следствие приводит к неверной тактике ведения этой группы больных. В данной статье приведен опыт аритмологического центра в диагностике и ведении пациентов с редкой формой синдрома удлиненного интервала QT. На основании данных катамнестического наблюдения за 12 пациентами с первичным синдромом удлиненного интервала QT и функциональной АВ-блокадой 2 степени рассмотрены особенности течения заболевания и электрокардиографические характеристики больных. Генетическими причинами заболевания были преимущественно гетерозиготные мутации в генах *KCNH2* и *SCN5A*. Учитывая тяжесть течения данного варианта СУИQT, рекомендована терапия бета-адреноблокаторами в максимально переносимых дозах. Использование гибридной медикаментозной, интервенционной (имплантация кардиовертера-дефибриллятора) и хирургической (левосторонняя симпатэктомия) терапии позволяет эффективно курировать пациентов с редкой, но крайне тяжелой формой СУИQT.

Summary. Long QT syndrome is an inherited disease associated with a high risk of sudden cardiac death. Extremely rare and most severe cases of the disease manifest at an early age and are characterized by significant prolongation of the QT interval and recurrent syncope caused by polymorphic ventricular tachycardia. At the same time, an extremely long QT interval leads to the development of functional 2:1 AV block, which complicates the timely diagnosis of the causes of syncope and, as a consequence, leads to incorrect management of this group of patients. This article describes the experience of a single arrhythmological center in the diagnosis and management of patients with the rare form of long QT syndrome. Based on the follow-up observation data for 12 patients with primary long QT syndrome and functional 2:1 AV block, the features of the disease course and electrocardiographic characteristics of the patients are considered. The genetic causes of the disease were predominantly heterozygous mutations in the *KCNH2* and *SCN5A* genes. Given the severity of this variant of LQTS, therapy with beta-blockers in maximum tolerated doses is recommended. The use of hybrid treatment combining drug, interventional (implantation of a cardioverter-defibrillator) and surgical (left cardiac sympathetic denervation) therapy allows for the effective management of patients with a rare but extremely severe form of QT syndrome.

Для цитирования: Ильдарова Р.А.-Г., Березницкая В.В. Клинико-генетические характеристики и тактика ведения больных с синдромом удлиненного интервала QT с функциональной АВ-блокадой с проведением 2:1 // Практика педиатра. 2025. № 2. С.12–22.

For citation: Ildarova R.A.-G., Bereznitskaya V.V. Clinical and genetic characteristics and management tactics of patients with prolonged QT syndrome with functional AV block with 2:1 // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 12–22. (in Russ.)

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) – заболевание из группы сердечных каналопатий преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования. Клинический синдром удлиненного интервала QT проявляется синкопальными состояниями, обусловленными пароксизмами полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» [1, 2]. При трансформации желудочковой тахикардии в фибрилляцию желудочеков может развиться внезапная остановка кровообращения и внезапная сердечная смерть (ВСС). Это заболевание относится к орфанным патологиям, отдельные и наиболее злокачественные формы которого, такие как синдром Тимоти, синдром Джервелла – Ланге-Нильсена, встречаются с частотой не более 1 : 1000 000 000 [2–4].

Одним из маркеров тяжелого течения заболевания является ранний возраст манифестации аритмических событий. Так, у больных со злокачественными формами синдрома, которые характеризуются высокой летальностью, синкопальные состояния могут впервые развиться в возрасте до 3 лет [2, 3]. Самая ранняя манифестация – в перинатальном периоде – описана у больных с СУИQT и функциональной атриовентрикулярной (АВ) блокадой [5]. Прогноз таких больных крайне неблагоприятный, что обусловлено не только тяжестью собственно заболевания, но и в большинстве случаев неправильной интерпретацией причин атриовентрикулярной блокады и соответственно неверным выбором тактики ведения. Вместо назначения бета-блокатора и снижения частоты синусового ритма имплантируется кардиостимулятор и навязывается высокая частота стимуляции, что способствует увеличению частоты рецидивов жизнеугрожающего нарушения ритма.

Цель настоящего исследования – оценить исходы первичного синдрома удлиненного интервала QT с функциональной блокадой АВ проведения в зависимости от генетических и клинических характеристик заболевания, а также тактики ведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ данных 12 пациентов, обратившихся в детское кардиологическое отделение нарушений сердечного ритма (ДКО НСР) Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева за период с апреля 2010 г. по октябрь 2022 г. для получения телемедицинской консультации. Впоследствии были госпитализированы 9 больных, период наблюдения за которыми составил $5,9 \pm 3,9$ года (от 2 до 13 лет), а трем больным были проведены телемедицинские консультации два и более раз. Возраст пациентов во время последнего визита составил $5,4 \pm 4,8$ года (от 1 мес до 15 лет). В группе преобладали пациенты мужского пола – 8 (67%).

Пациентам, находившимся под наблюдением в ДКО НСР, проведено комплексное обследование при первичном обследовании, которое включало стандартную электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ с автоматическим анализом интервала QT, в возрасте более 7 лет проводился тест с физической нагрузкой (тредмил-тест). У всех пациентов исключены структурные заболевания сердца на основании эхокардиографии с допплерографией, а также электролитные нарушения и дисфункция щитовидной железы как причины вторичного удлинения интервала QT. На основании клинических критериев в соответствии с отечественными рекомендациями всем пациентам при первичной госпитализации установлен диагноз «I45.8. Первичный синдром удлиненного интервала QT, синкопальная форма, функциональная блокада АВ проведения». Генетическое исследование (секвенирование панели генов и отдельных генов) проведено девятым пациентам.

Катамнестическое обследование проводилось два раза в год, в ходе которого осуществлялся мониторинг факторов риска внезапной сердечной смерти: наличие рецидивов аритмических событий (т. е. аритмогенных синкопе, эпизодов документированной желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочек, у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором – наличие мотивированных срабатываний), оценка продолжительности корригированного интервала QT (QTc), наличие эпизодов альтернации зубца Т, периодов функциональной атриовентрикулярной и/или внутрижелудочковой блокады и их длительность. В соответствии с результатом мониторинга осуществлялась коррекция антиаритмической терапии.

РЕЗУЛЬТАТ

Особенности течения перинатального периода. В пяти случаях в третьем триместре у плода была документирована брадикардия (табл. 1). В одном из них (пациент № 3) на основании ультразвукового обследования плода было установлено, что брадикардия обусловлена атриовентрикулярной блокадой 2 степени. Нарушения ритма сердца во внутриутробном периоде отсутствовали в шести случаях. В одном случае нет информации о состоянии плода (пациент №12).

Данные о состоянии ребенка при рождении были доступны в 11 случаях (табл. 1). При рождении состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное у 6/11 больных (55%); масса тела при рождении составляла 3201 ± 196 г, рост – $52,5 \pm 0,4$ см, что соответствовало норме. Среднетяжелое состояние было отмечено в двух случаях (20%). При этом у одного больного имели место дыхательные нарушения

Таблица 1. Клинические и электрокардиографические характеристики пациентов в перинатальном периоде

Пациент №/пол	Брадикардия внутриутробно	Состояние при рождении	Масса тела при рождении, г	ЭКГ: ЧСС (уд/мин)	ЭКГ: АВБ 2:1	ЭКГ: QTc (мс)
№ 1/м	да	удовлетворительное	3160	75	да	н/д
№ 2/д	нет	удовлетворительное	2867	70	да	н/д
№ 3/м	да (+АВБ)	удовлетворительное	3330	65	да	н/д
№ 4/м	да	среднетяжелое	1950	90	да	581
№ 5/д	нет	удовлетворительное	3200	80	да	598
№ 6/м	нет	удовлетворительное	3450	н/д	да	н/д
№ 7/м	нет	тяжелое	2332	60	да	748
№ 8/д	нет	среднетяжелое	2145	80	да	н/д
№ 9/м	нет	удовлетворительное	3200	н/д	нет	н/д
№ 10/м	да	тяжелое	2260	77	да	663
№ 11/м	да	тяжелое	н/д	н/д	да	568
№ 12/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да	н/д

Примечание: н/д – нет данных; м – мальчик; д – девочка.

на фоне морфофункциональной незрелости, находился на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН). Во втором случае у девочки диагностирована умеренная асфиксия в родах (обвитие пуповиной), церебральная депрессия, дыхательная недостаточность; осуществлялось дыхание с респираторной поддержкой НСРПАР в течение первых двух дней жизни; на 25-й день была выписана в удовлетворительном состоянии. У трех мальчиков состояние при рождении расценено как тяжелое: в двух случаях в связи с дыхательными нарушениями (респираторный дистресс-синдром), в одном – за счет признаков сердечной недостаточности.

На ЭКГ в первый день жизни выраженная брадикардия за счет АВ-блокады 2 степени с проведением 2:1 регистрировалась у 11 пациентов (рис. 1), средняя ЧСС составила $74,6 \pm 8,8$ уд/мин (от 60 до 90 уд/мин), что менее 2% возраста распределения ЧСС (табл. 1). Продолжительность интервала QTc была оценена лишь в 5 случаях и составила 632 ± 67 мс (от 568 до 748 мс). В одном случае нарушений ритма ни внутриутробно, ни после рождения при осмотре не отмечалось, поэтому ЭКГ не проводилась (пациент № 9).

Варианты манифестиации и возраст диагностики заболевания. Были выписаны из роддома в удовлетворительном состоянии с диагнозом «врожденная АВ-блокада» 6 пациентов. Синкопальные состояния либо их эквиваленты в виде приступов апноэ, замятия, эпизодов внезапной кратковременной вялости развили трое больных (пациенты № 1, № 6, № 8 в табл. 2). Один ребенок развил внезапную остановку кровообращения в возрасте 2,5 мес (пациентка № 2).

После аритмических событий пациенты были обследованы по месту жительства и консультированы в ДКО НСР, где диагностирован первичный синдром удлиненного интервала QT, констатирован функциональный характер АВ-блокады, назначена терапия бета-блокатором.

В связи с наличием АВ-блокады пациентка № 5 в возрасте 1 мес была консультирована детским кардиологом. Выявлен функциональный характер блокады и диагностирован первичный синдром удлиненного интервала QT (табл. 2). Также в связи с наличием АВ-блокады пациентке № 12 проведено контрольное холтеровское мониторирование в возрасте 1,5 мес, при котором были документированы пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, диагностирован синдром удлиненного интервала QT и функциональная АВ-блокада с проведением 2:1. В обоих случаях сразу назначена терапия бета-блокатором.

Пациент № 4 в связи с отягощенным семейным анамнезом (мама ребенка, его дядя и тетя по м/л имеют II молекулярно-генетический вариант синдрома удлиненного интервала QT) сразу после рождения консультирован в ДКО НСР, назначена терапия бета-блокатором.

Пациент № 9, не имевший аускультативно нарушенный ритма при рождении, был также выписан из роддома в удовлетворительном состоянии, ЭКГ не проводилось. В возрасте 4 лет развил аритмическое событие во время сна, ретроспективно расцененное как внезапная остановка кровообращения (проводились реанимационные мероприятия дедушкой). В течение следующего года дважды в похожих об-

Таблица 2. Клинические проявления и возраст манифестации синдрома удлиненного интервала QT

Пациент №/пол	Катамнез, лет	Синкопе/возраст	ЖТ/ФЖ возраст	ВОК/возраст	ВСС/возраст
№ 1/м	13,0	да/1,5 мес	+++	нет	нет
№ 2/д	2,0	нет	-	да/2,5 мес	нет
№ 3/м	1,0	да/2 дня	+++	да/2 дня	нет
№ 4/м	9,0	нет	+++	нет	нет
№ 5/д	11,0	нет	+	нет	нет
№ 6/м	4,0	да/11 дней	+++	да/3 года	да/4 года
№ 7/м	3,0	да/1,5 мес	+++	да/1,5 мес	нет
№ 8/д	4,0	да/2 года	-	нет	нет
№ 9/м	6,0	да/4 года	-	да/4 года	да/10 лет
№ 10/м	0,1	да/2 дня	+++	нет	да/1 месяц
№ 11/м	0,5	да/2 дня	+++	нет	да/6 месяцев
№ 12/д	0,5	да/1,5 мес	++	нет	нет?

Примечание: ЖТ/ФЖ – рецидивирующие пароксизмы желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков по данным ХМ в первые дни жизни; ВОК – внезапная остановка кровообращения; ВСС – внезапная сердечная смерть

стоятельствах рецидивировали приступы потери сознания. После третьего эпизода ребенок консультирован кардиологом и при последующем обследовании впервые зарегистрировано выраженное удлинение интервала QT (QTc, по данным стандартной ЭКГ, до 540 мс и при ХМ до 681 мс), функцио-

нальная АВ-блокада 2 степени с проведением 2:1, в связи с чем направлен в ДКО НСР.

Четыре пациента (№ 3, № 7, № 10 и № 11) были переведены в ОРИТН в связи с выраженной брадикардией (№ 3) и по тяжести состояния (№ 7, № 10, № 11) сразу после рождения (табл. 1 и 2). Со второго дня

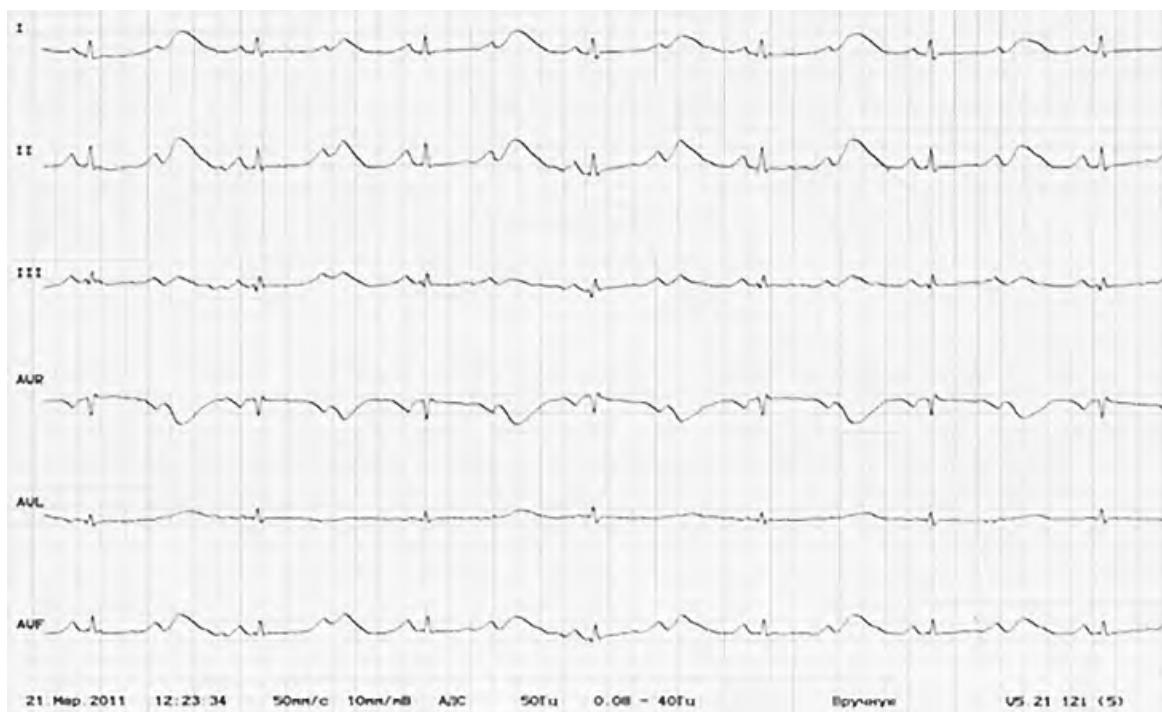


Рис. 1. Электрокардиограмма девочки с III типом СУИQT (пациент № 5) в возрасте 1 мес: регистрируется синусовый ритм, АВ-блокада с проведением 2:1 – частота сокращения предсердий – 166–176 уд/мин, интервал QT = 560–580 мс, QTc = 659 мс

Таблица 3. Генетические характеристики пациентов

Пациент №/пол	Генетическое исследование	Мутация в гене	Состояние	Замена нуклеотида	Замена амино-кислоты
№ 1/м	секвенирование панели генов	KCNH2	гетерозиготное	1838C>T	Thr613Met
№ 2/д	экзомное секвенирование	SCN5A	гетерозиготное	T2821A	S941T
№ 3/м	экзомное секвенирование	SCN5A	гетерозиготное	4414T>A	Phe1472Ile
№ 4/м	секвенирование панели генов	KCNH2	гетерозиготное	1501G>T	D501Y
№ 5/д	экзомное секвенирование	SCN5A	гетерозиготное	4489G>C	Ala497Pro
№ 6/м	экзомное секвенирование	KCNH2	гомозиготное	3176A>C	Asp1059Ala
№ 7/м	секвенирование панели генов	SCN5A	гетерозиготное	4459A>G	Thr1487Ala
№ 8/д	нет	–	–	–	–
№ 9/м	нет	–	–	–	–
№ 10/м	нет	–	–	–	–
№ 11/м	нет	–	–	–	–
№ 12/д	секвенирование гена SCN5A	не выявлено	–	–	–

жизни, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и/или прикроватного мониторирования в ОРИТН, регистрировалась рецидивирующая полиморфная желудочковая тахикардия, пароксизмы неустойчивой и устойчивой фибрилляции желудочек на фоне АВ-блокады с проведением 2:1, экстремально длинный интервал QT – QTc выше 550 мс (рис. 2). В связи с неэффективностью симптоматической терапии и сохранением рецидивов устойчивой желудочковой полиморфной тахикардии пациенты были консультированы в федеральном аритмологическом центре, где диагностирована тяжелая форма первичного синдрома удлиненного интервала QT, определен функциональный характер АВ-блокады.

Генетические причины заболевания. Из 8 генотипированных пациентов получен положительный результат у 7 (88%), в одном случае, когда анализ ограничен был исследованием одного гена (SCN5A), тест был отрицательный (табл. 3). У 4/7 больных были выявлены патогенные варианты в гене SCN5A в гетерозиготном состоянии. У 2/7 детей были выявлены патогенные варианты в гене KCNH2, в гетерозиготном состоянии, в области поры (область белка с 550 по 650 аминокислоту). В одном случае определялся вариант в гене KCNH2 вне поры, но в гомозиготном состоянии.

Секвенирование по Сэнгеру на вариант, выявленный у пациентов, проведено в двух семьях. В одном случае у обоих родителей искомый вариант в гене SCN5A не выявлен; в другом случае у ребенка с наследственным синдромом удлиненного интервала QT был подтвержден тот же вариант в гене KCNH2, что и у остальных членов семьи (пациент № 4). Клинических проявлений синдрома удлиненного интервала QT ни у одного из родителей не выявлено, за

исключением единственного случая наследственного синдрома удлиненного интервала QT. Таким образом, на основании преимущественно клинических данных в пяти случаях можно предположить спорадический характер заболевания, что требует подтверждения; в одном случае вариант *de novo* подтвержден генетическим исследованием родителей.

Медикаментозная терапия и результаты динамического наблюдения. Пациенты с гетерозиготными мутациями в гене KCNH2 получали с рождения пропранолол. При этом пациенту № 1 пропранолол был назначен под контролем временно го электрокардиостимулятора, в начальной дозе 1,0 мг/кг. Только по достижении дозы 3,3 мг/кг удалось достигнуть контроля над желудочковой тахикардией. В возрасте двух лет ребенок был переведен на пролонгированный бета-блокатор атенолол и за период наблюдения в 13 лет сохраняется стойкая ремиссия. Пациенту № 4 пропранолол назначен с первого дня жизни в дозе 3,0 мг/кг в сочетании с карбамазепином в дозе 11 мг/кг. С 6 дня жизни и по настоящее время (катамнез 9 лет) желудочковые нарушения ритма не рецидивировали, в возрасте 2 лет в связи со стабильным состоянием карбамазепин был отменен, находится на монотерапии бета-блокатором. В обоих случаях показаний для имплантации антиаритмических устройств при наблюдении в динамике не было.

Пациент № 6 с гомозиготным вариантом в гене KCNH2 на 11 день жизни манифестирувал эпизодами апноэ, во время которых была документирована полиморфная желудочковая тахикардия. Назначена комбинированная антиаритмическая терапия пропранололом в дозе до 4,2 мг/кг и карбамазепином в дозе 10 мг/кг, желудочковые нарушения ритма не

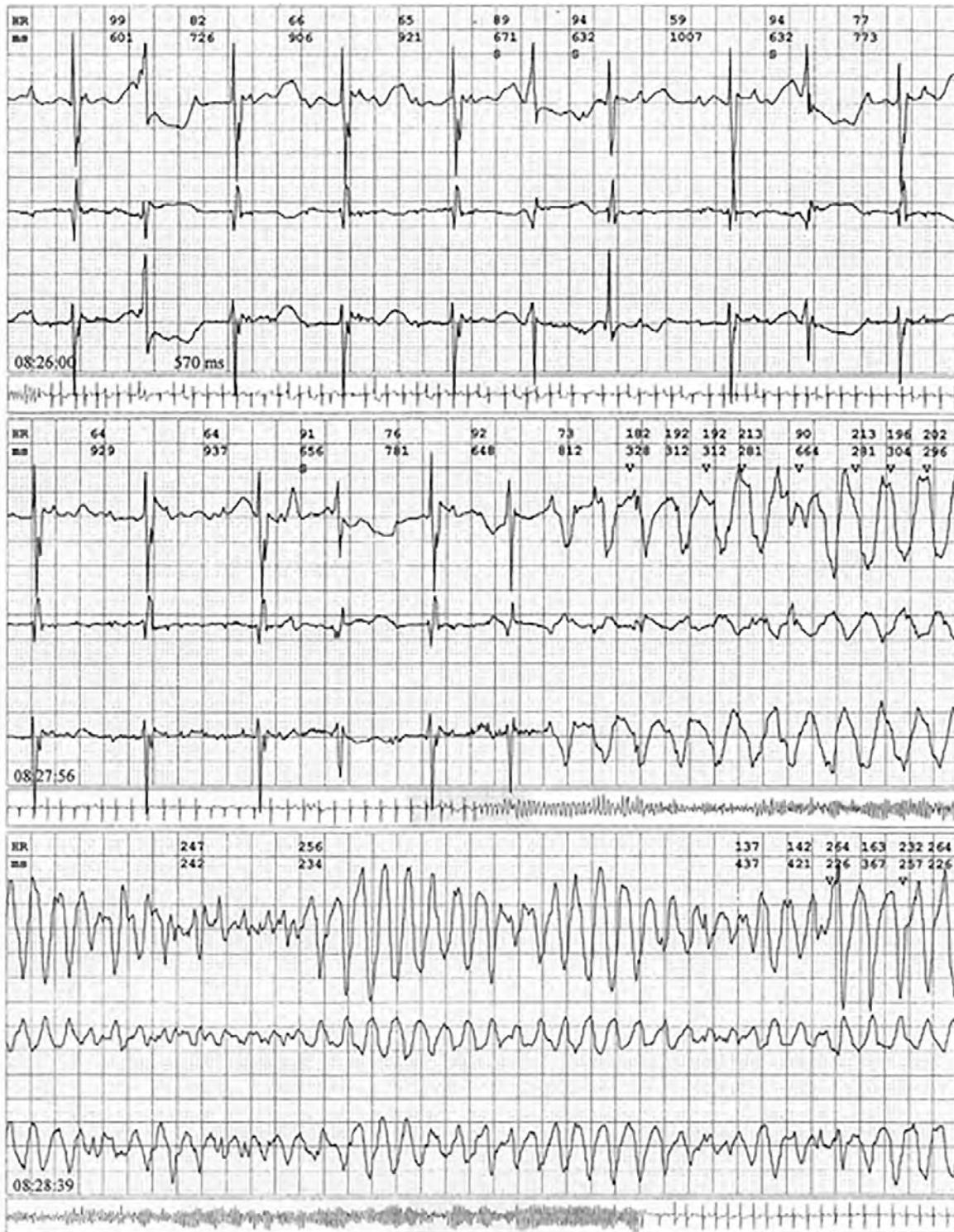


Рис. 2. Фрагмент холтеровского мониторирования мальчика с II типом СУИQT: после ритма с АВ-блокадой 2 степени и проведением 2:1 регистрируется полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»

рецидивировали, уменьшилась продолжительность интервала QT и представленность ритма с АВ-блокадой 2:1. С возраста 1,5 лет у ребенка на фоне регулярной антиаритмической терапии адекватными дозами бета-блокатора и карбамазепина отмечались рецидивы аритмических событий (синкопе), провоцированные вирусными респираторными инфек-

циями. При повторном анализе данных экзомного секвенирования у больного были выявлены варианты в генах *CPT2*, *SLC2A9* и *CASR*, ассоциированных с различными метаболическими нарушениями. Ребенок консультирован генетиком, было высказано предположение, что интеркуррентная инфекция провоцирует метаболические изменения, приводя-

щие к электролитным нарушениям, в том числе гипокалиемии, что в свою очередь провоцирует рецидив желудочковой тахикардии. Учитывая крайне высокий риск внезапной сердечной смерти, у больного были выполнены имплантация кардиовертера-дефибриллятора для профилактики ВСС, а также для усиления антиадренергической терапии – левосторонняя симпатэктомия; была продолжена терапия пролонгированным бета-блокатором в дозе до 3,7 мг/кг и карбамазепином – до 10 мг/кг, постоянно получал препараты калия. Несмотря на проводимую гибридную терапию, у ребенка сохранялись рецидивы желудочковой тахикардии и мотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора на фоне интеркуррентных инфекций. Во время очередного эпизода развился электрический штурм, приведший к внезапной сердечной смерти.

Девочки с мутациями в гене SCN5A получают комбинированную антиаритмическую терапию, обеим имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. У пациентки № 5 мутация нечувствительная к блокатору натриевых каналов (проба с аллапинином отрицательная), получала с возраста 1 мес атенолол в дозе 1,2 мг/кг, на фоне нерегулярного приема которого были документированы эпизоды устойчивой фибрилляции желудочек во сне в возрасте 4 мес. С этого времени получает атенолол в дозе до 2,3 мг/кг в сочетании с карбамазепином. При контрольных электрокардиографических исследованиях рецидивов желудочковой тахикардии, эпизодов АВ-блокады 2:1 не регистрировалось, синкопе отсутствовали (рис. 3). Кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован в возрасте 11 лет в связи с сохраняющимся высоким риском внезапной сердечной смерти. Пациентка № 2 манифестирует с внезапной остановкой кровообращения, получала трехкомпонентную терапию (пропранолол 3,3 мг/кг + аллапинин 1,0 мг/кг + карбамазепин 8,3 мг/кг). Учитывая возраст и вес пациентки и положительную динамику электрокардиографических показателей, от имплантации кардиовертера-дефибриллятора было решено временно воздержаться. Однако в течение следующего года на фоне регулярной терапии рецидивировал эпизод внезапной остановки кровообращения и кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован.

Мальчики с мутациями в гене SCN5A манифестируют со второго дня жизни непрерывно-рецидивирующими пароксизмами полиморфной желудочковой тахикардии – фибрилляции желудочек. Обоим пациентам (№ 3 и № 7) диагностировали первоначально врожденную АВ-блокаду и имплантировали постоянный кардиостимулятор с высокой базовой частотой желудочковой стимуляции – 120 уд/мин и 125 уд/мин соответственно, что усугубляло проявления синдрома удлиненного интер-

вала QT. Пациенту № 3 осуществлялся хаотический подбор антиаритмической терапии для контроля желудочковой тахиаритмии, а у пациента № 7 желудочковую тахиаритмию пытались контролировать пропранололом в низких дозах (менее 2 мг/кг). Дети были консультированы в аритмологическом центре; только после перепрограммирования кардиостимулятора (снижение базовой частоты до 40 уд/мин) и назначения адекватной дозы пропранолола (4,0 мг/кг) был достигнут положительный эффект в виде отсутствия желудочковых нарушений ритма. У пациента № 3 сохранилась АВ-блокада 2:1 на фоне экстремально длинного интервала QT и эпизоды альтернации зубца Т, в связи с чем была назначена трехкомпонентная антиаритмическая терапия (атенолол до 4 мг/кг, аллапинин 1,2 мг/кг и карбамазепин 10 мг/кг), на фоне которой значительно уменьшилась продолжительность QTc, отсутствовали АВ-блокада и альтернация зубца Т. При динамическом наблюдении у пациента № 3 в возрасте около года на фоне интеркуррентных инфекций отмечались повторные синкопе, после назначения высоких доз препаратов (пропранолол до 6 мг/кг + карбамазепин до 17 мг/кг + аллапинин 1,6 мг/кг) аритмических события не рецидивировали.

У пациента № 7 на фоне относительно низкой дозы бета-блокатора (<2 мг/кг) отмечался рецидив синкопе и кардиостимулятор был заменен на кардиовертер-дефибриллятор. После этого повторно консультирован в ДКО НСР, назначена трехкомпонентная антиаритмическая терапия (надолол до 4,6 мг/кг, аллапинин 1,1 мг/кг и карбамазепин до 12 мг/кг). В возрасте 2,5 лет были выявлены эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии при контроле системы кардиовертера-дефибриллятора, которые были провоцированы интеркуррентной инфекцией; с целью усиления антиадренергической терапии ребенку проведена левосторонняя симпатэктомия, сохраняются единичные эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Пациентка № 8 с фенотипически LQT3 манифестирует синкопальным состоянием в возрасте 2 лет. В ДКО НСР подобрана трехкомпонентная антиаритмическая терапия под контролем электрокардиографических маркеров: атенолол 1,8 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг + аллапинин 0,9 мг/кг (предварительная проба с блокатором натриевых каналов была положительной). За период наблюдения в 4 года аритмические события не рецидивировали, уменьшились значения интервала QTc, отсутствует АВ-блокада 2:1.

Пациент № 9 впервые после трех синкопе в возрасте 4 лет получал комбинированную антиаритмическую терапию бета-блокатором (начали с пропранолола в дозе 2 мг/кг, впоследствии был заменен на



Рис. 3. Электрокардиограмма девочки с III типом СУИQT (пациент № 5) после назначения бета-блокатора: регистрируется синусовый ритм, снижение частоты синусового ритма до 90–100 уд/мин, отсутствует АВ-блокада, QT = 480 мс, QTc = 607 мс

надолол в дозе 1,9 мг/кг) и карбамазепином в дозе 10 мг/кг. В связи с внезапной остановкой кровообращения в анамнезе, с высоким риском ВСС, по данным электрокардиографического обследования, неоднократно была рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора, от которой родители отказывались. При наблюдении в динамике в течение 6 лет синкопе не рецидивировали, терапию получал регулярно, проводилась коррекция доз препаратов по весу; в возрасте 10 лет – внезапная сердечная смерть во сне.

Пациенты № 10, № 11 и № 12 наблюдались амбулаторно (телемедицинские консультации). Пациенту № 10 назначена терапия пропранололом в дозе не менее 3,0 мг/кг и карбамазепином в дозе не менее 10 мг/кг, была рекомендована целевая ЧСС синусового ритма менее 110 уд/мин, которая, по данным предоставленных заключений холтеровского мониторирования ЭКГ, не была достигнута. От госпитализации в ДКО НСР родители отказались; пациент наблюдался по месту жительства. Желудочковая тахикардия рецидивировала неоднократно, данных о регулярности терапии и дозах препаратов нет; во время одного из эпизодов полиморфная желудочковая тахикардия трансформировалась в фибрилляцию желудочков и привела к остановке сердца в возрасте 2 мес. Пациенту № 11 был им-

плантирован кардиостимулятор сразу после рождения в связи с АВ-блокадой с базовой частотой 130 имп/мин, на фоне которой сохранялись частые рецидивы фибрилляция желудочков, купированные повторными дефибрилляциями. После консультации в ДКО НСР была снижена частота стимуляции до 50 уд/мин, назначен пропранолол в дозе 3 мг/кг, рекомендован снижение ЧСС синусового ритма менее 100 уд/мин. Был достигнут контроль над желудочковой тахиаритмии, однако пациент развил полиорганическую недостаточность и летальный исход в возрасте 5 мес. Пациентке № 12 установлен диагноз и подобрана трехкомпонентная антиаритмическая терапия амбулаторно. При последнем катамнестическом обследовании в возрасте 6 мес отсутствовали желудочковые нарушения ритма, не регистрировалась АВ-блокада, уменьшились значения QTc. От дальнейшего наблюдения родители отказались.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании представлены данные катамнестического наблюдения за группой больных с СУИQT с очень редким фенотипом, когда экстремально длинный интервал QT приводит к развитию функциональной АВ-блокады с проведением 2:1. Доля таких больных составила 3% среди всех больных с первичным СУИQT, наблюдающихся в ЦНСР, что в целом

соотносится с данными исследований больших групп больных с СУИQT в 1990-х гг., согласно которым в 4–4,5% случаев была документирована функциональная АВ-блокада 2 степени. Более современные исследования сосредоточены на анализе групп больных, у которых СУИQT диагностирован в перинатальном периоде и среди которых функциональная блокада документирована уже в 25% случаев [6–8].

Обращает на себя внимание, что выраженная брадикардия за счет АВ-блокады с проведением 2:1, которую прежде всего отмечают неонатологи, не влияет на общее состояние новорожденных. Более половины из них имели удовлетворительное состояние при рождении, у остальных тяжесть состояния была обусловлена дыхательными расстройствами, патогенетически не связанными с редким пульсом. Тем не менее СУИQT с функциональной АВ-блокадой ассоциирован с высоким риском ВСС в раннем возрасте, жизнеугрожающие нарушения ритма у этих больных манифестируют в перинатальном периоде [5, 7, 9]. В нашей группе больных в пяти случаях рецидивирующая полиморфная желудочковая тахикардия манифестируала в перинатальном периоде, еще у шести пациентов аритмические события впервые развились в раннем возрасте.

Пик манифестации аритмических событий у больных с СУИQT приходится на возраст от 12 до 20 лет [10]. Манифестация полиморфной желудочковой тахикардии в раннем возрасте ассоциирована с тяжестью заболевания и резистентностью к терапии. Такая картина наблюдается при редких вариантах синдрома, имеющих специфический фенотип, таких как, например, синдром Джервелла – Ланге-Нильсена с манифестацией синкопе в среднем в 1,2–2 года и высокой летальностью (50%) в детском возрасте в отсутствие терапии [2]. Единичные описания случаев СУИQT с функциональной блокадой 2:1 как специфического варианта СУИQT с высокой летальностью встречается в литературе с 1980-х гг., при этом у некоторых больных желудочковая тахикардия возникала впервые внутриутробно. У большинства детей была документирована рецидивирующая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочек в неонатальном периоде. Несмотря на антиаритмическую терапию, пациенты погибли в раннем возрасте [9, 11]. Прогноз больных с первичным СУИQT и функциональной АВ-блокадой 2:1 крайне неблагоприятный, а тактика ведения требует глубокого понимания электрофизиологических механизмов развития атриовентрикулярной блокады и желудочковой тахикардии.

Увеличение длительности потенциала действия при первичном синдроме удлиненного интервала QT приводит к увеличению продолжительности абсолютного рефрактерного периода в миокарде желу-

дочек. В данной группе пациентов рефрактерный период настолько длинный, что превышает длительность кардиоцикла, на ЭКГ при этом интервал QT (т. е. процесс реполяризации, во время которого кардиомиоциты рефрактерны) длительнее, чем интервал PR (отражает длительность одного кардиоцикла), что приводит к развитию функциональной атриовентрикулярной блокады, когда каждый второй стимул синусового узла приходится на период рефрактерности и не проводится [9, 12, 13]. На стандартной электрокардиограмме при этом каждый второй зубец Р регистрируется перед началом зубца Т (рис. 1). Это особенно актуально для новорожденных, частота синусового ритма которых в покое свыше 120 уд/мин, а при минимальной нагрузке может достигать 200 уд/мин. Функциональный характер блокады становится очевидным после снижения частоты синусового ритма с помощью бета-блокаторов, когда интервал PR превышает по длительности интервал QT и АВ проведение нормализуется.

При исследовании особенностей диагностики заболевания в зависимости от генотипа заболевания среди новорожденных было установлено, что в перинатальном периоде СУИQT проявляется преимущественно синусовой брадикардией у больных с I молекулярно-генетическим вариантом и функциональной АВ-блокадой 2:1 у больных с II и III вариантами синдрома [11]. Это наблюдение подтверждается нашими данными, так как при генетическом исследовании у наших пациентов были выявлены варианты в генах KCNH2 и SCN5A. При этом гетерозиготные варианты в гене SCN5A преобладали, что соотносится с данными других исследователей [5, 11].

Известно, что генетически детерминированные заболевания, обусловленные мутациями *de novo*, протекают тяжелее. Также было установлено, что описываемый фенотип СУИQT чаще спорадический, чем наследственный, при этом не отягощенный по СУИQT и ВСС семейный анамнез оказался одним из прогностически неблагоприятных факторов при оценке риска ВСС [9, 13]. В наблюдавшей нами когорте 11 из 12 пациентов были пробандами, при анализе родословной случаев СУИQT и ВСС в молодом возрасте отмечено не было. Только у одного пациента был подтвержден генетически спорадический характер аритмии – проведено секвенирование по Сэнгеру родителям и не был обнаружен вариант, выявленный у ребенка. В остальных случаях было установлено, что у обоих родителей отсутствуют синкопе, на стандартной ЭКГ регистрируется нормальная продолжительность интервала QTc, таким образом, предположен спорадический характер заболевания у ребенка.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями пациенту с генетически и/или

клинически подтвержденным синдромом удлиненного интервала QT показана терапия бета-адреноблокатором, при этом наиболее эффективным бета-блокатором в контроле желудочковых тахикартий является надолол, что также отражено в рекомендациях [10, 14]. В качестве медикаментозной терапии у больных с перинатальной манифестиацией желудочковой тахикардии в дополнение к бета-блокаторам применяют блокаторы натриевых каналов (мексилетин) [3, 12, 13]. Блокаторы натриевых каналов также являются геноспецифической терапией для больных с III вариантом СУИQT [10, 14].

В исследуемой группе контроль над желудочковой тахикардией был достигнут при назначении высоких доз бета-блокаторов: для пропранолола – выше 3 мг/сут (средняя доза $3,4 \pm 0,6$ мг/кг), для prolongированных бета-блокаторов (атенолол, надолол) – около 2 мг/кг (в среднем $2,0 \pm 0,1$ мг\кг). После назначения бета-блокатора в эффективной дозе отмечалось снижение частоты синусового ритма и пропорционально сокращение продолжительности QTc; кроме того, либо отсутствовали, либо сохранялись в небольшом объеме периоды ритма с функциональной блокадой проведения и периоды альтернации зубца Т. В тех случаях, когда имплантировался постоянный электрокардиостимулятор и программировалась высокая частота импульсации, клинически состояние больного ухудшалось и полиморфная желудочковая тахикардия сохранялась до тех пор, пока не снижали значительно частоту импульсации и не назначали высокую дозу бета-блокатора.

Эффективность медикаментозной терапии оценивалась на основании наличия или отсутствия аритмических событий, а также косвенных критериев, таких как выраженность электрокардиографических проявлений, то есть динамика продолжительности интервала QTc и ассоциированных со значением QTc признаков – альтернации зубца Т, транзиторного нарушения атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения. Для усиления антиаритмической терапии большинству пациентов (75%) в дополнение к бета-блокатору назначался карбамазепин, обладающий как антиаритмическим действием за счет блокады натриевого тока, так и антиаффективным (нормотимическим) действием, что актуально при лечении желудочковой тахикардии, провоцированной эмоциональной нагрузкой [15]. Пациентам с III вариантом после лекарственной пробы для подтверждения чувствительности мутации к препарату дополнительно к бета-блокатору назначалась геноспецифическая терапия блокатором натриевых каналов аллапинином в средней дозе 1,0 мг/кг.

При анализе эффективности медикаментозной терапии в зависимости от генетического варианта

синдрома установлено, что несмотря на то что гетерозиготные варианты в гене KCNH2 локализовались в поре, то есть являлись более тяжелыми мутациями, контроль желудочковой тахикардии у обоих пациентов достигался монотерапией высокими дозами бета-блокаторов, тогда как трое из четырех пациентов (75%) с мутациями в гене SCN5A получали трехкомпонентную терапию, на фоне которой отсутствовали рецидивы аритмических событий.

При анализе летальных исходов в данной группе можно утверждать, что адекватная терапия способна была предотвратить ВСС, за единственным исключением, когда причиной резистентности к терапии с высокой степенью вероятности было полигенное поражение: сочетание гомозиготного варианта с вариантами, ассоциированными с метаболическими нарушениями. В остальных трех случаях летальных исходов нами констатирована недостаточно интенсивная, преимущественно медикаментозная терапия. Так, отказ родителей от имплантации кардиовертера-дефибриллятора не позволил предупредить ВСС в одном случае, при этом благодаря медикаментозной терапии ремиссия длилась 6 лет, а у пациентов с ВСС в возрасте до года назначались недостаточные дозы препаратов. Использование гибридной медикаментозной (антиаритмической, геноспецифической с максимальной переносимыми дозами препаратов), интервенционной (имплантация аритмических устройств) и хирургической (левосторонняя симпатэктомия) терапии позволяет эффективно курировать пациентов с редкой, но крайне тяжелой формой СУИQT.

ВЫВОДЫ

1. Синдром удлиненного интервала QT с функциональной АВ-блокадой 2:1 относится к редким, но прогностически неблагоприятным формам заболевания, характеризуется высоким риском ВСС и манифестиацией в перинатальном периоде.
2. Генетическими причинами являются преимущественно гетерозиготные мутации *de novo* в генах KCNH2 и SCN5A, с преобладанием поражений гена SCN5A.
3. Учитывая тяжесть клинической картины при данном варианте СУИQT, бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, атенолол) должны назначаться в максимально переносимых дозах, при этом ориентиром при повышении дозы бета-блокатора должна быть целевая частота сердечных сокращений ≤ 100 уд/мин.
4. При синдроме удлиненного интервала QT с функциональной АВ-блокадой 2:1, обусловленном мутациями гена SCN5A, контроль желудочковой тахикардии достигался назначением трехкомпонентной антиаритмической терапии.

Литература

1. LongQT Syndrome: Genetics and Future Perspective / L. Wallace [et al.] // Pediatric Cardiology. 2019. Vol. 40, No. 7. P. 1419–1430. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x.
2. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome / P.J. Schwartz [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 113, No. 6. P. 783–790. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899.
3. Bauer R., Timothy K.W., Golden A. Update on the Molecular Genetics of Timothy Syndrome // Frontiers of Pediatric. 2021. No. 9. P. 668546. DOI: 10.3389/fped.2021.668546.
4. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs // Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=long+qt+syndrome (accessed: 25.01.2024).
5. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan / H. Horigome [et al.] // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. 2010. Vol. 3, No. 1. P. 10–17. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.882159.
6. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients / A. Jr. Garson [et al.] // Circulation. 1993. Vol. 87, No. 6. P. 1866–1872. DOI: 10.1161/01.cir.87.6.1866.
7. Trippel D.L., Parsons M.K., Gillette P.C. Infants with long-QT syndrome and 2:1 atrioventricular block // American Heart Journal. 1995. No. 130. P. 1130–1134. DOI: 10.1016/0002-8703(95)90222-8.
8. Arrhythmia phenotype during fetal life suggests long-QT syndrome genotype: risk stratification of perinatal long-QT syndrome / B.F. Cuneo [et al.] // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. 2013. Vol. 6, No. 5. P. 946–951. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000618.
9. Systematic review of long QT syndrome identified during fetal life / S. Chivers [et al.] // Heart Rhythm. 2023. Vol. 20, No. 4. P. 596–606. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.12.026.
10. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld [et al.] // European Heart Journal. 2022. Vol. 43, No. 40. P. 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
11. Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations / J.M. Lupoglazoff [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2004. Vol. 43, No. 5. P. 826–830. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.049.
12. Two-to-One AV Block Associated with the Congenital Long QT Syndrome / E. Pruvot [et al.] // Journal of Cardiovasc Electrophysiol. 1999. Vol. 10, No. 1. P. 108–113. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1999.tb00647.x.
13. The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants / A.P. Gorgels [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 1998. Vol. 9, No. 11. P. 1225–1232. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00096.x.
14. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть : клинические рекомендации 2020 / Д.С. Лебедев [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 7. С. 4600. DOI: org/10.15829/1560-4071-2021-4600.
15. Гордеев Л.С., Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Влияние карbamазепина на сердечно-сосудистую систему : обзор литературы // Педиатрическая фармакология. 2022. Т. 19, № 6. С. 484–491.

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Все статьи, опубликованные в журнале,
также доступны на сайте о лекарствах **MEDI.RU**

Предлагаем бесплатно подписаться
на электронную версию журнала «Практика педиатра»
с помощью QR-кода (ниже)
или на сайте <https://pediatrician-practice.ru>
или на сайте MEDI.RU в разделе <https://medi.ru/pp>



Н.А. Белых, д-р мед. наук, О.А. Соловьева, А.А. Никифоров, канд. мед. наук, доцент
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дети, COVID-19, клинико-эпидемиологические особенности, витамин D, сывороточное железо
Keywords: children, COVID-19, clinical and epidemiological features, vitamin D, serum iron

Резюме. Актуальность: COVID-19 характеризуется высокой контагиозностью во всех популяционных группах, однако дети чаще переносят инфекцию и бессимптомно, и в легкой форме. Особенности COVID-19 у детей требуют анализа и поиска факторов риска тяжелого течения. Цель: изучить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у детей, постоянно проживающих в г. Бронницы Московской области, провести сравнительный анализ встречаемости основных факторов, влияющих на тяжесть течения COVID-19, в т. ч. уровень обеспеченности организма витамином D и железом. Материал и методы: в исследование были включены 263 ребенка: из них 201 – реконвалесценты COVID-19 (основная группа) и 62 здоровых ребенка (контрольная группа) в возрасте от 1 мес до 18 лет (средний возраст – $11,6 \pm 2,3$ года). Основная группа пациентов была разделена на три подгруппы в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Проведен анализ статистической и медицинской документации и оценка клинической симптоматики, показателей гемограммы, уровня железа и 25(OH)D в сыворотке крови обследованных пациентов. Статистическая обработка данных проведена с использованием непараметрических методов статистики. Результаты: среди обследованных пациентов преобладали дети школьного возраста (61,3%). Заболевание преимущественно протекало в легкой форме, а инфицирование в 89,1% случаев происходило в семейных очагах в результате тесного контакта с больными членами семьи. Симптомы имели неспецифический характер поражения верхних дыхательных путей (лихорадка, кашель, симптомы назофарингита). Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 имели более низкие значения уровня гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и СОЭ ($p < 0,05$). Выявлено снижение уровня железа и 25(OH)D в сыворотке крови у детей, перенесших COVID-19. Выводы: Среди заболевших COVID-19 преобладали дети школьного возраста с бессимптомным и легким течением заболевания. Клиника инфекции была представлена катаральными симптомами, в т. ч. лихорадкой, кашлем, признаками назофарингита. При среднетяжелом течении COVID-19 у детей возрастали шансы развития анемии (ОШ = 2,56), а также снижались показатели железообеспеченности организма и VD-статуса, что требует дальнейшего изучения.

Summary. Background: COVID-19 is characterized by high contagiousness in all population groups, however, children are more likely to carry the infection both asymptotically and in mild form. The features of COVID-19 in children require analysis and search for risk factors for severe course. Objective: to study of the clinical and laboratory features of the new coronavirus infection in children permanently residing in the city of Bronnitsy (Moscow region), to conduct a comparative analysis of the occurrence of the main factors affecting the severity of COVID-19, to evaluate vitamin D and iron sufficiency. Methods: 263 children were included in the study: 201 of them were COVID-19 convalescents (main group) and 62 healthy children (control group) aged from 1 month to 18 years (average age – $11,6 \pm 2,3$ years). The main group of patients was divided in to 3 subgroups depending on the severity of the disease. The analysis of statistical and medical documentation and assessment of clinical symptoms, hemogram, serum iron and 25(OH)D concentration of the examined patients were carried out. Statistical data processing was carried out using nonparametric statistical methods. Results: School-age children predominated among the examined patients (61,3%). The disease was predominantly mild, and infection in 89,1% of cases occurred in family centers as a result of close contact with sick family members. The disease was predominantly mild, and the symptoms were non-specific in nature, catarrhal inflammation of the upper respiratory tract (fever, cough, and signs of nasopharyngitis). Patients with moderate COVID-19 had lower values of hemoglobin, erythrocytes, lymphocytes, platelets and ESR ($p < 0,05$). A decrease serum iron and 25(OH)D concentration indices was revealed in children who have undergone COVID-19. Conclusion: Among the COVID-19 cases, school-age children with asymptomatic and mild course of the disease prevailed. The clinic symptoms was presented catarrhal inflammation of the upper respiratory tract. In the moderate course of COVID-19, the chances of anemia in children increased (OR = 2,56), as well as indicators of iron availability and VD status decreased, which requires further study.

Для цитирования: Белых Н.А., Соловьева О.А., Никифоров А.А. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у детей // Практика педиатра. 2025. № 2. С. 23–29.

For citation: Belykh N.A., Solovyova O.A., Nikiforov A.A. Clinical, epidemiological and laboratory features of the new coronavirus infection in children // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 23–29. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия SARS-CoV-2 стала одной из самых серьезных проблем, с которой столкнулся мир за последнее десятилетие [1]. Распространение COVID-19 на планете вызвало заражение более 703 млн человек по всему миру, что обусловлено высокой вирулентностью возбудителя по сравнению в предыдущими вспышками инфекций SARS-CoV (2002–2003) и MERS-CoV (2012) [2, 3]. Пандемия (прямо или косвенно) затронула все население планеты, при этом на долю детской популяции пришлось от 1,7% до 2% всех диагностированных случаев COVID-19 [1].

С самого начала пандемии COVID-19 стало очевидно, что у детей заболевание в основном имеет бессимптомное или легкое течение со слабо выраженным симптомами, педиатрические пациенты реже, чем взрослые, нуждались в госпитализации и имели опасные для жизни осложнения. Тем не менее описаны случаи тяжелого течения заболевания и мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) [4].

В настоящее время у взрослых выявлен ряд факторов риска, которые потенциально могут повлиять на повышение заболеваемости COVID-19, включая пожилой возраст, мужской пол, ранее существовавшие сопутствующие заболевания. Среди факторов, предлагаемых для объяснения разницы в тяжести течения COVID-19 у детей и взрослых, выделяют следующие: возрастное увеличение риска повреждения эндотелия и изменения функции свертывания крови; более высокая плотность, повышенное сродство и различное распределение рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 и трансмембранный сериновой протеазы 2; ранее существовавшие антитела к коронавирусу (включая антителозависимое усиление) и Т-лимфоцитов; более высокая распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с тяжелым течением COVID-19, и низкая обеспеченность организма витамином D (VD) [5].

Также активно обсуждается роль дефицита VD в реализации и тяжести течения COVID-19 в различных популяционных группах. В опубликованных результатах исследований отмечались более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с COVID-19 по сравнению со здоровыми сверстниками. При этом оценка влияния субоптимальной концентрации 25(OH)D на тяжесть течения COVID-19 описана в единичных исследованиях [6].

При оценке взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови с клинической тяжестью COVID-19 и маркерами воспаления у детей показано, что более низкий уровень 25(OH)D (<12 нг/мл) коррелировал с тяжестью течения заболевания, высоким уровнем С-реактивного белка и фибриногена и более низким количеством лимфоцитов [7].

Цель: проанализировать структуру заболеваемости и определить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у детей, постоянно проживающих в г. Бронницы Московской области, провести сравнительный анализ встречаемости основных факторов, влияющих на тяжесть течения COVID-19, в т. ч. уровень обеспеченности организма витамином D и железом.

Материалы и методы. Проведен анализ статистических учетных документов (журнал учета инфекционных заболеваний (форма № 060/у)), первичной медицинской документации (история развития ребенка (форма № 112у)). Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование 263 детей, наблюдавшихся в детском поликлиническом отделении ГБУЗ МО «Бронницкая городская больница» (главный врач – заслуженный врач России С.В. Маркитан) с мая 2020 г. по май 2022 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 07.10.2020). Родителям была предоставлена надлежащая информация об участии в исследовании и получено их информированное согласие.

Дети были распределены на две группы: 1 группа (основная) – 201 ребенок с подтвержденным диагнозом «U07.1 – коронавирусная инфекция COVID-19», 2 группа (контрольная) – 62 человека. Возраст обследованных детей – от 1 мес до 17 лет 11 мес (средний возраст – 11,6 ± 2,3 года).

Критерии включения в основную группу:

1. Возраст от 1 мес до 17 лет 11 мес 29 дней.
2. Положительный результат ПЦР-теста на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки.
3. Положительный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG к SARS-CoV-2.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Возраст от 1 мес до 17 лет 11 мес 29 дней.
2. Отрицательный результат ПЦР-теста на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки.
3. Отрицательный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG к SARS-CoV-2.

Диагноз и степень тяжести заболевания были верифицированы в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)» [8]. Бессимптомные реконвалесценты были выявлены в ходе обследования контактных лиц в очагах новой коронавирусной инфекции. В последующем дети 1 группы были разделены на три подгруппы в зависимости от тяжести течения заболевания и таким образом были сформированы группы сравнения пациентов: 1а группа – бессимптомные реконвалесцен-

ты COVID-19 ($n = 19$), 16 группа – реконвалесценты COVID-19 с легким течением заболевания ($n = 164$), 1в группа – со среднетяжелым течением заболевания ($n = 18$), 2 группа – здоровые дети ($n = 62$).

Медиана возраста пациентов при бессимптомном течении COVID-19 составила 10,0 [5,5; 13,5] лет, при легком течении – 11,0 [6; 15] лет, при среднетяжелом – 11,5 [7; 14] лет, в контрольной группе – 10,0 [5; 13] лет. Статистически значимых гендерных и возрастных различий в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Не организованными были 1 ребенок из 1а группы (5,3%), 14 детей из 16 группы (8,5%), 1 ребенок из 1в группы (6,3%). Посещали ДДУ: 1а группа – 4 ребенка (21,0%), 1б группа – 32 ребенка (19,5%), 1в группа – 3 ребенка (1,5%), 2 группа – 19 детей (30,6%). Были учащимися школы и колледжа: 1а группа – 14 детей (73,7%), 1б группа – 118 детей (72,0%), 1в группа – 14 детей (77,8%), 2 группа – 43 ребенка (69,3%).

Всем пациентам проводили осмотр, физикальное обследование, пульсоксиметрию при обращении за медицинской помощью и по показаниям в динамике; клиническое и лабораторное обследование, определение в мазке из носоглотки ДНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), клинический анализ крови и общий анализ мочи, по показаниям – рентгенографию органов грудной клетки. Специфические IgM и IgG к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) в условиях лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы.

На втором этапе исследования у детей определяли уровень сывороточного железа и концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови. Забор крови осуществлялся натощак, в утренние часы, из локтевой вены, процедурной медицинской сестрой в условиях манипуляционного кабинета ООО «Иммунитет». Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа 368815-BD Vacutainer (США) и доставляли в лабораторию. Для получения сыворотки кровь оставляли при комнатной температуре на 15 мин, затем пастеровской пипеткой отделяли сгусток от стенок пробирки, центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин и помещали в пластиковые микропробирки типа «Эппendorф» (ООО «ТЗК Техоснастка», г. Москва). Полученную сыворотку хранили при температуре -40 °C. После размораживания определяли содержание 25(OH)D методом ИФА (наборы DiaSource 25OH Vitamin D Total ELISA Kit, ЗАО «БиоХимМак», г. Москва) на анализаторе Stat Fax 2600 (США) в условиях ЦНИЛ РязГМУ (заведующий лабораторией – канд. мед. наук, доцент

А.А. Никифоров). За нормальную обеспеченность организма витамином D принимали концентрацию 25(OH)D >30 нг/мл, недостаточную – 21–30 нг/мл, дефицит – <20 нг/мл [9].

Уровень сывороточного железа (СЖ) определялся в лаборатории Национального агентства клинической фармакологии и фармации (НАКФФ, г. Москва) колориметрическим фотометрическим методом. Концентрация СЖ оценивалась как нормальная при значениях 9,0–21,5 ммоль/л у детей в возрасте от 1 года до 16 лет, 9,0–30,4 ммоль/л – у девочек старше 16 лет, 11,6–31,3 ммоль/л – у мальчиков старше 16 лет [10].

Сбор данных, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, версия (USA), StatTech v. 2.8.8. (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лильефорса. Прoverка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании имеют распределение отличное от нормального. Поэтому в дальнейшем расчеты производились с использованием методов непараметрической статистики. В качестве центра распределения была рассчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Статистически значимым различием между оцениваемыми группами считалось $p < 0,05$. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным статистических учетных форм ГБУЗ МО «Бронницкая городская больница» (всего было обследовано 4420 детей), за период с мая 2020 по май 2022 г. отмечалось четыре подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в популяции детей в возрасте до 17 лет включительно (ноябрь 2020 г., июнь и октябрь 2021 г., январь 2022 г.). Всего с начала пандемии было зарегистрировано 608

случаев новой коронавирусной инфекции в данной возрастной группе (2020 г. – 146 сл., 2021 г. – 237 сл., 2022 г. – 225 сл.) (рис. 1).



Рис. 1. Данные о количестве проведенных исследований ПЦР и выявлению положительных результатов у детей, обследованных в ГБУЗ МО «Бронницкая городская больница» г. Бронницы ($n = 4420$)

За период исследования в г. Бронницы отмечалось четыре подъема заболеваемости детей COVID-19 у детей (рис. 2).

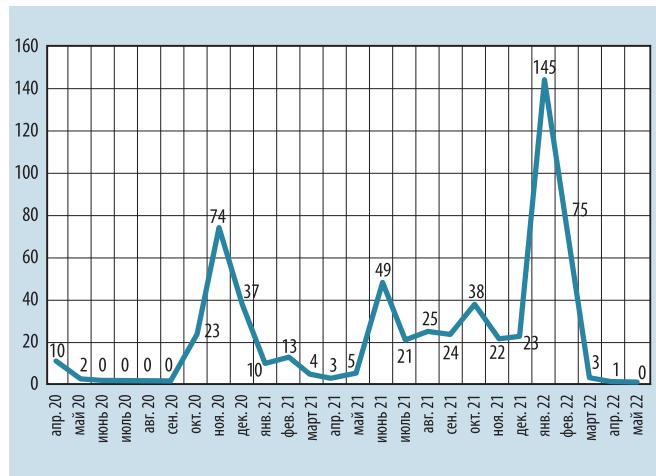


Рис. 2. Количество детей, находившихся на амбулаторном лечении с новой коронавирусной инфекцией в ГБУЗ МО «Бронницкая городская больница» в 2020–2022 гг. ($n = 608$)

Анализ первичной медицинской документации обследованных пациентов продемонстрировал, что наибольшее число детей с COVID-19 было выявлено в январе – феврале 2022 г. (31,5%), при этом пик обращений детей за медицинской помощью пришелся на январь с дальнейшим резким снижением в марте 2022 г.

Среди заболевших пациентов детского возраста преобладали дети в возрасте от 8 до 15 лет – 42,8%. Дети в возрасте до 7 лет составили 29,9%, от 15 до

18 лет – 27,3%. Среди заболевших детей 92,0% посещали образовательные организации (185/201).

По данным первичной медицинской документации, инфицирование SARS-CoV-2 чаще всего происходило в семейных очагах инфекции (89,1%, 179 чел.) при контакте с больными членами семьи. У 22 (10,9%) детей источник заражения установить не удалось.

По данным анамнеза заболевание у пациентов начиналось остро с повышения температуры тела или заложенности носа, навязчивого малопродуктивного кашля. В первые трое суток от начала заболевания обратились за медицинской помощью 97,0% пациентов, 3,0 % – на 3–5 сутки.

Большинство пациентов с диагностированной новой коронавирусной инфекцией (99,0 %) находилось на амбулаторном лечении, двум детям потребовалась госпитализация в инфекционное отделение. Случаев тяжелого течения заболевания и летальных исходов не зафиксировано.

Среди обследованных пациентов 31 ребенок (15,2%) в основной группе и 7 человек (11,3%) в контрольной группе имели сопутствующую хроническую патологию ($p = 0,421$). Однако среди реконвалесцентов COVID-19 сопутствующие хронические заболевания статистически значимо чаще встречались у пациентов со среднетяжелым течением инфекции ($p = 0,041$). У них наблюдались такие состояния, как хроническая патология бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, поражение ЦНС, ожирение, заболевания пищеварительного тракта.

Следует отметить, что в большинстве случаев клинические проявления COVID-19 у детей имели неспецифический характер. Самыми частыми жалобами при обращении за медицинской помощью были жалобы на повышение температуры тела – 169 детей (84,0%), заложенность носа – 118 детей (64,8%), ринорею – 97 детей (53,3%). Утомляемость, першение в горле и кашель отмечали 58 (31,9%), 58 (31,9%) и 51 (28,0%) ребенок соответственно. Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея) встречались лишь у 15 детей (8,2%). Статистически значимо чаще симптомы поражения пищеварительного тракта встречались у детей со средней степенью COVID-19 ($p < 0,001$). Одышка также отмечалась статистически значимо чаще у детей со среднетяжелым течением заболевания ($p = 0,009$). Основные клинические симптомы, наблюдавшиеся у детей с COVID-19, представлены в таблице 1.

Отмечаются статистически значимые различия гемоглобина у исследуемых детей в зависимости от степени тяжести течения заболевания ($p < 0,001$). При сравнении групп попарно было установлено, что уровень гемоглобина был ниже у реконвалесцентов COVID-19, чем у здоровых детей. При апостериорных сравнениях уровня эритроцитов

Таблица 1. Характеристика симптомов у пациентов с COVID-19

Клинические симптомы	Степень тяжести COVID-19				p	
	Легкая степень тяжести (n = 164)		Средняя степень тяжести (n = 18)			
	n	%	n	%		
Повышение температуры тела в пределах 37–38 °C	115	70,1	—	—	0,001	
Повышение температуры тела в пределах 38,1–39 °C	36	22,0	—	—	0,009	
Повышение температуры тела >39 °C	—	—	18	100	0,001	
Заложенность носа	101	61,6	17	94,4	0,001	
Насморк	83	50,6	14	77,8	0,001	
Першение в горле	51	31,0	7	38,9	0,001	
Утомляемость	49	29,9	9	50,0	0,003	
Кашель	47	28,7	9	50,0	0,001	
Аносмия	28	17,0	7	38,9	0,003	
Дисгевзия	3	1,8	6	33,3	0,001	
Гастроинтестинальные симптомы	5	3,0	10	55,6	0,001	
Одышка	3	1,8	3	16,6	0,004	

в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия в данном показателе между здоровыми детьми и реконвалесцентами COVID-19 легкой и средней степенью тяжести. Уровень тромбоцитов при сравнении групп попарно был статистически значимо ниже в группе детей с легким течением COVID-19 по сравнению со здоровыми детьми. Данные представлены в таблице 2.

Изменения гемограммы в исследуемых группах наиболее часто были представлены анемией: у 93 детей из 263 (35,4%). Среди пациентов, перенесших COVID-19, анемия была выявлена в 83 случаях (89,2%), в то время как в контрольной группе – в 10 случаях (10,8%) ($p < 0,001$). Среди реконвалесцентов COVID-19 при бессимптомном течении анемия была выявлена у 8 детей (42,1%), при легком

Таблица 2. Результаты гемограммы обследованных пациентов (n = 263)

Группы	Гемоглобин, г/л Мe [Q1; Q3]	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Мe [Q1; Q3]	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Мe [Q1; Q3]	Лимфоциты, % Мe [Q1; Q3]
группа 1а (n = 19)	117,0 [108,0; 125,0]	4,5 [4,0; 4,75]	220,0 [190,0; 230,0]	42,0 [34,0; 50,5]
группа 1б (n = 164)	120,0 [111,5; 125,0]	4,4 [3,9; 4,8]	222,0 [180,0; 258,0]	42,0 [33,0; 53,0]
группа 1в (n = 18)	113,0 [104,0; 119,0]	3,95 [3,8; 4,3]	235,0 [180,0; 270,0]	33,5 [17,0; 43,0]
группа 2 (n = 62)	124,0 [120,0; 130,0]	4,5 [4,2; 4,8]	260,0 [225,0; 362,0]	45,0 [34,0; 54,0]
р	1.p _{1в-1а} = 1,000 2.p _{1в-1б} = 0,203 3.p _{1в-2} < 0,001 4.p _{1а-1б} = 1,000 5.p _{1а-2} = 0,035 6.p _{1б-2} < 0,001	7.p _{1в-1б} = 0,108 8.p _{1в-1а} = 0,288 9.p _{1в-2} = 0,016 10.p _{1а-1б} = 1,000 11.p _{1а-2} = 0,850 12.p _{1б-2} = 0,001	13.p _{1б-1а} = 1,000 14.p _{1б-1б} = 1,000 15.p _{1б-2} < 0,001 16.p _{1а-1в} = 1,000 17.p _{1а-2} = 0,131 18.p _{1б-2} = 0,571	19.p _{1в-1а} = 0,290 20.p _{1в-1б} = 0,051 21.p _{1в-2} = 0,027 22.p _{1а-1б} = 1,000 23.p _{1а-2} = 1,000 24.p _{1б-2} = 1,000

Примечания:

3) p_{1в-2} – статистическая значимость разницы показателя между группами 1в и 2;

5) p_{1а-2} – статистическая значимость разницы показателя между группами 1а и 2;

6) p_{1б-2} – статистическая значимость показателя между группами 1б и 2;

9) p_{1в-2} – статистическая значимость показателя между группами 1в и 2;

12) p_{1а-2} – статистическая значимость показателя между группами 1а и 2;

15) p_{1б-2} – статистическая значимость показателя между группами 1б и 2;

21) p_{1в-2} – статистическая значимость показателя между группами 1в и 2

Таблица 3. Обеспеченность витамином D (абс. %) обследованных детей

Степень тяжести течения COVID-19	Дефицит витамина D (<20 нг/мл)		Недостаточность витамина D (20–30 нг/мл)		Норма (>30 нг/мл)	
	n	%	n	%	n	%
Группа 1а (n = 14)	7	50,0	3	21,4	4	28,6
Группа 1б (n = 16)	10	62,5	2	12,5	4	25,0
Группа 1в (n = 10)	6	60,0	4	40,0	—	—
Группа 2 (n = 20)	8	40,0	6	30,0	6	30,0

течении – у 68 (41,5%), при среднетяжелом течении – у 13 (72,2%) ($p = 0,02$). Таким образом, шансы развития анемии увеличивались при нарастании тяжести течения COVID-19 (ОШ = 2,56).

Также выявлено статистически значимое снижение медианы уровня сывороточного железа у детей при нарастании тяжести течения COVID-19 (рис. 3). Медиана СЖ у здоровых детей в 2,2 раза превышала показатель пациентов 1в группы, и более чем в 1,5 раза показатель детей в группах 1а и 1б ($p < 0,001$).

Медиана 25(OH)D в контрольной группе в 1,5 раза превышала показатель пациентов 1б и 1в групп и была равнозначной значению в 1а группе, однако статистически значимой разницы между показателями не выявлено.

Среди детей, перенесших COVID-19, дефицит витамина D встречался в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе ($p = 0,042$), а недостаточная обеспеченность в 3 раза реже. Медиана 25(OH)D 1а группы составила 20,0 нг/мл, 1б группы – 15,0 нг/мл, 1в группы – 15,15 нг/мл, 2 группы – 23,2 нг/мл.

При этом среди детей со среднетяжелым течением COVID-19 не было выявлено детей с оптимальной обеспеченностью витамином D. Недостаточная обеспеченность была отмечена у 4 детей (40%), а дефицит – у 6 (60%). При легком течении новой коронавирусной инфекции нормальные уровни 25(OH)D регистрировались у каждого четвертого обследованного, недостаточность VD – у 2 детей (12,5%), а дефицит – у большинства пациентов (10 чел., 62,5%). При бессимптомном течении COVID-19 дефицит VD отмечен у каждого второго ребенка, недостаточная обеспеченность – у 3 детей (21,5%), нормальные значения – у 4 детей (28,6%). В контрольной группе у трети детей выявлена оптимальная обеспеченность, у трети – недостаточная, а у 8 детей (40%) выявлен дефицит витамина D (табл. 3).

При легком течении новой коронавирусной инфекции уровень 25(OH)D в сыворотке крови, соответствовавший нормальной обеспеченности витамином D, выявлен у четверти обследованных детей, недостаточной – у 2 детей (12,5%), а дефициту – у 10 детей (62,5%). При бессимптомном течении

COVID-19 у детей дефицит витамина D отмечался у каждого второго ребенка, недостаточность – у 3 детей (21,5%), нормальная обеспеченность – у 4 детей (28,6%). В контрольной группе у трети детей были нормальные значения данного показателя, у трети – недостаточность, а у 8 детей (40,0%) выявлен дефицит витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследуемой выборке детей, проживающих в г. Бронницах, перенесших COVID-19, преобладали дети школьного возраста (61,3%). Заболевание преимущественно протекало в легкой форме, что согласуется с результатами исследований в разных регионах мира [11]. Инфицирование детей SARS-CoV-2 чаще всего происходило в семейных очагах инфекции (89,1%) при контакте с больными членами семьи, что также совпадает с результатами исследований различных авторов [12, 13].

Клинические симптомы COVID-19 у детей в основном имели неспецифический характер и были представлены катаральными симптомами [14, 15, 16]. При легком и среднетяжелом течении заболевание протекало с лихорадкой (92,8%), кашлем (30,8%), симптомами назофарингита (53,3%). Сочетание поражения верхних дыхательных путей и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта отмечено у детей при среднетяжелом течении COVID-19 [17]. Превалирующее большинство пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 получали лечение в амбулаторных условиях (99,5%).

Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 имели более низкие значения уровня гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и СОЭ по сравнению с детьми, у которых заболевание имело легкое течение или протекало бессимптомно. Шансы развития анемии увеличивались при нарастании тяжести течения COVID-19 (ОШ = 2,56). Оценка обеспеченности железом организма детей и VD-статуса показала снижение показателей у детей с новой коронавирусной инфекцией при нарастании тяжести течения заболевания. Данные аспекты требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. COVID-19 and the differences in physiological background between children and adults and their clinical consequences / L. Kapustova [et al.] // Physiological Research. 2021. Dec. 16. Vol. 70, No. S2. P. S209–S225. DOI: 10.33549/physiolres.934759.
2. Коронавирус: карта онлайн, статистика заражения в России и мире сегодня. URL: <https://www.covidstat.ru/> (дата обращения: 28.02.2024.)
3. Клинические проявления COVID-19 у сотрудников медицинских организаций в ранний и поздний восстановительный периоды и вопросы их реабилитации / Т.А. Платонов [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 1. С. 15–30. <https://doi.org/10.23888/HMJ202311115-30>.
4. Acute and persistent symptoms of COVID-19 infection in school-aged children: a retrospective study from China / H. Wang [et al.] // BMC Public Health. 2024. Vol. 24. P. 344. DOI: 10.1186/s12889-024-17822-5.
5. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections // Archives of Disease in Childhood. 2020. Dec. 1:archdischild-2020-320338. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320338.
6. The role of serum vitamin 25(OH)D concentration in the Covid-19 pandemic in children / C. Kosmeri [et al.] // British Journal of Nutrition. 2023. Vol. 130, No. 3. P. 417–422. DOI: 10.1017/S0007114522003476.
7. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital / E. Bayramoğlu [et al.] // European Journal of Pediatrics. 2021. Vol. 180, No. 8. P. 2699–2705. DOI: 10.1007/s00431-021-04030-1.
8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 11 (07.05.2021).
9. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России. М. : Педиартъ, 2018. 96 с.
10. Национальное агентство клинической фармакологии и фармации. URL: <https://nacpp.ru/> (дата обращения: 12.06.2024).
11. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong [et al.] // Pediatrics. 2020. Vol. 145, No. 6. P. e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
12. Transmission of SARS-CoV-2 Infections in Households – Tennessee and Wisconsin, April – September 2020 / C.G. Grijalva [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Nov. 6. Vol. 6, No. 44. P. 1631–1634. DOI: 10.15585/mmwr.mm6944e1.
13. NSW COVID-19 Schools Study Team. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study / K. Macartney [et al.] // Lancet Child Adolesc Health. 2020. Vol. 4, No. 11. P. 807–816. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30251-0.
14. Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 63–76. DOI: 10.17816/PED12663-76.
15. Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads / H.C. Maltezou [et al.] // Pediatric Infectious Disease Journal. 2020. Vol. 39, No. 12. P. e388–e392. DOI: 10.1097/INF.0000000000002899. PMID: 33031141.
16. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. URL: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?topicRef=127759&source=see_link. (дата обращения: 09.08.2024.)
17. Çokuğraş H., Önal P. SARS-CoV-2 infection in children // Turk Pediatri Ars. 2020. Jun. 19. Vol. 55, No. 2. P. 95–102. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.20270.

**А.Б. Смольянникова¹, Е.А. Саркисян¹, канд. мед. наук, доцент, Л.Д. Ворона^{1,2}, канд. мед. наук,
Е.И. Шабельникова¹, канд. мед. наук, П.В. Дерюгина¹, К.С. Зизюкина¹, П.А. Сухоручко¹, А.А. Грязнова¹,
В.А. Миронова¹, Ю.Л. Ищутина²**

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ СИНДРОМАЛЬНЫМИ КРАНИОСИНОСТОЗАМИ

Ключевые слова: клинический случай, синдром Апера (Аперта), синдром Пфайффера, синдром Крузона, акроцефалосиндактилия I типа

Keywords: clinical case, Apert syndrome, Pfeiffer syndrome, Crouzon syndrome, acrocephalosyndactyly type I

Резюме. Статья посвящена изучению клинических проявлений врожденных краниосиностозов. Клинический полиморфизм данной патологии обуславливает необходимость высокой осведомленности об этой группе заболеваний врачей многих специальностей: неонатологов и педиатров, генетиков, неврологов, ортопедов, хирургов, кардиологов, пульмонологов, оториноларингологов, офтальмологов. Диагностика базируется на клинических критериях и молекулярно-генетическом тестировании. Проведен ретроспективный анализ шестерых детей с синдромом Апера, одного с синдромом Пфайффера и двоих с синдромом Крузона, которые считаются наиболее распространенными формами врожденных краниосиностозов. В статье иллюстрирована вариабельность клинических проявлений врожденных краниосиностозов и влияния перинатальных факторов на развитие и степень их выраженности, а также оценка и сравнение клинических проявлений у пациентов в нашей выборке с данными, описанными в мировой научной литературе. Своевременная диагностика и правильный подход к ведению пациентов могут значительно улучшить оказываемую детям медицинскую помощь и, как следствие, благоприятно повлиять на прогноз.

Summary. The article is devoted to the study of the clinical manifestations of congenital craniosynostoses. The clinical polymorphism of this pathology necessitates high awareness of this group of diseases among doctors of many specialties: neonatologists and pediatricians, geneticists, neurologists, orthopedists, surgeons, cardiologists, pulmonologists, otorhinolaryngologists, ophthalmologists. The diagnosis is based on clinical criteria and molecular genetic testing. A retrospective analysis of 6 children with Apert syndrome, 1 with Pfeiffer syndrome and 2 with Crouzon syndrome, which are considered the most common forms of congenital craniosynostosis, was carried out. The article illustrates the variability of clinical manifestations of congenital craniosynostosis and the influence of perinatal factors on the development and degree of their severity, as well as the assessment and comparison of clinical manifestations in patients in our sample with data described in the world scientific literature. Timely diagnosis and the right approach to patient management can significantly improve the medical care provided to children and, as a result, favorably affect the prognosis.

Для цитирования: Особенности клинических проявлений и междисциплинарный подход к ведению пациентов с врожденными синдромальными краниосиностозами / А.Б. Смольянникова [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 2. С. 30–35.

For citation: Features of clinical manifestations and an interdisciplinary approach to the management of patients with congenital syndromic craniosynostosis / A.B. Smolyannikova [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 30–35. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Краниосиностозы – аномалии развития черепно-лицевой области. Изменения форм и размеров черепа приводят к нарушениям развития мозга и часто к нервно-психическим расстройствам [1]. Общая заболеваемость составляет от 1:2000 до 1:3000 среди живорожденных и может проявляться как изолирован-

ный случай (несиндромальный краниосиностоз) либо входить в группу синдромов, объединяющих несколько врожденных аномалий (синдромальный краниосиностоз) [2]. Синдромальные формы краниосиностозов относятся к редким наследственным заболеваниям, характеризующимся преждевременным сращением черепных швов, изменениями в структуре лица, часто со-

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

проводятся аномалиями в развитии конечностей и скелета [3]. Один из распространенных синдромов краниосиностоза – синдром Аперта (акроцефалосиндактилия типа I, Apert syndrome, МКБ-10 Q 87.0, OMIM 101200) – составляет примерно 4,5% всех случаев краниосиностозов [4]. Синдром Аперта вызывается мутациями в гене *FGFR2* и передается по аутосомно-домinantному типу [5, 6]. Выявлено возможность развития спонтанных случаев развития данного краниосиностоза [7]. Синдром Аперта связан с широким спектром ассоциированных врожденных аномалий, затрагивающих головной мозг, сердце, конечности и другие органы и системы [5, 8–10]. Диагностируются множественные сращения черепных швов, недоразвитие средней части лица, изменения в структуре основания черепа с симметричной связью пальцев на всех конечностях [5]. Изменения в черепно-лицевой области включают башнеобразный череп, орбитальный гипертelorизм, экзорбитизм и другие признаки костного недоразвития верхней челюсти. В результате преждевременного сращения швов черепа и основания формируется поликраниосиностоз, что влияет на рост костей и приводит к повышению давления внутри черепа, требуя оперативной коррекции для нормализации пропорций черепа и мозга [11, 12].

Другим примером сочетанного поражения костей черепа и конечностей является синдром Пфайффера (Pfeiffer syndrome, акроцефалосиндактилия V типа Q 87.0, OMIM 101600). Этот синдром характеризуется брахицефалической формой черепа, реже в виде «листа клевера», дисплазией средней трети лица, аномалиями пальцев стоп и кистей по типу синдактилии и/или расширением фаланг больших пальцев [13]. В зависимости от характера формы головы и сопутствующих аномалий различают три типа течения заболевания [14]. При диагностике данной патологии возникают сложности, что существенно влияет на оказание медицинской помощи и прогноз заболевания у детей [15].

Еще одним проявлением краниосиностозов является синдром Крузона (Crouzon syndrome, черепно-лицевой дизостоз Крузона, «попугайная» болезнь, МКБ 10 – Q75.1, OMIM 123500) – наследственный синдром, основным проявлением которого является краниосиностоз, приводящий к деформациям мозгового и лицевого черепа [16]. Характерны деформации черепа в виде брахицефалии, тригоноцефалии, скафоцефалии и акроцефалии, которые могут привести к прогнатии, скученности зубов, неврологическому дефициту, обструкции верхних дыхательных путей, повреждению головного мозга и травме глаза [17]. Пациенты с синдромом Крузона также могут иметь расщелины верхней губы и нёба. Встречается у 1 из 60 000 новорожденных. Это второй по распространенности синдром краниосиностозов, уступающий по частоте синдрому Мюнке. Наличие нормаль-

ных кистей и стоп может помочь отличить синдром Крузона от других форм краниосиностоза [18].

Последние несколько лет существенное внимание уделяется генетическим аспектам синдромных краниосиностозов. Синдромы Аперта, Крузона и Пфайффера связаны с мутациями гена рецептора фактора роста фибробластов-2 [19]. Синдром Пфайффера, помимо мутаций в гене роста фибробластов-2, также может быть связан с мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов-1 [20]. Причины формирования различных фенотипов при мутации в одном и том же гене неясны. Однако существует некоторая корреляция между генотипом и фенотипом, но определенное воздействие дают также эпигенетические факторы и факторы внешней среды [3, 7, 16]. Мутации, являющиеся причиной заболевания, в основном представляют собой миссенс-мутации, а их воздействие основано на «усилении функции» [21].

Для подтверждения диагноза используют различные методы молекулярно-генетического тестирования, включая анализ генов или использование мультигенных панелей, использующих анализ последовательности, делеции/дупликации и другие методы, не связанные с секвенированием [15]. Пренатальная диагностика облегчается с помощью различных визуализационных методов, таких как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и генетическое тестирование [9]. Для беременностей с высоким риском из-за семейного анамнеза краниосиностозов, молекулярно-генетическое тестирование предпочтительно, в то время как для беременностей с низким риском может быть достаточно проведение обычного ультразвукового исследования [9, 22]. Повышение толщины воротникового пространства в первом триместре беременности считается одним из эхографических признаков. Современные методы включают трехмерную ультразвуковую диагностику лица и конечностей, подтверждающую диагноз [22]. Пренатальная магнитно-резонансная томография часто используется для точной диагностики синдромов краниосиностоза, выявляя различные аномалии, такие как агенезия мозолистого тела и гидроцефалия [21]. Относительный риск для сибсов зависит от генетического статуса родителей probanda.

Дифференциальная диагностика синдромальных краниосиностозов проводится на основе специфических черепно-лицевых характеристик и аномалий кистей и стоп, позволяющих установить клинический диагноз синдрома Аперта [15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ девяти краниосиностозов. За период с 2018 по 2023 г. в двух детских многопрофильных стационарах Москвы, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» и «НПЦ специализиро-

Таблица 1. Анамнестические, антропометрические, половые и возрастные особенности детей с данными синдромами

Ребенок/ Показатель	Синдром Аптерта						Синдром Крузона		Син- дром Пфай- ффера
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Гестационный возраст (недель)	39	40	38	39	40	39	40	39	29
Масса при рождении (г)	3650	3020	3800	4180	3550	3858	3600	3200	2570
Длина тела (см)	54	54	52	57	54	56	56	52	47
Окружность головы (см)	35	35	36	—	35	34	35	35	34
Апгар	8/8	8/8	3/6	7/7	8/9	7/8	7/8	7/8	4/6
Пол	ж	ж	ж	ж	м	ж	ж	ж	ж
Возраст при поступлении в отделение (сутки жизни, л)	76	13	10	—	3	4	7 лет	4	5

ванной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», были выявлены шесть клинических случаев синдрома Аптерта, два случая с синдромом Крузона и один случай с синдромом Пфайффера. Количество пациентов не является достаточным, чтобы считать выборку достоверной, однако и по этим данным мы можем сделать определенные выводы. В таблице 1 приведены данные всех девятерых детей, включенных в исследование.

У всех новорожденных диагноз был заподозрен в родильном доме в первые сутки жизни, только у одного ребенка с синдромом Крузона был выставлен в возрасте 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все клинические проявления, выявленные у исследуемых детей, мы условно разделили на группы, где отражены преимущественные поражения различных органов и систем.

У обследуемых новорожденных наблюдались следующие отклонения, которые отражены в таблицах 2 и 3.

У всех 9/9 детей в нашем клиническом наблюдении были выявлены врожденные пороки развития головного мозга (краниониосинтоз коронарных швов с формированием черепно-лицевых дисморфий). У всех 6/6 детей с синдромом Аптерта и у 1/1 с синдромом Пфайффера наблюдалась врожденные пороки развития конечностей (полная/частичная синдактилия верхних или нижних конечностей, деформации кисти). У 3/6, половины, детей с синдромом Аптерта были выявлены врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, дополнительная хорда, открытое овальное окно). При этом врожденные пороки развития других систем органов, включая поражения органов зрения и слуха (гипертelorизм, экзофтальм, экзорбитизм, косоглазие, низко расположенные ушные раковины, атрезии хоан и неполная атрезия слуховых проходов), наблюдались у всех 2/2 детей с синдромом Крузона, у 1/1 ребенка с синдромом Пфайффера и у 1/6 с синдромом Аптерта. При рождении респираторные расстройства (дыхательная недостаточность разной степени выраженности) были выявлены у

Таблица 2. Клинические проявления у обследуемых детей с представленными синдромами

Ребенок/ Показатель	Синдром Аптерта						Синдром Крузона		Син- дром Пфай- ффера
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Респираторные расстройства	—	+	—	—	—	—	—	+	+
Инфекционный токсикоз	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Врожденный порок верхних конечностей	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Врожденный порок нижних конечностей	+	+	+	+	+	+	—	—	+
Деформации кистей	+	+	+	+	+	+	—	—	+
Врожденный порок головного мозга	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Врожденный порок сердца	—	+	+	—	+	—	—	—	—
Поражения глаз, органов слуха	—	+	—	—	—	—	+	+	+

Таблица 3. Черепно-лицевые изменения у детей с исследуемыми синдромами

Ребенок/ Показатель	Синдром Аптерта						Синдром Круэзона		Син- дром Пфай- ффера
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Акроцефалия (башнеобразный череп)	+	-	+	+	+	+	-	+	+
Макрокрания	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Укорочение орбитальной части лобной кости	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Уплощение затылка	+	-	-	-	-	+	+	-	+
Преждевременное зарастание швов свода и основания черепа (поликраниосинтоз)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Орбитальный гипертелоризм	-	-	+	+	+	+	+	-	+
Окулярный проптоз (экзорбитизм)	-	-	+	+	+	+	-	-	+
Гипоплазия средней части лица / вдавленная деформация средней зоны лица	+	+	+	-	+	+	-	+	+
Гипоплазией верхней челюсти	-	+	+	-	-	+	-	-	-
Расщелина язычка или мягкого нёба	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Маленький заостренный нос	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Выступающие ушные раковины	-	+	+	-	+	+	+	+	-

1/6 ребенка с синдромом Аптерта, у 1/2, половины, детей с синдромом Круэзона и у 1/1 с синдромом Пфайффера. Инфекционный токсикоз в анамнезе матери встречался только у 1/6 ребенка с синдромом Аптерта.

Черепно-лицевые изменения у всех девятерых детей приведены в таблице 3.

Самыми частыми и наиболее характерными для синдрома Аптерта встречались изменения формы черепа: акроцефалия (башнеобразный череп), поликраниосинтоз (синтозирование коронарного и лямбдовидного швов), а также укорочение орбитальной части лобной кости – у 4/6 детей, уплощение затылка – у 2/6 детей. У 4 детей с синдромом Аптерта наблюдались пороки развития головного мозга (дистопия миндалин мозжечка, стеноз яремного отверстия, арахноидальные кисты в задней черепной ямке, мальформации мозолистого тела и/или лимбических структур и др.), что составило 66%. В клиническом наблюдении у 1/2, первого ребенка с синдромом Круэзона, присутствует классическая симптоматическая картина: нарушение конфигурации черепа (акроцефалия), экзофтальм, нарушение форм и размеров правой глазницы, затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки. В клиническом наблюдении у 1/2, второго ребенка, помимо классических лицевых аномалий и дыхательных нарушений, отмечается наличие аномальной дерматоглифики пальцев. У 1/1 ребенка с синдромом Пфайффера наблюдались множественные врожденные пороки развития (форма головы в виде «листа клевера», гипоплазия средней части лица, гипертелоризм, экзофтальм, уплощенный затылок).

Врожденные пороки сердца были замечены только у детей с синдромом Аптерта и составили 50% от всех слу-

чаев, также у всех детей с данной патологией определялись аневризма МПП с небольшим дефектом, дополнительная хорда в ЛЖ и открытое овальное окно. В случае с синдромами Круэзона и Аптерта наличие врожденных пороков других систем органов не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнили выявленные проявления синдромов Аптерта, Пфайффера и Круэзона у исследуемых пациентов с описанными в отечественной и зарубежной научной литературе особенностями. В таблице 4 приведены общие и специфические проявления у включенных в исследование детей, которые совпадают с данными мировой научной литературы. Были использованы данные всех ранее цитированных источников, однако в сравнении большую роль играли обновляющиеся данные исследования Wenger T.L. (1993–2024 гг.) [23].

Нужно отметить, что у всех девятерых детей семейный анамнез не был отягощен и краиносинтозы впервые диагностированы в семье, что еще раз подтверждает возможность мутаций в генах роста фибробластов 1 и 2 de novo.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромальные краиносинтозы Аптерта, Пфайффера и Круэзона являются редкими генетическими заболеваниями, которые характеризуются деформациями лица, черепа и конечностей. Однако у них также есть свои особенности.

Синдром Аптерта характеризуется краиносинтозом коронарных швов с формированием брахицефалии или акроцефалии, вдавленной деформацией

Таблица 4. Общие и специфические клинические проявления у исследуемых детей

Название синдрома	Общие признаки	Специфические признаки для синдрома
Синдром Апера / Apert syndrome, OMIM 101200	Краниосиностоз, синостозирование коронарного и лямбдовидного швов, синдактилия верхних или нижних конечностей, гипертelorизм, глазной экзофтальм, атрезия хоан и слуховых проходов	Гипоплазия верхней челюсти, расщелина язычка или мягкого нёба
Синдром Пфайффера 1, 2, 3 типов / Pfeiffer syndrome types 1, 2, 3, OMIM 101600	Краниосиностоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, гипертelorизм, глазной экзофтальм, отек диска зрительного нерва, косоглазие, опущение глазных щелей, атрезия слуховых проходов, кондуктивная тугоухость, гидроцефалия, слияния шейного отдела позвоночника, обструктивное апноэ сна	Аномалия Киари 1 встречается чаще при синдроме Пфайффера, широкие медиально отклоненные большие пальцы ног, брахиодактилия
Синдром Круzon'a / Crouzon syndrome, OMIM 123500	Краниосиностоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, трахеальный хрящевой рукав, гипертelorизм, глазной экзофтальм, отек диска зрительного нерва, косоглазие, атрезия слуховых проходов, кондуктивная тугоухость, гидроцефалия, слияния шейного отдела позвоночника, обструктивное апноэ сна	Аномалия Киари 1 встречается чаще, ретрузия средней зоны лица без вертикального удара

средней зоны лица и симметричной синдактилией конечностей. Одной из отличительных особенностей пациентов с синдромом Апера является макрокрания. Нередко у пациентов обнаруживают пороки развития головного мозга, такие как дистопия миддлайн мозжечка, стеноз яремного отверстия, арахноидальные кисты в задней черепной ямке, мальформации мозолистого тела и/или лимбических структур. Следует заметить, что прогрессирующая гидроцефалия неспецифична для заболевания, за нее ошибочно принимают непрогрессирующую вентрикуломегалию, часто наблюдаемую у этих пациентов. У пациентов с синдромом Апера обычно наблюдается умственное недоразвитие разной степени выраженности, однако имеются пациенты и с нормальным интеллектом. К основным лицевым признакам синдрома Апера относится окулярный проптоз (экзорбитизм), который может быть асимметричным. Поражения органа зрения, гипоплазия верхней челюсти, расщелина язычка или мягкого нёба, расщелина твердого нёба, альвеолярного отростка верхней челюсти и губы очень редки. Согласно данным научной мировой литературы, кроме описанных нами пороков развития, примерно у 2/3 пациентов также наблюдается срастание шейных позвонков, пороки развития трахеи, задержка прорезывания зубов.

Для синдрома Круzon'a типично проявление краниосиностоза с вовлечением не только коронарного, но и сагиттального и лямбдовидного швов. Порок сопровождается выраженной гипоплазией средней трети лица с очевидным окулярным проптозом, но при этом заболевании не выявляют грубых пороков развития кистей и стоп, что отличает его от других заболеваний указанной группы. Пороки развития

ЦНС наблюдаются у пациентов с синдромом Крузона реже, чем при синдроме Апера. Они включают аномалию Киари 1-го типа и прогрессирующую гидроцефалию. Стеноз яремных отверстий в сочетании с сужением яремных вен наблюдается в 60% случаев. Более выражен симметричный экзорбитизм. Верхняя челюсть сильно недоразвита, что в сочетании с костным дефицитом нижнего края орбит усиливает окулярный проптоз. Нёбо узкое, высокое, у половины больных отмечаются латеральные утолщения слизистой оболочки. Несмотря на то что у исследуемых нами детей не были выявлены нарушения формирования зубов, по данным мировой научной литературы, встречаются нарушения окклюзии и скученность зубов на фоне гипоплазии верхней челюсти, что также является характерными признаками порока, но в отличие от синдрома Апера значительной задержки прорезывания зубов нет. Сращение шейных позвонков выявлено у 22% больных. Примерно у половины исследуемых детей встречаются нарушения органов слуха – кондуктивная тугоухость. У 13% имеется стеноз или атрезия наружного слухового канала. Часто наблюдаются значительные нарушения дыхания.

Типичные проявления синдрома Пфайффера – коронарный краниосиностоз, гипоплазия верхней челюсти, экзорбитизм и пороки развития конечностей. Для всех типов синдрома Пфайффера характерны деформации больших пальцев рук и ног в виде их укорочения, утолщения и клинодактилии, а также кожная синдактилия, чаще пальцев стоп и брахиодактилия кистей и стоп за счет укорочения средних фаланг. Все пациенты с синдромом Пфайффера имеют гипоплазию средней зоны лица. В литературе отмечается также сочетание со скученностью зубов и нарушениями прикуса.

Несмотря на сходство симптомов, каждый из этих синдромов имеет свои уникальные особенности, которые обусловлены различными генетическими мутациями. Ранняя диагностика и правильное ведение детей с врожденными синдромальными краниосиностозами может быть залогом улучшения качества их жизни. Полиморфность клинических проявлений требует участия неонатологов, педиатров, генетиков, неврологов, челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов и врачей другой специализации в процессе лечения пациентов и дальнейшего наблюдения за ними. У таких детей повышен риск диагностирования врожденных отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы, офтальмологических осложнений. Нередко краниосиностозы выявляются впервые в семье и, как правило, такие семьи нуждаются в дальнейшем наблюдении и генетическом тестировании последующих поколений. Развитие методов фетальной хирургии и генной инженерии, возможно, позволит в будущем добиваться значительных успехов в предотвращении и лечении синдромальных краниосиностозов.

Конфликт интересов:

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

Финансирование:

Финансирование данной работы не проводилось.

Литература

1. Kajdic N., Spazzapan P., Velnar T. Craniosynostosis – Recognition, clinical characteristics, and treatment // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2018. May 20. Vol. 18, No. 2. P. 110–116. DOI: 10.17305/bjbums.2017.2083.
2. Genetic bases of craniosynostoses: An update / T. Armand [et al.] // Neurochirurgie. 2019. Vol. 65, No. 5. P. 196–201. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.10.003.
3. Ясонов С.А. Синдромальные краниосиностозы: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации // Редкая патология в педиатрии. Педиатрия. 2012. Т. 91, № 5. С. 108–116.
4. Insights and future directions of potential genetic therapy for Apert syndrome: A systematic review / N.M. Al-Namnam [et al.] // Gene Therapy. 2021. Vol. 28. P. 620–633. DOI: 10.1038/s41434-021-00238-w.
5. Tan A.P., Mankad K. Apert syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) of associated intracranial anomalies // Child's Nervous System. 2018. Vol. 34, No. 2. P. 205–216. DOI: 10.1007/s00381-017-3670-0.
6. Partoune S., Masereel M.C. Cas clinique. Le syndrome d'Apert: acrocephalosyndactylie de type I [Apert syndrome or acrocephalosyndactilia type I] // Revue Medicale de Liege. 2021. Vol. 76, No. 10. P. 715–718. (French.) PMID: 34632738.
7. Les syndrome d'apert [Apert syndrome] / S. Benmiloud, S. Chaouki, S. Atmani, M. Hida // Pan African Medical Journal. 2013. Vol. 14. P. 66. (French). DOI: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178.
8. Freiman A., Tessler O., Barankin B. Apert syndrome // International Journal of Dermatology. 2006. Vol. 45, No. 11. P. 1341–1343. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02745.x.
9. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis / S.C. Azoury, S. Reddy, V. Shukla, C.X. Deng // International Journal of Biological Sciences. 2017. Nov. 2. Vol. 13, No. 12. P. 1479–1488. DOI: 10.7150/ijbs.22373.
10. Apert syndrome with fused thalami / K. Ludwig [et al.] // Fetal and Pediatric Pathology. 2012. Vol. 31, No. 6. P. 410–414. DOI: 10.3109/15513815.2012.659407.
11. Синдром Апера (Apert): современные возможности комплексного реконструктивного лечения С.А. Ясонов [и др.] // Детская больница. 2011. № 2. С. 51–54.
12. Современное представление об акроцефалосиндактилии у детей (по данным литературы) / Т.В. Шведовченко, А.А. Бардась, А.В. Минькин, А.А. Кольцов // Гений ортопедии. 2013. № 3. С. 90–97.
13. De Novo Heterozygous Mutation in FGFR2 Causing Type II Pfeiffer Syndrome / R. Mosalli [et al.] // Case Reports in Genetics. 2022. Vol. 28. P. 4791082. DOI: 10.1155/2022/4791082.
14. Wu X., Gu Y. Signaling Mechanisms Underlying Genetic Pathophysiology of Craniosynostosis // International Journal of Biological Sciences. 2019. Jan. 1. Vol. 15, No. 2. P. 298–311. DOI: 10.7150/ijbs.29183.
15. Molecular Mechanisms Involved in Craniosynostosis/C. Yapijkis [et al.] // In Vivo. 2023. Vol. 37, No. 1. P. 36–46. DOI: 10.21873/in vivo.13052.
16. Kutkowska-Kaźmierczak A., Gos M., Obersztyn E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling // Journal of Applied Genetics. 2018. Vol. 59, No. 2. P. 133–147. DOI: 10.1007/s13353-017-0423-4.
17. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis / S.C. Azoury, S. Reddy, V. Shukla, C.X. Deng // International Journal of Biological Sciences. 2017. Vol. 13, No. 12. P. 1479–1488. DOI: 10.7150/ijbs.22373.
18. Sawh-Martinez R., Steinbacher D.M. Syndromic Craniosynostosis // Clinics in Plastic Surgery. 2019. Vol. 46, No. 2. P. 141–155. DOI: 10.1016/j.cps.2018.11.009.
19. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis / S.C. Azoury, S. Reddy, V. Shukla, C.X. Deng // International Journal of Biological Sciences. 2017. Nov. 2. Vol. 13, No. 12. P. 1479–1488. DOI: 10.7150/ijbs.22373.
20. Pfeiffer syndrome / M.B. Kalathia, Y.N. Parikh, M.D. Dhami, P.T. Hapani // Journal of Pediatric Neurosciences. 2014. Vol. 9, No. 1. P. 85–86. DOI: 10.4103/1817-1745.131499.
21. Craniosynostosis and oculomotor disorders / F. Dalmas [et al.] // Neurochirurgie. 2020. Vol. 66, No. 2. P. 91–96. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.10.010.
22. Apert syndrome / S. Benmiloud, S. Chaouki, S. Atmani, M. Hida // Pan African Medical Journal. 2013. Vol. 14. P. 66. (French.) DOI: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178.
23. Wenger T.L., Hing A.V., Evans K.N. Apert Syndrome. 2019. May 30. In: M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon [et al.] editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 31145570.

Н.А. Дайхес^{1,2}, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, Х.М.А. Диаб^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, О.А. Пащинина¹, канд. мед. наук, А.Е. Михалевич¹, канд. мед. наук, Т.В. Фионова¹

ДЕРМОИДНЫЕ КИСТЫ В СТРУКТУРЕ ПОРАЖЕНИЙ ВИСОЧНОЙ КОСТИ: АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Ключевые слова: дермоидная киста, среднее ухо, методы диагностики, хирургический доступ
Keywords: dermoid cyst, middle ear, diagnostic methods, surgical access

Резюме. В статье представлен обзор патологического образования среднего уха в виде дермоидных кист (дермоидов). Цель исследования заключалась в изучении особенностей роста и развития дермоидных кист, распространенности патологии среди населения, методах диагностики заболевания и тактики хирургического лечения. Исследование проводилось путем анализа литературных данных электронных библиотек. Результаты проведенного исследования показали большую распространенность заболевания среди детского населения вследствие нарушения механизмов эмбриологического развития. Рецидивирующие гнойные отиты у ребенка, поражения по типу секреторного отита с дисфункцией слуховой трубы являются поводом для дополнительной диагностики заболевания среднего уха. МСКТ и МРТ считаются методами выбора в диагностике дермоидных кист. Рентгенологические особенности включают характерную интенсивность сигнала, отсутствие периферического отека и наличие четко очерченных краев кисты. На ранних этапах развития в полости дермоидов преобладают клетки плоского эпителия и кератина с минимальным содержанием секрета сальных и потовых желез, волосяных фолликул. В связи с этим их можно спутать с холестеатомой или эпидермоидной кистой. Также в случае роста дермоидной кисты по типу волосистого полипа инструментальная дифференциальная диагностика затруднительна вследствие выраженного отека и отсутствия четких краев образования, сложности визуализации ножки полипа, а рентгенологические признаки могут косвенно указывать на холестеатому или тератому. Патогистологическое исследование биоптата является предметом выбора для постановки окончательного диагноза. Локализация дермоида в пределах барабанной полости, его экстратимпанальное распространение в сосцевидный отросток, слуховую трубу, подвисочную ямку требуют определения дальнейшей тактики хирургического лечения. По данным литературы, при поражении сосцевидного отростка выполнялась мастоидэктомия и санация барабанной полости с помощью операционного микроскопа. При обнаружении ножки кисты в области глоточного устья евстахиевой трубы либо в подвисочной ямке предметом выбора была эндоскопическая визуализация хирургического поля с целью тотального иссечения образования и профилактики рецидивов.

Summary.

Summary. The article presents an overview of the pathological formation of the middle ear in the form of dermoid cysts (dermoids). The aim of the research was to study characteristics of the growth and development of dermoid cysts, the prevalence of pathology among the population, methods of diagnosis of the disease and tactics of surgical treatment. The study was conducted by analyzing the literary data of electronic libraries. The results of the study showed a high prevalence of the disease among children due to a violation of the mechanisms of embryological development. Recurrent purulent otitis media in children, lesions of the type of secretory otitis with dysfunction of the auditory tube are the reason for additional diagnosis of middle ear disease. MSCT and MRI are considered to be the diagnostic methods of choice for dermoid cysts. Radiological features include the characteristic signal intensity, the absence of peripheral edema and the presence of clearly defined cyst edges. At the early development stage the dermoid cavity is dominated by squamous epithelium and keratin cells with a minimum content of sebaceous and sweat glands, hair follicles. In this connection they can be confused with cholesteatoma or epidermoid cysts. In addition, instrumental differential diagnosis is difficult in the case of dermoid cyst growth by the type of hairy polyp due marked edema and lack of fuzzy contours of formations, poorly visualized areas of pedunculated polyp. Moreover, radiological signs may indirectly indicate a cholesteatoma or teratoma. Pathohistological examination of the biopsy is the choice for the final diagnosis. The localization of the dermoid within the tympanic cavity, its extratympanic spread into the mastoid process, the auditory tube, and the infratemporal fossa require the determination of further tactics of surgical treatment. As research sources indicate,

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

mastoidectomy and rehabilitation of the tympanic cavity were performed with the help of an operating microscope when the mastoid process was affected. When a pedunculated polyp was found in the pharyngeal opening of the eustachian tube or in the infratemporal fossa, the subject of choice was endoscopic visualization of the surgical field for the purpose of total excision of the formation and prevention of relapses.

Для цитирования: Дермоидные кисты в структуре поражений височной кости: анализ литературных данных / Н.А. Дайхес [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 2. С. 36–42.

For citation: Dermoid cysts in the structure of temporal bone lesions: an Analysis of literature data / N.A. Daikhes [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 36–42. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Дермоидная киста – это патологическое бигермимальное образование, локализующееся преимущественно в области головы и шеи. Поражение височной кости, в частности барабанной полости, встречается редко, вследствие чего отсутствует определенный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий.

Цель – анализ литературных данных для понимания особенностей роста и развития дермоидных кист, распространенности патологии среди детского и взрослого населения, методах диагностики заболевания и тактики хирургического лечения.

Обсуждение

Дермоидные кисты (дермоиды, ДК) – это редкие инклюзионные кисты, возникающие в результате неполной секвестрации эктодермальных элементов при закрытии нервной трубы на 3–5 нед эмбрионального развития. Развиваются из двух зародышевых листков – эктодермы и мезодермы. Они представляют собой полостные новообразования, стенки которых выстланы стратифицированным плоским эпителием, содержащие жировую ткань и придаточные структуры кожи, такие как волосы, сальные и потовые железы. Внутренний слой включает только кератин и ороговевшие клетки, которые сбрасываются в полость и заменяются клетками из более глубоких слоев. Дермоиды являются доброкачественными поражениями и медленно увеличиваются за счет накопления в полости кератина, слущенного эпителия и секрета сальных и потовых желез [1, 2].

ДК локализуются в любом месте человеческого тела, преимущественно в области головы и шеи – 33,9%. При этом 50% из них развиваются в паро-орбитальной области, 25% – в полости рта, 13% – в полости носа и около 12% – на шее, затылочной и лобной областях. Поражение височной кости при дермоидах встречается редко и обычно затрагивает среднее ухо, сосцевидный отросток, слуховую трубу и верхушку пирамиды височной кости. Внутричерепная локализация дермоидных кист также редка и составляет от 0,04% до 0,6% всех внутричерепных опухолей [3–5].

Данное патологическое образование наиболее распространено в педиатрической практике. Средний возраст постановки диагноза дермоидной кисты у детей равен 2–3 годам [4]. Частота возникновения дермоидных опухолей составляет примерно 3 на 10 000 детей, причем более 80% детских дермоидов приходится на голову и шею: периорбитальная область (40–65%), средняя линия шеи (20%) и носогубная складка (3–6%). Частота возникновения дермоидов височной кости сильно варьирует и составляет от 1 до 10% врожденных дермоидов. Некоторые исследования показали склонность к дермоидам головы и шеи у женщин, что составляет 6:1 по отношению к мужчинам, другие не смогли доказать различий в распространенности между полами [6].

Первые сообщения о дермоидных опухолях среднего уха и сосцевидного отростка были опубликованы Toynbee и Hinton в 1866 г. в журнале «Transactions of the Pathological Society of London». Toynbee описал дермоид сосцевидного отростка, обнаруженный при вскрытии, Hinton – дермоид среднего уха у мальчика 12 лет [7, 8]. Wagenhauser в 1888 г. описал пациента мужского пола, у которого наблюдались частые абсцессы сосцевидного отростка, прогрессировавшие до постаурикулярного кожного сосцевидного свища и смерти пациента. Scheibe в 1894 г. описал два клинических случая у мужчин в возрасте 24 лет и 41 года, у которых были дермоиды среднего уха, сопровождавшиеся рецидивирующей отореей [9]. В 1903 г. Johnston описал у 32-летней женщины дермоидную кисту, представляющую собой образование над сосцевидным отростком, но не распространяющуюся в ячейки.

В 1962 г. Howie опубликовал случай 29-летней женщины, у которой наблюдались левосторонняя потеря слуха, а также головокружение, сопровождающееся рвотой. При отоскопии было обнаружено небольшое образование, занимающее гипотимпанум. Было выполнено многоэтапное хирургическое удаление. В данном случае дермоид разрушил гипотимпанум, в результате чего луковица яремной вены пролабировалась в среднее ухо [10]. Самым взрослым пациентом с дермоидной опухолью сред-

него уха был 67-летний мужчина, описанный Steel в 1976 г. [11]. После нескольких лет рецидивирующего секреторного среднего отита этому пациенту было проведено хирургическое удаление дермоида с минимальными послеоперационными осложнениями. Minatogawa в 1993 г. сообщил о дермоидной опухоли среднего уха у девочки 6 лет с односторонней кондуктивной тугоухостью при отсутствии в анамнезе заболевания средним отитом или отореи [12].

В литературе опубликовано более 20 сообщений о дермоидах, происходящих из евстахиевой трубы, которые прогрессировали и вовлекали среднее ухо, сосцевидный отросток и носоглотку. В 2005 г. описан случай дермоида евстахиевой трубы, после удаления которого спустя 13 месяцев произошел рецидив в пределах среднего уха и сосцевидного отростка. Это единственный задокументированный случай рецидива дермоидной кисты. Впоследствии пациенту было проведено повторное иссечение с помощью тимпаномастоидно-подвисочного доступа [6, 13–18].

Филогенез слуховой и вестибулярной систем характеризуется постепенным усовершенствованием и увеличением ее анатомических структур. У простейших организмов орган слуха одновременно выполняет функцию равновесия и представлен слуховым пузырьком. У эмбриона человека орган слуха и равновесия также начинает развиваться на 3–4 нед эмбриогенеза из слухового пузырька – статоакустической плакоды, которая имеет эктодермальное происхождение и дает начало дифференцировке слуховым и вестибулярным рецепторам. Слуховые косточки и основа лабиринта формируются из мезодермы, барабанная перепонка – из трех зародышевых листков, а полость среднего уха из внутреннего листка – энтодермы.

Дермоидная киста возникает в результате аномального эмбриологического развития на третьей – пятой неделях беременности, когда поверхностная эктодерма не отделяется от нервной трубы. На 14–17 сутки эмбриогенеза начинается вторая фаза гаструляции, в ходе которой из эпiblasta, образованного в первую фазу гаструляции, выселяются материалы мезодермы, хордального отростка, кишечной энтодермы с дифференциацией трех зародышевых листков – эктодермы, энтодермы и мезодермы. На 16-е сутки в эктодерме образуется нервная пластинка, которая вначале превращается в нервный желоб, а затем обособляется и замыкается в нервную трубку. Закрытие нервной трубы происходит в краино-каудальном направлении через сложные закономерности эмбрионального слияния по средней линии. Вдоль линий слияния: соединение пяти глоточных дуг и лицевых отростков (лобных, верхнечелюстных, нижнечелюстных) – может произойти аномаль-

ное внедрение эктодермального слоя. Последующие эпителиальные контакты между эктодермой и мезодермальными клетками, происходящими из нервного гребня, приводят к образованию дермоидной кисты с аднексальными структурами [19, 20].

В 1937 г. ученые New и Erich классифицировали дермоидные кисты на три патологических типа: приобретенные дермальные кисты, врожденная тератома и врожденные дермоиды. Приобретенные дермальные кисты возникают в результате травматической имплантации части кожи в более глубокие слои при постнатальном образовании дермальной кисты [21]. Они напоминают эпидермальные кисты. Врожденные тератомы возникают из эмбрионального зародышевого эпителия всех трех типов и содержат элементы эпителия, кости и хряща и обычно развиваются в яичниках и семенниках. Врожденные дермоидные кисты с включениями образуются в результате нарушений эмбриологического слияния и содержат как дермальные, так и эпидермальные производные [22, 23].

Дермоидные кисты можно классифицировать в зависимости от их гистологического строения и содержимого полости на простые и сложные. Простая ДК содержит только компоненты кожи, такие как эпидермис и дермальные железы, в то время как сложная ДК содержит хрящи, кости, соединительную ткань и жир. В 1976 г. была предложена классификация дермоидов головы и шеи на четыре группы на основе включения участков слияния во время эмбриогенеза. 1-я группа – параорбитальные – появляются вдоль носоглазничной борозды между верхнечелюстным и нижнечелюстным отростками. 2-я группа – носовые – развиваются во время окостенения лобно-носовой пластиинки. Дермоиды в данном случае могут располагаться от подкожного слоя до хрящевой или костной частей перегородки носа, в пределах решетчатой или клиновидной пазухи и в передней черепной ямке. Внутричерепное распространение чаще всего проходит через слепое отверстие или решетчатую пластиинку к основанию лобной ямки с экстрадуральным расположением. Кисты 3-й группы обнаруживаются в субментальной области, на дне полости рта и в области слияния первой и второй жаберных дуг. Увеличиваясь, они могут нарушать акт глотания, речь и функцию дыхания. Кисты 4-й группы образуются в срединно-центральном и срединно-дорсальном сращениях в супрастернальной, щитовидной и субокципитальной областях, где их обычно путают с кистами щитовидно-глоссальных протоков или новообразованиями щитовидной железы, супрастернальными образованиями и увеличенными лимфатическими узлами. Спустя 10 лет, в 1985 г., была добавлена пятая группа ДК головы и шеи с поражением евстахиевой трубы [4, 22].

Дермоид в среднем ухе и евстахиевой трубе можно разделить на два подтипа в зависимости от внешнего вида и гистологического строения: дермоидная киста, которая представляет собой кистозное образование без ножки, выстланное многослойным плоским ороговевающим эпителием и содержащее кератин и волосы, и волосистый полип на ножке, оболочка которого представлена кожей и волосистыми фолликулами, а полость – жиром, хрящами и мышцами. В некоторых случаях была обнаружена ткань слюнной железы. Ножка полипов находится, как правило, в евстахиевой трубе, которая выстлана мерцательным эпителием [24].

Из-за медленного роста ДК обычно остается бессимптомной до тех пор, пока не станет достаточно большой, чтобы затронуть окружающие структуры. Рецидивирующая оторея и потеря слуха являются наиболее распространенными жалобами при развитии дермоида в среднем ухе. Результаты отоскопии могут показать перфорацию барабанной перепонки, слизисто-гнойное отделяемое и белые массы в наружном слуховом проходе или в среднем ухе [4].

МСКТ и МРТ считаются методами выбора в диагностике дермоидных кист. Рентгенологические особенности, связанные с дермоидными кистами, включают характерную интенсивность сигнала, отсутствие периферического отека и наличие четко очерченных краев кисты.

Компьютерная томография отображает дермоидные кисты как образования низкой плотности, что соответствует содержанию жира в их полости. Также могут быть обнаружены периферические участки кальцификации. После введения контрастного вещества, содержащего йод, стенка кисты может частично усиливаться. Тем не менее усиление встречается редко и при наличии обычно существует только в виде тонкого периферического ободка. В редких случаях дермоидные кисты могут появляться как гиперплотные образования. Считается, что повышенная плотность обусловлена сочетанием микроказикификации, продуктов крови и омыления.

При МРТ-сканировании дермоидные кисты имеют определенные характеристики сигнала. Они, как правило, проявляются как гиперинтенсивные поражения при Т1-взвешенной визуализации из-за содержания в них липидов и как гетерогенные поражения при Т2-взвешенной визуализации из-за их различного содержимого, включающего кости, хрящи и участки кальцификации. Следовательно, на интенсивность сигнала на МРТ-изображениях влияет разнообразие содержимого, присутствующего в дермоидных кистах [18, 25, 26].

Два подтипа дермоида могут иметь разные визуализирующие признаки, особенно при МРТ. Дермоидная киста среднего уха может иметь сходные

визуализационные признаки с холестеатомой. Волосистые полипы в среднем ухе и евстахиевой трубе, как правило, характеризуются воспалительным процессом в барабанной полости и сосцевидном отростке, увеличением костной части евстахиевой трубы. При МРТ-сканировании данный тип дермоида обычно проявляется как полипоподобное образование на ножке с плотностью жира или сигналом, который может быть подтвержден методом подавления жира. В среднем ухе и евстахиевой трубе ножку нелегко идентифицировать, а поверхность полипа увеличивается на МРТ-изображении из-за воспаления [24].

Дифференциальный диагноз дермоидных поражений среднего уха включает холестеатому, эпидермальные кисты, тератому, фибросаркому, менингоэнцефалоцеле, бранхиогенные кисты, липобластому, гамартому, гемангиому, холестериновую гранулому [25–36].

Холестеатомы – это неопухолевые кистозные образования, развивающиеся за счет накопления десквамиированного кератина и клеток плоского эпителия, которые окружены фиброзной матрицей, вызывающей воспалительную реакцию и костную деструкцию за счет ее ферментативной активности. Возникают холестеатомы в пневматизированных частях височной кости, включая среднее ухо и сосцевидный отросток. Бывают врожденные и приобретенные [37, 38]. Отличительной особенностью дермоидных кист от холестеатом является наличие в холестеатомах клеток исключительно эпидермального происхождения без придаточных структур кожи [39].

Дермоидные и эпидермоидные кисты – это эпидермальные кисты, выстланные плоскоклеточным эпителием. Поверхностный слой содержит только слои мертвых клеток и «кератина», который сбрасывается в полость, заменяемый клетками из более глубоких слоев. Со временем в полости накапливается несколько листов кератина в концентрическом пластинчатом расположении. Дермоиды за счет наличия в их стенке аднексальных структур выделяют также пот и жир в полость кисты. Секреты эпидермальных желез и продукты их распада образуют маслянистую смесь, заполняющую ее полость. Непрерывная активная секреция жидкости увеличивает внутрикистозное давление, что может привести к ее разрыву. Напротив, в эпидермоидной кисте нет секреции из-за отсутствия дермальных придатков, что объясняет низкую частоту разрыва эпидермоидных кист. Изначально дермоиды могут иметь вид эпидермоидных кист, так как большая часть содержимого представлена десквамиированным эпителием и кератином. Со временем железы выделяют больше секрета, что приводит к появлению класси-

ческого вида дермоидной кисты. Отличие дермоидных кист от эпидермоидных кист в следующем: дермоидная киста, или дермоид, представляет собой аномалию развития, когда зародышевые клетки, из которых должны развиваться ткани лица, не перемещаются и остаются между головным и спинным мозгом; эпидермоидная киста, и как ее еще называют эпидермоид, формируется в головном мозге из клеток зародыша, из которых потом развиваются ткани кожи, волос, ногтей [2].

В эпидермоидных образованиях листы кератина допускают свободную диффузию воды только вдоль плоскости листа, тем самым создавая характерный гиперинтенсивный сигнал в DWI режиме на МРТ. Секрет сальных и потовых желез в ДК нарушает направленную ориентацию кератина, что приводит к потере гиперинтенсивного сигнала DWI. Типичные эпидермоидные кисты гипогенны на КТ, гипointенсируют на T1WI и гиперинтенсивны на T2WI [40–42].

Тератома – это новообразование, состоящее из различных типов тканей, полученных из трех зародышевых слоев – эндодермы, мезодермы и эктодермы, что отличает ее от бигерминальных дермоидов. Микроскопически опухоли покрыты кожей, которая стратифицирована плоскоклеточным эпителием и реснитчатым столбчатым эпителием. Они также содержат кожные придатки: сальные железы, потовые железы и ткань волоссяного фолликула, а также хорошо дифференцированные фиброадипозные ткани, хрящевые, костные, мышечные, нервные и слюнные железы и другие микро- и макроскопически узнаваемые органоидные структуры [39, 43].

Методом лечения дермоидных кист среднего уха и прилежащих анатомо-топографических структур является хирургическое иссечение. Низкая распространенность заболевания не позволяет полностью понять тактику хирургического лечения в зависимости от локализации и объема поражения. Полная резекция кисты с ее содержимым и стенкой является предпочтительным методом, однако это не всегда выполнимо из-за адгезии капсулы кисты к жизненно важным сосудисто-нервным структурам. Послеоперационные осложнения включают паралич черепно-мозговых нервов, химический менингит и ишемию головного мозга. Лучевая и химиотерапия не рекомендуются, а злокачественная трансформация в плоскоклеточные карциномы сообщалась крайне редко [3].

В 1984 г. M. Fried и D. Vernick описали случай дермоидной кисты у 2-летнего пациента. С 6 мес ребенок страдал рецидивирующими гнойным средним отитом с более частыми эпизодами отореи в левом ухе. Консервативное лечение не оказывало положительного терапевтического эффекта, в связи с чем ребенку установили тимпаностомические трубки с двух сторон. Сопутствующей соматиче-

ской патологии выявлено не было. По результатам тональной пороговой аудиометрии определили кондуктивную тугоухость с двух сторон, более выраженную слева. Данные КТ височных костей выявили затенение левой барабанной полости и клеток сосцевидного отростка с деструкцией кости, а также образование мягкотканной плотности в области евстахиевой трубы. В связи с сохранением гноетечения в левом ухе в течение последующих двух месяцев и результатами дополнительных методов обследования было принято решение о диагностической тимпанотомии правого и левого уха под ЭТН. Правое ухо было интактным, в левом ухе определялись плотные массы, гистологически соответствующие холестеатому. Была выполнена мастоидотомия, в результате которой в барабанной полости обнаружены плотные белые массы, распространяющиеся в аттик и слуховую трубу. Наковальня была частично разрушена, лицевой нерв и горизонтальный полукуружный канал интактны. Опухолевая масса была полностью удалена, патогистологическое исследование описало препарат как дермоидную кисту. Спустя три месяца рецидива не обнаружено.

В 1999 г. C. Gourin и R. Sofferan описали дермоид левой барабанной полости с распространением в слуховую трубу и подвисочную ямку у мальчика 1,5 лет. С рождения ребенок страдал хроническим левосторонним гнойным средним отитом с частыми обострениями. В анамнезе удаление бранхиогенной кисты шеи слева размером 6 x 1 см в возрасте 13 мес. По результатам диагностической тимпанотомии предположили врожденную холестеатому. Через месяц пациенту было выполнено оперативное лечение. Данные КТ височных костей показали затенение левой барабанной полости и ячеек сосцевидного отростка, расширение костной части слуховой трубы за счет образования с высокой плотностью жира. В процессе хирургического вмешательства холестеатомы выявлено не было, обнаружили мягкотканые массы, заполнявшие барабанную полость и евстахиеву трубу вплоть до подвисочной ямки с деструкцией костной стенки канала внутренней сонной артерии. Новообразование было полностью удалено, гистологическое исследование подтвердило диагноз дермоидной кисты с наличием плоского эпителия, волоссяных фолликулов, сальных желез, жировой и лимфоидной ткани, а также мелких слюнных желез [44].

Литературные данные сообщают о применении микроскопического способа визуализации хирургического поля в сочетании с использованием эндоскопической техники для полного удаления кисты при ее распространении в слуховую трубу и подвисочную ямку. Chen и соавт. описали четыре случая дермоидной кисты среднего уха у пациентов в возрасте

от 11 мес до 16 лет. Всех больных объединяла схожая клиническая картина: длительное одностороннее гноетечение, не прекращающееся на фоне консервативной терапии. Предварительным диагнозом была врожденная холестеатома. Для хирургического лечения использовался комбинированный подход с использованием микроскопической и эндоскопической техники. Трем пациентам была проведена мастоидэктомия canal wall-down под микроскопом, в результате которой обнаруживалось полиповидное образование, покрытое кожей, заполняющее барабанную полость с частичным разрушением молоточка и наковальни. Образование распространялось в область слуховой трубы, где в области глоточного устья при помощи эндоскопа идентифицировалась ножка опухоли. После иссечения ножки дермоид удалялся через среднее ухо или ротовую полость.

В четвертом случае дермоид распространялся в парапарингеальное пространство и подвисочную ямку. Аналогичным образом была выполнена мастоидэктомия canal wall-down, обнаружены грануляции, выступающие в наружный слуховой проход. После удаления грануляций определялись белые казеозные массы (предположительно холестеатома), заполнявшие всю полость среднего уха и костную часть евстахиевой трубы. Цепь слуховых косточек была частично разрушена. Молоточек и наковальня были удалены, стремя интактно, барабанная часть лицевого нерва полностью обнажена. Отмечено, что образование распространялось в парапарингеальное пространство. Обнажив костную часть евстахиевой трубы, определили деструкцию ее стенок, а также вертикального сегмента канала сонной артерии, оголены лицевой нерв и околоушная слюнная железа.

Ревизия окологлоточного пространства осуществлялась при помощи 0- и 30-градусной оптики. Капсула образования прилегала к оболочке сонной артерии с медиальной стороны и фасции медиальной крыловидной мышцы с латеральной стороны. В области нижнего края шиловидного отростка была обнаружена ножка полипа, покрытая кожей и волосами. Было произведено иссечение новообразования с сохранением жизненно важных анатомических структур. Результаты патогистологического исследования интраоперационного материала соответствовали дермоидной кисте [24].

Выводы. Приведенные клинические примеры характеризуют дермоидную кисту среднего уха как образование, поражающее пациентов детского возраста с проявлениями рецидивирующего гноиного среднего отита. Неспецифическая клиническая картина затрудняет первичную диагностику на ранних этапах заболевания. Дополнительная инструментальная диагностика в виде КТ и МРТ, а также

диагностическая тимпанотомия могут ложно указывать на холестеатому. Тактика хирургического лечения дермоидных кист среднего уха и также не определена вследствие несовершенной диагностики и оценивается по небольшому количеству описанных клинических случаев в литературе. ■

Источник финансирования.

Работа выполнена и опубликована за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Intracranial Dermoid Cyst Ruptured into the Membranous Labyrinth Causing Sudden Sensorineural Hearing Loss: CT and MR Imaging Findings / Y.C. Koh [et al.] // American Journal of Neuroradiology. 2012. Vol. 33, No. 5. P. E69–E71.
2. Evolution of epidermoid cyst into dermoid cyst: Embryological explanation and radiological-pathological correlation / P. Balasundaram [et al.] // The Neuroradiology Journal. 2019. Vol. 32, No. 2. P. 92–97.
3. Kuran G., Yazici D. Endoscopic Transnasal Transpterygoid Excision of an Infratemporal Dermoid Cyst // Journal of Craniofacial Surgery. 2017. Vol. 28, No. 4. P. 951–954.
4. Mastoid Abscess in a Child With Eustachian Tube Dermoid Cyst / N.A.M. Zulkefli [et al.] // Cureus. 2021. Vol. 13, No. 5. P. e15326.
5. Endoscopic transnasal resection of Eustachian-tube dermoid in a new-born infant / D. Lepera [et al.] // Auris Nasus Larynx. 2015. Vol. 42. P. 235–240.
6. Dermoid tumor of the middle ear: A case report and review of the literature / B.R. Campbell [et al.] // Otolaryngology Case Reports. 2017. Vol. 4. P. 18–20.
7. Toynbee J. // Pathological Society of London. 1866. Vol. 17. P. 274.
8. Hinton J. // Pathological Society of London. 1866. Vol. 17. P. 275.
9. Scheibe A.Z. Z Falle von behaarter Granulationsgeschwulst im Mittelohr // Z fur Ohrenheilkd. 1894. Vol. 25. P. 108–112.
10. Howie T.O. A case of dermoid or developmental cyst of the middle-ear cavity // Journal of Laryngology & Otology. 1962. Vol. 76. P. 62–66.
11. Steel A. Secretory otitis media due to a hair-bearing dermoid of the mastoid cavity // Journal of Laryngology & Otology. 1976. Vol. 90. P. 979–989.
12. Dermoid cyst in the middle ear / T. Minatogawa [et al.] // Journal of Laryngology & Otology. 1993. Vol. 107. P. 335–338.
13. Fried M.P., Vernick D.M. Dermoid cyst of the middle ear and mastoid // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 1984. Vol. 92, No. 5. P. 594–596.
14. Arcand P., Abela A. Dermoid cyst of the eustachian tube // Journal of Otolaryngology. 1985. Vol. 14. P. 187–191.
15. Piroddi E. Dysontogenetic dermoid of the eustachian tube // Journal of Laryngology & Otology. 1965. Vol. 79. P. 546–553.

16. Nicklaus P.J., Forte V., Thorner P.S. Hairy polyp of the eustachian tube // Journal of Otolaryngology. 1991. Vol. 20. P. 254–257.
17. Vrabec J.T., Schwaber M.K. Dermoid tumor of the middle ear: case report and literature review // American Journal of Otology. 1992. Vol. 13. P. 580–581.
18. Dermoids of the eustachian tube: CT and MR findings with histologic correlation / S.S. Kollias [et al.] // American Journal of Neuroradiology. 1995. Vol. 16. P. 663–668.
19. Гистология, цитология и эмбриология человека : учебник. Ч. 1: Цитология, эмбриология и общая гистология / О.Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2014. 439 с.
20. Craniofacial Dermoid Cysts: Histological Analysis and Inter-site Comparison / D. Reissis [et al.] // Yale Journal of Biology and Medicine. 2014. Vol. 87, No. 3. P. 349–357.
21. New G.B., Erich J.B. Dermoid cysts of the head and neck // Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1937. Vol. 65. P. 48–55.
22. Pediatric dermoid cysts of the head and neck / S.G. Pryor [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2005. Vol. 132, No. 6. P. 938–942.
23. Dermoid cysts: Epidemiology and diagnostic approach based on clinical experiences / J.S. Choi [et al.] // Archives of Plastic Surgery. 2018. Vol. 45, No. 6. P. 512–516.
24. Chen S., Huang Y., Li Y. A case series of dermoids in the middle ear // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2021. Vol. 140. P. 110472.
25. An Intracranial Extradural Dermoid Cyst Presenting with Two Dermal Sinuses and an Abscess in a Child / A. Albastaki [et al.] // Case Reports in Neurological Medicine. 2021. Jul 26. P. 9917673.
26. Conventional and advanced MR imaging findings in a cohort of pathology-proven dermoid cysts of the pediatric scalp and skull / B.L. Serrallach [et al.] // American Journal of Neuroradiology. 2022. Vol. 35, No. 4. P. 497–503.
27. Unusual presentation of congenital infantile fibrosarcoma in seven infants with molecular-genetic analysis / C. Steelman [et al.] // Fetal and Pediatric Pathology. 2011. Vol. 30. P. 329–337.
28. Transpterygoid stent placement for management of a recurrent infratemporal fossa epidermoid cyst: a technical note / T. Ibrahim [et al.] // Journal of Neurological Surgery Reports. 2013. Vol. 74. P. 123–128.
29. Infratemporal fossa glial choristoma (heterotopia): a rare presentation / L. Aghaghazvini [et al.] // Journal of the Belgian Society of Radiology. 2016. Vol. 100. P. 56.
30. A rare case of congenital rhabdomyosarcoma with review of the literature / G.B. Singh [et al.] // Case Reports in Otolaryngology. 2013. Vol. 2013. Vol. 1–3.
31. Congenital cavernous sinus cystic teratoma / K.W. Shim [et al.] // Yonsei Medical Journal. 2007. Vol. 48. P. 704–710.
32. Congenital infiltrating lipomatosis / M. Fraga [et al.] // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2009. Vol. 62. P. e561–e564.
33. Lustig L.R., Cheung S.W., Jackler R.K. Subcochlear petrous cholesterol granuloma involving the infratemporal fossa // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 1998. Vol. 119. P. 685–689.
34. Tumors of the infratemporal fossa / R. Tiwari [et al.] // Skull Base Surgery. 2000. Vol. 10. P. 1–9.
35. Abdel-Aziz M. Congenital cholesteatoma of the infratemporal fossa with congenital aural atresia and mastoiditis: a case report // BMC Ear, Nose and Throat Disorders. 2012. Vol. 12. P. 6.
36. Sarin Y.K. An unusual congenital nasopharyngeal teratoma // Pediatric Surgery International. 1999. Vol. 15. P. 56–57.
37. Castle J.T. Cholesteatoma Pearls: Practical Points and Update // Head and Neck Pathology. 2018. Vol. 12, No. 3. P. 419–429.
38. Брошенная холестеатома сосцевидного отростка височной кости: случаи диагностики и хирургического лечения / В.Н. Зеленкова [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2022. Т. 87, № 4. С. 95–101.
39. Брошенная дермоидная киста среднего уха с прорастанием в наружный слуховой проход у ребенка 1 года 10 месяцев / М.М. Полунин [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2022. Т. 87, № 2. С. 67–69.
40. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in intracranial cystic lesions / A. Yikilmaz [et al.] // American Journal of Neuroradiology. 2009. Vol. 21, No. 6. P. 781–790.
41. Diffusion tensor and tensor metrics imaging in intracranial epidermoid cysts / K. Santhosh [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. 2009. Vol. 29, No. 4. P. 967–970.
42. Diffusion tensor mode in imaging of intracranial epidermoid cysts:onestepaheadoffractionalanisotropy/M.Jolapara[et al.] // Neuroradiology. 2009. Vol. 51, No. 2. P. 123–129.
43. Middle Ear Teratoma: Clinical and Imaging Features / J. Liu [et al.] // Current Medical Imaging. 2023. Vol. 19, No. 11. P. 1315–1323.
44. Gourin C.G., Sofferan R.A. Dermoid of the eustachian tube // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 1999. Vol. 125, No. 5. P. 772–775.

П.А. Романов¹, д-р мед. наук, П.Л. Соколов¹, д-р мед. наук, Н.А. Шолохова^{2, 3}, д-р мед. наук,
А.И. Крапивкин^{1, 4}

УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЕМА ГИППОКАМПА В КАРТИНЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ПРИРОДЫ И ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗОМ

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гиппокамп, МРТ, судороги

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, hippocampus, MRI, seizures

Резюме. Гипоксически-ишемическое поражение является одним из основных приобретенных неонатальных повреждений головного мозга с риском развития серьезных неврологических последствий и летального исхода. У младенцев с тяжелой гипоксией-ишемией уровень смертности в неонатальном периоде составляет от 25 до 50%. Упоминание гипоксически-ишемического поражения именно гиппокампов в доступной литературе встречается редко, и вопрос детально не исследовался. Механизмы поражения ткани гиппокампа неспецифичны и характерны для формирования гипоксически-ишемических изменений в любом другом отделе мозга. Целью работы было описание уменьшения объема гиппокампа как нейровизуализационного феномена при различной степени выраженности гипоксически-ишемических поражениях мозга. Исследованную группу составили 164 ребенка с гипоксически-ишемическими изменениями на МРТ, 84 пациента мужского пола и 80 – женского. В возрасте от 0 до 10 дней – 97 пациентов, в возрасте от 10 дней до 3 мес – 67 детей. С целью проведения анализа фиксировалось состояние ребенка при рождении, состояние сознания, наличие судорог, а также наличие у матери соматической либо акушерско-гинекологической патологии и особенности протекания родов. МР-исследования проводились в стандартных режимах. По выраженности и характеру гипоксически-ишемических изменений в мозге исследованная группа была распределена на четыре подгруппы.

Данные проведенного исследования показали, что уменьшение объемов гиппокампа отмечены в четверти случаев наличия гипоксически-ишемических изменений в мозге любой выраженности. Наибольший риск его выявления имеется при наибольшей выраженности гипоксически-ишемических изменений и при расширении ликвороодержащих пространств – независимо от тяжести гипоксически-ишемических изменений. Выявлена достоверная связь поражения гиппокампа с наличием неонатальных судорог. Данный нейровизуализационный феномен является в большей степени вторичным по отношению к расширению ликвороодержащих пространств и отчасти отображает тяжесть гипоксически-ишемических изменений в мозге. Гипоксически-ишемические поражения гиппокампа могут определять прогноз эпилептогенеза при дальнейшем развитии ребенка.

Summary. Hypoxic-ischemic injury is one of the main acquired neonatal brain injuries with a risk of developing serious neurological consequences and death. Infants with severe hypoxia-ischemia have a neonatal mortality rate of 25 to 50%. Mention of hypoxic-ischemic damage to the hippocampus is rare in the available literature and the issue has not been studied in detail. The mechanisms of damage to hippocampal tissue are nonspecific and are characteristic of the formation of hypoxic-ischemic changes in any other part of the brain. The purpose of the work was to describe a decrease in the volume of the hippocampus as a neuroimaging phenomenon with varying degrees of severity of hypoxic-ischemic brain lesions. The study group consisted of 164 children with hypoxic-ischemic changes on MRI, 84 male patients and 80 female patients. There were 97 patients aged from 0 to 10 days, 67 children aged from 10 days to 3 months. MR studies were carried out in standard modes. For the purpose of analysis, four groups were identified according to the severity of hypoxic-ischemic changes. The group of children with intraventricular hemorrhages against the background of mild hypoxic-ischemic changes stood out. The condition of the child at birth, as well as maternal history data, were recorded.

¹ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, г. Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Our data showed that a decrease in the volume of the hippocampus was noted in a quarter of cases of hypoxic-ischemic changes in the brain of any severity. The greatest risk of its detection occurs with the greatest severity of hypoxic-ischemic changes and with the expansion of liquor-containing spaces - regardless of the severity of hypoxic-ischemic changes. A significant connection between hippocampal lesions and the presence of neonatal seizures was revealed. This neuroimaging phenomenon is largely secondary to the expansion of liquor-containing spaces and partly reflects the severity of hypoxic-ischemic changes in the brain. Hypoxic-ischemic lesions of the hippocampus can determine the prognosis of epileptogenesis in the further development of the child.

Для цитирования: Уменьшение объема гиппокампа в картине гипоксически-ишемического поражения головного мозга: неоднозначность природы и возможная связь с эпилептогенезом / П.А. Романов, П.Л. Соколов, Н.А. Шолохова, А.И. Крапивкин // Практика педиатра. 2025. № 2. С. 43–51.

For citation: Reduction of hippocampal volume in the picture of hypoxic-ischemic brain damage: ambiguity of nature and possible connection with epileptogenesis / P.A. Romanov, P.L. Sokolov, N.A. Sholokhova, A.I. Krapivkin // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 43–51. (in Russ.)

Гипоксически-ишемическое поражение является одним из основных приобретенных неонатальных повреждений головного мозга с риском развития серьезных неврологических последствий и летального исхода [1].

Так, у младенцев с тяжелой гипоксией-ишемией уровень смертности в неонатальном периоде составляет от 25 до 50% [2].

Упоминание гипоксически-ишемического поражения именно гиппокампов в доступной литературе встречается не так часто [3].

Механизмы поражения ткани гиппокампа неспецифичны и характерны для формирования гипоксически-ишемических изменений в любом другом отделе мозга: экспрессия провоспалительных агентов (в том числе TLR4 и его нижестоящих сигнальных молекул, гибель нейронов, активация микроглии и астроцитов и увеличение экспрессии подтипа рецептора глутамата, N-метил d-аспартата 2A (NR2A)) [4].

При этом поражения гиппокампа рассматриваются в качестве специфичных для доношенных новорожденных [2, 5], а также как показатель тяжести перенесенной гипоксии – ишемии, поскольку часто сочетаются с поражениями базальных ганглиев и таламуса, червя мозжечка, ядер ствола, кортикоспинального тракта, перироландической области коры больших полушарий [6, 7].

При этом необходимо учитывать, что состояние гиппокампа, как морфологическое, так и функциональное, тесно связано с понятием мезиально-го темпорального склероза, поскольку гиппокамп рассматривается как неотъемлемая структурная составляющая мезио-темпоральной области.

На сегодня имеется две превалирующих точки зрения на природу мезиального темпорального склероза: согласно первой данное нарушение структуры мозга имеет первичную по отношению к эпилептическому процессу природу и связано с различ-

ными патологическими состояниями, в том числе гипоксически-ишемическим поражением мозга новорожденного [8], согласно второй – является следствием течения тяжелого эпилептического процесса с вторичными метаболическими расстройствами.

Тем самым проблематика гиппокампальных поражений имеет особую актуальность с точки зрения возможного участия их в последующем эпилептогенезе.

Цель – описать поражение гиппокампа как нейровизуализационный феномен при различной степени выраженности гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Задачи:

- определить частоту встречаемости поражений гиппокампа при наличии на МРТ гипоксически-ишемических изменений;
- определить зависимость поражений гиппокампа от выраженности гипоксически-ишемических поражений в мозге;
- определить взаимосвязь развития изменений в гиппокампе и наличием неонатальных судорог.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 164 ребенка с гипоксически-ишемическими изменениями на МРТ, 84 пациента мужского пола и 80 – женского. В возрасте от 0 до 10 дней – 97 пациентов, в возрасте от 10 дней до 3 мес – 67 детей. Анамнез и клинический статус исследованы у 64 детей. По признаку доношенности пациенты распределялись следующим образом: доношенных – 63, недоношенных – 14, переношенных – 5.

Фиксировались изменения в клиническом статусе при рождении, особенности протекания родов и материнский анамнез. Во избежание упомянутой ранее ненужной фрагментации данных и с целью выработки применимых в практике факторов риска осложненность анамнеза матери определялась

Таблица 1. Общая характеристика исследованной группы пациентов с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга

Всего	164	
Пол	м	84
	ж	80
Возраст	от 0 до 10 дней	97
	от 10 до 90 дней	67
Доношенность	да	63
	нет	14
Переношенность		5

укрупненно, по типу отягощающей патологии: соматической инфекционной, соматической неинфекционной, а также осложненность акушерско-гинекологического анамнеза. Кроме того, учитывались такие факторы, как:

- состояние при рождении (удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое);
- доношенность, уровень (недоношенность, доношенность, переношенность);
- факторы, способствующие механической травматизации плода в родах (эпизиотомия, ручные пособия, родоразрешение посредством Кесарева сечения (как экстренное, так и плановое);
- длительный безводный промежуток (более 12 часов);
- угроза прерывания беременности (ранняя, поздняя, в течение всей беременности);
- токсикоз (первой половины, второй половины, в течение всей беременности);
- угнетение (наличие в раннем послеродовом периоде);
- судороги (наличие в течение первых десяти дней жизни).

МР-исследования проводились на двух МР-томографах с напряженностями 1,5 Т (Toshiba Excel Art Vantage) и 3 Т (Toshiba Titan). Протоколы сканирования на этих аппаратах максимально схожи по набору и параметрам импульсных последовательностей.

Использовались следующие импульсные последовательности:

- T2-ВИ в 3 проекциях (FSE, TR = 5000 мс, TE = 95 мс, толщина среза 3–4 мм, пространственное разрешение 0,8 x 0,8 мм),
- T1-ВИ (SE на 1,5 Тл, TR = 500 мс, TE = 12 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 0,8 x 0,8 мм; FSE на 3 Тл, TR = 2600 мс, TE = 40 мс,

TI = 1050 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 0,8 x 0,8 мм);

- DWI(SE-EPI, TR = 4500 мс, TE = 90 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 1,8 x 1,8 мм) для выявления острой ишемии;
- T2* (FE, TR = 900 мс, TE = 20 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 1,8 x 1,8 мм) для выявления гемосидерина.

В силу возраста пациентов МР-исследования проводились под медикаментозной седацией.

Планирование срезов осуществлялось следующим образом:

1. Аксиальная проекция – по орбитомеатальной линии (рис.1).
2. Сагittalная проекция – вдоль третьего желудочка через водопровод мозга (рис. 2).
3. Коронарная проекция – по слуховым нервам (рис. 3).

При оценке МРТ учитывались следующие визуализационные феномены:

1. Изменение МРТ-сигнала от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» (здесь и далее – перивентрикулярное белое вещество лобных, теменных и затылочных областей в пограничной зоне передней/средней мозговых артерий или средней/задней мозговых артерий).
2. Изменения МРТ-сигнала от задней ножки внутренней капсулы.
3. Изменение МРТ-сигнала от структур, входящих в бассейны «внутреннего водораздела» (здесь и далее – глубинное белое вещество полушарий между лентикулостриарными артериями и глубокими проникающими ветвями средней мозговой артерии или в пограничной зоне глубоких ветвей средней и передней мозговых артерий (в качестве анатомических ориентиров – островковые области, семiovальные центры и лучистый венец)).
4. Изменение МРТ-сигнала от передней ножки внутренней капсулы.
5. Изменение МРТ-сигнала от базальных ганглиев и зрительного бугра (таламуса).
6. Диффузное поражение мозговой ткани с проявлениями раннего глиоза и (или) формирующихся кист.
7. МРТ-признаки внутрижелудочковых и паренхиматозных геморрагий.

Результаты первичного анализа материалов исследования по этим критериям позволили разделить их на пять групп:

1. Группа 1А – с изменениями МРТ-сигнала от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы без признаков внутрижелудочкового кровоизлияния.

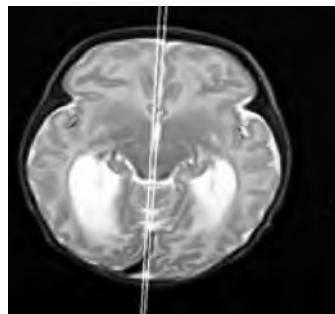
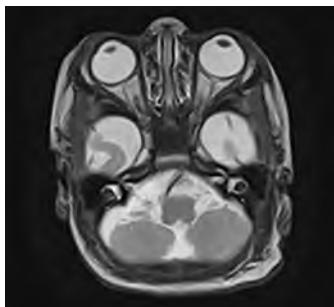


Рис. 1. Пример позиционирования срезов по орбитомеатальной линии в сагиттальной плоскости для получения изображения в аксиальной проекции при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга на примере Т2 ВИ пациенту восьми месяцев жизни

Рис. 2. Пример позиционирования срезов вдоль третьего желудочка через водопровод мозга в аксиальной плоскости для получения изображения в сагиттальной проекции при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга на примере Т2 ВИ пациенту восьми месяцев жизни

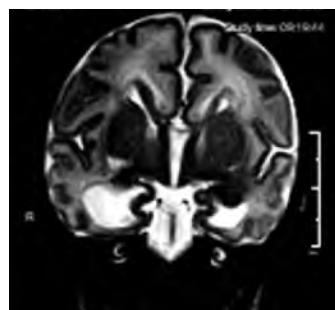
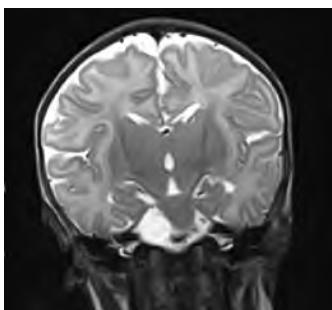
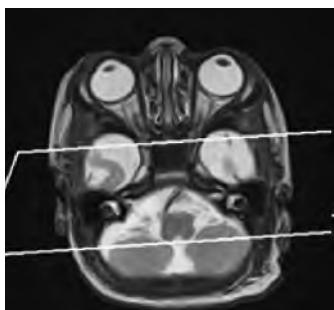


Рис. 3. Пример позиционирования срезов по слуховым нервам аксиальной плоскости для получения изображения в коронарной проекции при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга на примере Т2 ВИ пациенту восьми месяцев жизни

Рис. 4. Уменьшение объемов гиппокампов при заместительном расширении желудочковой системы головного мозга

Рис. 5. Уменьшение объемов гиппокампов с нерасширенной желудочковой системой

5. Группа 4 – с диффузным поражением мозговой ткани с проявлениями раннего глиоза и (или) формирующихся кист.

Для определения связи уменьшения объема гиппокампа с расширением ликворосодержащих пространств (РЛП) весь массив случаев был нами разделен на два по данному признаку – с наличием ликворосодержащих пространств (РЛП+) и (РЛП-).

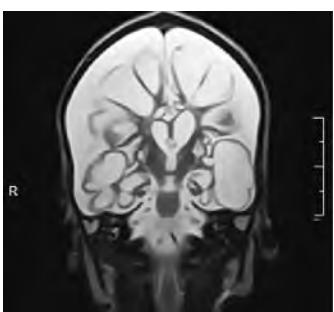


Рис. 6. Уменьшение объемов гиппокампов на фоне тотальной кистозной трансформации вещества головного мозга

2. Группа 1Б – с изменениями МРТ-сигнала от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы с признаками внутрижелудочкового кровоизлияния.
3. Группа 2 – с изменениями МРТ-сигнала от структур, входящих в бассейны «наружного» и «внутреннего» водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы.
4. Группа 3 – с изменениями МРТ-сигнала от структур, входящих в бассейны «наружного» и «внутреннего» водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы, а также базальных ганглиев и зрительного бугра.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в виде $M \pm S$. На всех графиках для количественных шкал среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриварьильный размах представлен прямоугольником, минимальные и максимальные уровни обозначены вертикальными отрезками.

Сопоставления двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического метода Манна – Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела –

Уоллеса. Статистическая значимость различий групп для бинарных и номинальных переменных осуществлялась при помощи теста Хи-квадрат Пирсона.

Для моделирования дихотомических исследуемых показателей использовались деревья классификации – инструмент, позволяющий предсказывать вероятности исследуемых событий под влиянием от соответствующих значений независимых факторов, а также сегментировать респондентов на рисковые классы. Данный метод полезен, так как предоставляет последовательно анализировать эффект влияния отдельных показателей, а также предоставляет возможность выполнять одномерное ветвление для исследования вклада отдельных переменных и работать с факторами разных типов. Для оценки качества смоделированных деревьев использовался ROC-анализ.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения в структурах гиппокампа были зарегистрированы в 25 случаях из 164 – 15,24%.

Максимум распределения приходился на группу 4, минимум – на группу 1А. При этом в группе 1Б случаев с изменениями в структурах гиппокампа было намного больше (пять против одного).

Феномен уменьшения объема гиппокампа в большей степени был представлен в группах 3 и 4 по степени выраженности изменений, то есть был характерен для детей, перенесших тяжелую гипоксию-ишемию (табл. 2). Вызывает интерес тот факт, что с такой же частотой он выявлялся и в группе 1Б – у детей с легко выраженнымми признаками гипоксии-ишемии, на фоне которых было зафиксировано вну-

трижелудочковое кровоизлияние (наиболее отчетливо это представлено на рис. 7).

При этом наиболее достоверными были различия по данному признаку между группами 1А и 1Б, 1А и 3, 2 и 4 (табл. 3) при достоверности различий в множественных попарных сравнениях между всеми группами.

Также с высокой достоверностью данный феномен в большей степени был характерен для детей, родившихся в тяжелом состоянии (табл. 4, рис. 8).

С высокой достоверностью ($p = 0,0035$) уменьшение объема гиппокампа встречалось более чем в четыре раза чаще в группе РЛП+, что может указывать на патогенетическую связь между этими феноменами и вторичную природу изменений в гиппокампе.

В таблице 6 представлен ТОП-21 список оценок рисков влияющих факторов по отношению к целевому показателю «гиппокамп, уменьшение объема».

На основании таблицы 6 можно сделать вывод о том, что 14 из 21 факторов имеют статистическую значимость влияния на целевую переменную «гиппокамп, уменьшение объема» с диапазоном уровней рисков от 30,0% до 100,0%. Под воздействием влияния факторов из списка ТОП-21 риски развития уменьшения объема гиппокампа увеличиваются от 30,0% до 100,0%. Лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 57,9% до 100,0% являются «группа 4», «кистозная трансформация» и «базальные ганглии». Замыкают список ТОП-21 статистически значимые факторы «судороги», «водораздел наружный» и «РЛП+», которые повышают уровень риска от 30,0% до 100,0%.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков целевого показателя «гиппокамп, уменьшение объема» можно сделать вывод, что тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «уменьшение объе-

Таблица 2. Представленность феномена уменьшения объема гиппокампа в группах по степени выраженности гипоксически-ишемических изменений в головном мозге ребенка

Показатель	Группа 1А (n = 63)	Группа 1Б (n = 13)	Группа 2 (n = 57)	Группа 3 (n = 13)	Группа 4 (n = 10)	Уровень P (df = 4)
Гиппокамп, уменьшение объема	1 (1,59%)	5 (38,46%)	6 (10,53%)	5 (38,46%)	8 (80,00%)	<0,0001

Таблица 3. Достоверность отличий в присутствии феномена уменьшения объема гиппокампа

Уровень P (df = 4)	Уровень P (группа 1А – группа 1Б)	Уровень P (группа 1А – группа 2)	Уровень P (группа 1А – группа 3)	Уровень P (группа 1А – группа 4)	Уровень P (группа 1Б – группа 2)	Уровень P (группа 1Б – группа 3)	Уровень P (группа 1Б – группа 4)	Уровень P (группа 2 – группа 3)	Уровень P (группа 2 – группа 4)	Уровень P (группа 3 – группа 4)
<0,0001	<0,0001	0,0369	<0,0001	–	0,0125	–	0,0464	0,0125	<0,0001	0,0464

Таблица 4. Встречаемость уменьшения объема гиппокампа в зависимости от тяжести состояния при рождении

Показатель	Удовлетворительное (n = 10)	Средней тяжести (n = 21)	Тяжелое (n = 43)	Уровень Р (df = 2)
Гиппокамп, уменьшение объема	0 (0,00%)	1 (4,76%)	13 (30,23%)	0,0131

Таблица 5. Распределение уменьшения объема гиппокампа по группам с расширением ликвороносодержащих пространств и без такового

Показатель	РЛП+ (n = 60)	РЛП- (n = 51)	Всего	Уровень Р (df = 1)
Гиппокамп, уменьшение объема	18 (30,00%)	4 (7,84%)	22	0,0035

ма гиппокампа» являются «группа 4», «кистозная трансформация» и «базальные ганглии» с уровнями абсолютного риска развития показателя «уменьшение объема гиппокампа» более 57,9%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития показателя «уменьшение объема гиппокампа» более чем в 6,0 раза.

Формирование рисковых классов развития показателя «гиппокамп, уменьшение объема».

Для оценки прогнозного качества построенно-го дерева-решений использовались такие показатели, как AuROC, чувствительность и специфичность. AuROC – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AuROC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует не-пригодность выбранного метода классификации (соответствует случаюному гаданию). Если значение AuROC меньше 0,75, то прогнозные качества дерева на низком уровне, при значениях меньше 0,85 – про-гнозное качество на среднем уровне и значения выше

0,85 говорят о высоком прогнозном качестве модели. Чувствительность представляет собой долю истинно-положительных результатов среди всех положительных, а специфичность, напротив, долю истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных.

Всего с помощью дерева-решений было выделено три рисковых класса (таблица). Наиболее высокий риск (риск = 80,0%, объем группы = 10) развития показателя «гиппокамп, уменьшение объема» наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «группа по тяжести изменений (группа 4)». Наименьший уровень риска (риск = 2,2%, объем группы = 46) развития показателя «гиппокамп, уменьшение объема» наблюдается для следующей комбинации факторов: «группа по тяжести изменений (группа 1А, группа 1Б, группа 2, группа 3)» и «РЛП (без РЛП)». Самым крупным классом с объемом группы в 55 наблюдений и уровнем риска в 2,2% является следующая комбинация факторов: «группа по тяжести изменений (группа 1А, группа 1Б, группа 2, группа 3)» и «РЛП+».

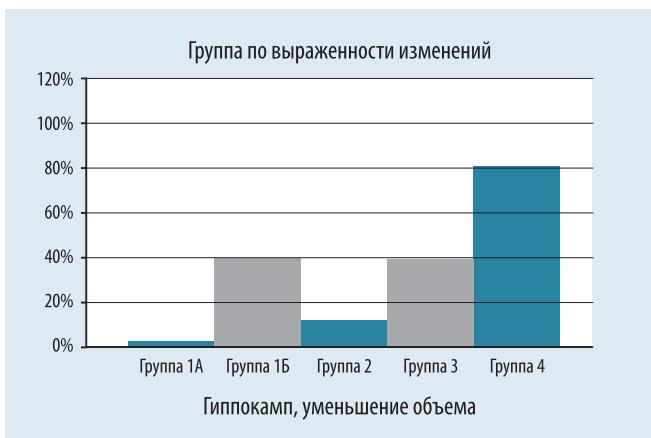


Рис. 7. Представленность феномена уменьшения объема гиппокампа в группах по степени выраженности гипоксически-ишемических изменений в головном мозге ребенка



Рис. 8. Встречаемость уменьшения объема гиппокампа в зависимости от тяжести состояния при рождении

Таблица 6. ТОП-21 ключевых факторов влияния на целевой показатель «уменьшение объема гиппокампа» (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Фактор	Гиппокамп, уменьшение объема: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	фактор: нет	фактор: есть			
Группа 4	1 (1,6%)	8 (80,0%)	78,4 (53,4; 103,4)%	50,4 (7,04; 361,00)	<0,0001
Кистозная трансформация	18 (11,5%)	7 (100,0%)	88,5 (83,6; 93,5)%	8,72 (5,65; 13,47)	<0,0001
Базальные ганглии	14 (9,7%)	11 (57,9%)	48,2 (25,5; 71,0)%	6 (3,20; 11,24)	<0,0001
Мозолистое тело (не дифференцировано на отделы)	2 (3,1%)	20 (43,5%)	40,4 (25,5; 55,3)%	14,13 (3,47; 57,51)	<0,0001
Внутренняя гидроцефалия	12 (8,9%)	13 (44,8%)	35,9 (17,2; 54,7)%	5,04 (2,57; 9,90)	<0,0001
Наличие ВЖК	13 (9,4%)	12 (46,2%)	36,7 (17,0; 56,5)%	4,9 (2,52; 9,51)	<0,0001
Группа 3	1 (1,6%)	5 (38,5%)	36,9 (10,2; 63,5)%	24,23 (3,08; 190,56)	<0,0001
Геморрагии	11 (8,6%)	14 (38,9%)	30,3 (13,6; 46,9)%	4,53 (2,25; 9,09)	<0,0001
Возраст, дней ≥ 20,0	8 (7,1%)	16 (34,0%)	26,9 (12,5; 41,3)%	4,77 (2,19; 10,37)	<0,0001
Угнетение	0 (0,0%)	14 (35,9%)	35,9	–	0,0001
Состояние при рождении тяжелое	1 (3,2%)	13 (30,2%)	27,0 (11,9; 42,1)%	9,37 (1,29; 67,94)	0,0034
РЛП+	4 (7,8%)	18 (30,0%)	22,2 (8,4; 35,9)%	3,82 (1,38; 10,58)	0,0035
Водораздел наружный	7 (36,8%)	18 (12,4%)	-24,4 (-46,8; -2,1)%	0,34 (0,16; 0,70)	0,0053
Судороги	9 (14,1%)	5 (50,0%)	35,9 (3,8; 68,1)%	3,56 (1,49; 8,46)	0,0070
Осложненность анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии	1 (5,0%)	13 (24,1%)	19,1 (4,2; 33,9)%	4,81 (0,67; 34,46)	0,0628
Осложненность акушерско- гинекологического анамнеза матери	2 (8,0%)	12 (25,5%)	17,5 (1,1; 33,9)%	3,19 (0,77; 13,15)	0,0735
Длительный безводный промежуток	6 (14,6%)	9 (30,0%)	15,4 (-4,3; 35,0)%	2,05 (0,82; 5,14)	0,1172
Родовая травма прямая	11 (18,0%)	4 (33,3%)	15,3 (-13,1; 43,7)%	1,85 (0,71; 4,84)	0,2305
Токсикоз второй половины	11 (17,7%)	4 (30,8%)	13,0 (-13,8; 39,9)%	1,73 (0,65; 4,60)	0,2857
Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии	7 (15,6%)	7 (24,1%)	8,6 (-10,3; 27,4)%	1,55 (0,61; 3,96)	0,3575
Угроза прерывания беременности (ранняя, поздняя, всю беременность)	7 (20,6%)	6 (15,8%)	-4,8 (-22,7; 13,1)%	0,77 (0,29; 2,06)	0,5972

Таблица 7. Отсортированные рисковые классы пациентов для целевого показателя «гиппокамп, уменьшение объема» по убыванию риска

Nº	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Группа по тяжести изменений (группа 4)	10	9,0%	80,0%
2	Группа по тяжести изменений (группа 1А, группа 1Б, группа 2, группа 3) & РЛП (РЛП)	55	49,5%	25,5%
3	Группа по тяжести изменений (группа 1А, группа 1Б, группа 2, группа 3) & РЛП (без РЛП)	46	41,4%	2,2%



Рис. 9. Диаграмма дерева-решений для показателя «уменьшение объема гиппокампа» на основе комбинации двух влияющих факторов: «группа по тяжести изменений» и «РЛП»

Ниже, на рисунке 10 и в таблице 8, приведены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «гиппокамп, уменьшение объема». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение AuROC, равной 0,92, говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска $\geq 25,5\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе в 88,9% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 93,8% случаев – правильно идентифицировать отрицательный результат.

На основе метода дерева решений для целевого показателя «гиппокамп, уменьшение объема» было выделено три рисковых класса с уровнями риска от 2,2% до 80,0% с помощью следующих двух влияющих

Таблица 8. Прогнозные показатели качества, построенного дерева-решений для целевого показателя «гиппокамп, уменьшение объема»

Точка отсечения	25,5%
AuROC	0,92
Чувствительность	88,9%
Специфичность	93,8%
Эффективность	91,3%

факторов: «группа по тяжести изменений» и «РЛП». Высоко рисковый класс с уровнем риска 80,0% определяется на основе комбинации факторов «группа по тяжести изменений (группа 4)». Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение объемов гиппокампа встречалось в четырех из пяти случаев четвертой группы гипоксически-ишемических изменений в мозге (характеризующейся грубыми морфологическими нарушениями, по сути – поликистозом и распространенным глиозом). В таком окружении присутствие данного феномена вполне логично отражает общую картину пострадавшего от жестокой гипоксии мозга.

При этом в группе 3, критерием отбора в которую было наличие изменений в таламусе и базальных ганглиях, данный признак встречается чуть более чем в трети случаев (38,5%), что не вполне согласуется с впечатлением, сложившимся после ознакомлением с литературой, согласно которому данные феномены очень близки патогенетически и встречаются в основном сочетанно [6, 7], хотя поражение базальных ганглиев изолированно является одним из ключевых факторов влияния на целевой показатель «уменьшение объема гиппокампа». Кроме того, такой же была доля пациентов с уменьшением объема гиппокампа в группе 1Б, включающую в себя пациентов с внутрижелудочковыми кровоизлияниями на фоне легких гипоксически-ишемических изменений в мозговой ткани, что в еще большей степени делает сомнительным вывод о сочетанности изменений в тала-

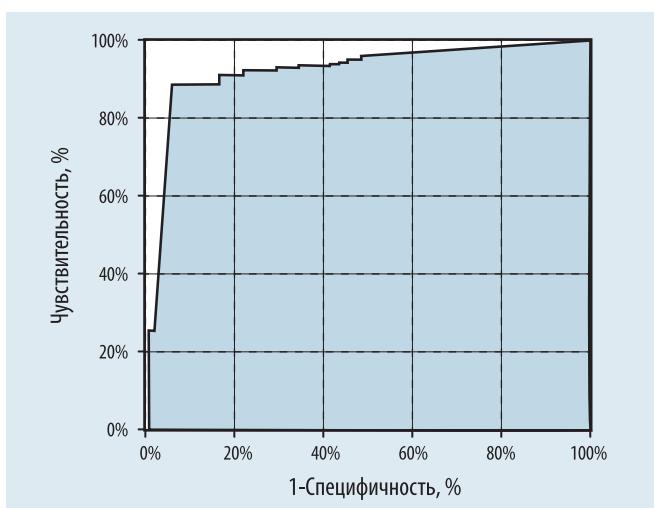


Рис. 10. ROC-кривая для целевого показателя «гиппокамп, уменьшение объема»

мусе, базальных ганглиях и гиппокампе. Все это дает возможность предположить более сложную природу гиппокампальных изменений при гипоксически-ишемических поражениях мозга. Более высокая их встречаемость при наличии расширения ликвороодержащих пространств может указывать на вторичный характер уменьшения объема гиппокампа за счет изменения взаимоотношений между отделами мозга при расширении желудочковой системы и субарахноидальных пространств. Это предположение подтверждается также и высокой частотой встречаемости расширения ликвороодержащих пространств в группе 1Б – у 11 из 13 пациентов (84,6%).

Большой интерес вызывает выявленная по данному анализа рисков высоко достоверная связь между наличием изменений структуры гиппокампа и неонатальными судорогами, однако предположить, который из этих феноменов является первичным, а какой вторичным, на основе имеющихся данных не представляется возможным.

Выходы:

1. Уменьшение объемов гиппокампа отмечено в 25% случаев наличия гипоксически-ишемических изменений в мозге любой выраженности.
2. Природа уменьшения объема гиппокампа в большей степени вторична по отношению к расширению ликвороодержащих пространств, в меньшей – определяется тяжестью гипоксически-ишемических изменений в мозге ребенка.
3. Присутствует достоверная связь между наличием изменений структуры гиппокампа и неонатальными судорогами, однако предположить, который из этих феноменов является первичным, а какой вторичным, на основе имеющихся данных не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования показали, что уменьшение объемов гиппокампа отмечены в четверти случаев наличия гипоксически-ишемических изменений в мозге любой выраженности. Наибольший риск его выявления имеется при наибольшей выраженности гипоксически-ишемических изменений и при расширении ликвороодержащих пространств – независимо от тяжести гипоксически-ишемических изменений. Выявлена достоверная связь поражения гиппокампа с наличием неонатальных судорог. Данный нейровизуализационный феномен является в большей степени вторичным по отношению к расширению ликвороодержащих пространств и отчасти отображает тяжесть гипоксически-ишемических изменений в мозге. Гипоксически-ишемические поражения гиппокампа могут определять прогноз эпилептогенеза при дальнейшем развитии ребенка.

Литература

1. Quantification of Diffusion Magnetic Resonance Imaging for Prognostic Prediction of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / Kengo Onda [et al.] // International Journal of Developmental Neuroscience. 2024. Vol. 46, No. 1. P. 55–68. DOI: 10.1159/000530938.
2. Ravikanth Reddy. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Perinatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: An Institutional Experience // Journal of Neurosciences in Rural Practice. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 87–94. DOI: 10.1055/s-0041-1742157.
3. Mammillary body atrophy and other MRI correlates of school-age outcome following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / Kim V. Annink [et al.] // Scientific Reports. 2021. Mar. 3. Vol. 11, No. 1. P. 5017. DOI: 10.1038/s41598-021-83982-8.
4. Early TLR4 inhibition reduces hippocampal injury at puberty in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain damage via regulation of neuroimmunity and synaptic plasticity / Zhen Tang [et al.] // Experimental Neurology. 2019. Vol. 321. P. 113039. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113039.
5. Barkovich A.J. MR imaging of the neonatal brain // Neuroimaging Clinics of North America. 2006. Vol. 16, No. 1. P. 117–135, viii–ix. DOI: 10.1016/j.nic.2005.10.003.
6. Brain injury patterns in hypoxic ischemic encephalopathy of term neonates / Pratheek S. Bobba [et al.] // Journal of Neuroimaging. 2023. Vol. 33, No. 1. P. 79–84. DOI: 10.1111/jon.13052.
7. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome / M. Rutherford [et al.] // Pediatric Radiology. 2006. Vol. 36, No. 7. P. 582–592. DOI: 10.1007/s00247-006-0164-8.
8. Magnetic resonance imaging in symptomatic/cryptogenic partial epilepsies of infants and children / P.J. Wang [et al.] // Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1997. Vol. 38, No. 2. P. 127–136.

**А.А. Григорьева^{1,2}, д-р мед. наук, доцент, профессор, Т.И. Гаращенко^{1,3}, д-р мед. наук, профессор,
В.В. Старцева¹, К.А. Оганян³**

АКТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ФИЗИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

Ключевые слова: аденоидит, аденоиды, глоточная миндалина, лимфаденоидное кольцо

Keywords: adenoiditis, adenoids, pharyngeal tonsil, pharyngeal lymphoid ring

Резюме. Патология структур лимфаденоидного глоточного кольца доминирует в структуре заболеваемости в детской оториноларингологической практике. Несмотря на существующий широкий спектр фармакотерапевтических подходов к лечению аденоидной патологии, проблема консервативного ведения пациентов с гипертрофией глоточной миндалины сохраняет свою клиническую значимость. Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященной современному взгляду на вопросы консервативного лечения пациентов с гипертрофией аденоидов. Авторы делают акцент на использовании ирригационно-эlimинационной терапии и эндоназальных глюкокортикоидов, а также местного антибактериального, противовоспалительного, муколитического лечения патологии носоглоточной миндалины. Особое внимание в схемах консервативного лечения пациентов с гипертрофией глоточной миндалины отводится различным физиотерапевтическим методикам, которые вызывают отдельный интерес среди специалистов, занимающихся данной проблемой.

Summary. Pathology of the lymphadenoid pharyngeal ring structures dominates the morbidity structure in pediatric otorhinolaryngological practice. Despite the existing wide range of pharmacotherapeutic approaches to adenotonsillar pathology treatment, the problem of conservative management of patients with adenoid hypertrophy retains its clinical relevance. The article presents a literature review focusing on current perspectives regarding the conservative treatment of patients with adenoid hypertrophy. The authors emphasize the use of irrigation-elimination therapy and endonasal glucocorticosteroids, as well as local antibacterial, anti-inflammatory, and mucolytic treatment for adenoid pathology. Special attention in the conservative treatment for patients with adenoid hypertrophy is given to various physiotherapeutic techniques, which are of particular interest among specialists, dealing with this problem.

Для цитирования: Актуальный взгляд на вопросы консервативного лечения и физиотерапии пациентов с гипертрофией глоточной миндалины / А.А. Григорьева, Т.И. Гаращенко, В.В. Старцева, К.А. Оганян // Практика педиатра. 2025. № 2. С. 52–56.

For citation: An up-to-date view on the issues of conservative treatment and physiotherapy of patients with pharyngeal tonsil hypertrophy / A.A. Grigorieva, T.I. Garashchenko, V.V. Startseva, K.A. Oganyan // Pediatrician's Practice. 2025;(2): 52–56. (in Russ.)

Заболевания органов лимфоглоточного кольца занимают первое место по распространенности среди всех ЛОР-заболеваний в детской оториноларингологии. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют, что гипертрофия аденоидных вегетаций выявляется у 35% детей, при этом в отдельных исследованиях этот показатель достигает 70% [1]. Важно отметить, что само наличие глоточной миндалины не считается патологическим состоянием. Обоснованием для постановки диагно-

за «гипертрофия аденоидов» (МКБ - J35.2) являются жалобы пациента на наличие соответствующей симптоматики и клинические проявления заболевания. Имеющийся опыт лечения пациентов с гипертрофией глоточной миндалины убеждает большинство оториноларингологов в необходимости бережного отношения к аденоидным вегетациям особенно у детей младших возрастных групп. При этом не подвергается сомнению необходимость хирургического лечения данной патологии при усло-

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии федерального медико-биологического агентства»

России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

вии полностью исчерпанных возможностей консервативного лечения. Безусловными показаниями к оперативному лечению пациентов с гипертрофией глоточной миндалины считаются синдром обструктивного апноэ сна и хронический средний отит [2].

На сегодняшний момент консервативное лечение патологии носоглоточной миндалины включает следующие виды терапии: ирригационно-элиминационная, системная и местная антибактериальная, противовоспалительная, муколитическая. Также в схемы лечения могут быть включены противоаллергические, иммунокорректирующие препараты, пробиотики, средства растительного происхождения, рефлексотерапия, дыхательная гимнастика, а также физиотерапия [3]. Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, используемых у пациентов с патологией глоточной миндалины, отсутствует единый стандарт лечения данной патологии. На практике это приводит к существованию зачастую противоположных взглядов на ведение пациентов среди практикующих врачей. Результатом отсутствия согласованности работы врачей смежных специальностей является недостаток комплексного наблюдения и лечения пациентов с сопутствующей патологией, течение которой усугубляется патологическим процессом в носоглотке.

В связи с частыми побочными эффектами системной антибиотикотерапии особый интерес представляет местное применение препаратов, направленных на подавление роста микроорганизмов, чаще – антисептиков. В частности, для лечения патологии глоточной миндалины положительно себя зарекомендовал 0,01%-й раствор мирамистина [4]. В настоящее время в Российской Федерации имеется три зарегистрированных препарата для полости носа на основе антибиотиков (полидекса, изофра, трамицент), причем два из них содержат аминогликозиды (неомицин + полимиксин В и фрамицетин), демонстрирующие ограниченную активность против *S. pneumoniae*, являющегося наиболее частым возбудителем патологии полости носа и носоглотки. Следует отметить, что эффективность местной антибактериальной терапии при рецидивирующих аденоидитах остается дискуссионной, что связано с формированием бактериальных биопленок, которые не позволяют данной терапии быть эффективной [5]. В доступной литературе имеются работы, рекомендующие использовать для консервативного лечения аденоидитов сочетание эндоназального антибиотика + эндоназального глюкокортикоидера [6].

Интраназальное лечение глюкокортикоидами было наиболее распространенным методом лечения гипертрофии глоточной миндалины и связанных с ней симптомов в течение многих лет [7].

По данным S.M. Jazi и соавт., регресс аденоидной ткани после лечения стероидами был менее значительным, чем тот, который можно было бы считать клиническим улучшением [8]. Однако клинические испытания *in vitro* показали влияние глюкокортикоидов на снижение пролиферации аденоидной ткани, что было подтверждено идентификацией человеческих глюкокортикоидных рецепторов GCR- α и GCR- β в аденоидной ткани [9]. Также имеются исследования достоверно доказывающие, что применение мометазона фуроата на протяжении четырех недель у пациентов с аденоидами приводит к значительному уменьшению размеров глоточной миндалины с уменьшением клинических проявлений заболевания [10].

Целесообразность удаления патологического содержимого из полости носа и носоглотки не вызывает сомнений. Наиболее физиологичным для выполнения ирригационно-элиминационной терапии (ИЭТ) признано применение изотонических и слабогипertonических растворов натрия хлорида (0,8–2,5%) [11]. Положительное действие ИЭТ связано с возможностью травматичного удаления из полости носа избыточного слизистого секрета и/или продуктов воспаления и восстановлением активности физиологических систем слизистой носовой полости. Орошение полости носа солевым раствором используют в качестве вспомогательного средства с целью очищения слизистой оболочки и удаления с ее поверхности медиаторов воспаления, участвующих в реализации воспалительной реакции. При этом эффективность очищения слизистой оболочки полости носа и носоглотки увеличивается с объемом используемого раствора [11].

Е.П. Карпова и соавт. в своем исследовании достоверно доказали, что применение элиминационно-ирригационной терапии раствором Маример имеет выраженную клиническую эффективность в отношении борьбы с симптомами аденоидита [12]. Т.И. Гаращенко с соавт. подтвердила эффективность назначения средств для ирригационной терапии в составе комплексного подхода к лечению гипертрофии глоточной миндалины и аденоидита [11].

В тоже время имеются сообщения о развитии осложнений при проведении ИЭТ, что требует индивидуального подхода к назначению данной методики каждому пациенту и дальнейшего совершенствования техник промывания.

Важным компонентом комплексной терапии является сочетание ИЭТ с мукорегулирующими се-кретолитическими средствами. Они обладают дифференцированным действием на продукцию слизи, уменьшают вязкость слизи и позволяют функции ресничек восстановить нарушенный мукоцилиарный транспорт. Из имеющихся на сегодняшний

день препаратов для достижения данного эффекта рекомендуется карбоцистеин. У детей с клиническими признаками аденоидита он уменьшает выраженность постназального затека и увеличивает вероятность разрешения экссудативного среднего отита, как коморбидного заболевания. По сведениям, описанным Ю.Е. Орловой, В.М. Свистушкиным и соавт., для борьбы с постназальным затеком у детей, страдающих гипертрофией глоточной миндалины, должны применяться препараты из группы муколитиков с ведущим мукорегулирующим действием [7].

Перспективным направлением в терапии рецидивирующих аденоидитов является применение лизоцима (мурамидазы) – фермента с комплексным механизмом действия. Мурамидаза гидролизует β -1,4 гликозидные связи между основными компонентами клеточной стенки бактерий – N-ацетилмураминовой кислотой и N-ацетилглюказамином гликополисахарида – и вызывает, таким образом, лизис некоторых видов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Второй механизм противомикробного действия лизоцима – катионный. Молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану бактерий, образуя в ней поры, что вызывает осмотическую гибель бактериальной клетки. Последние публикации свидетельствуют об антибактериальном и противовирусном действии лизоцима. Особую ценность представляет способность препарата разрушать биопленки патогенных бактерий и грибов.

Кроме того, следует обратить внимание на проведенные исследования по использованию антителекотриеновой терапии у пациентов с аденоонтзиллярной патологией. Так, в работе М. Joseph и соавт. отражено, что сочетание интраназального мометазона и перорального монтелукаста оказалось эффективным при гипертрофии глоточной миндалины у детей. У детей с аденоидами комбинированная терапия привела к уменьшению ринореи, храпа и дыхания ртом в конце периода лечения и через три месяца после прекращения лечения [13].

Актуальными представляются данные, представленные А.С. Юнусовым и Рязанской А.Г., которые считают целесообразным применение иммуномодулирующих препаратов бактериальной природы, которые обладают как местным, так и системным действием на организм ребенка [14].

Физиотерапия при гипертрофии глоточной миндалины вызывает отдельный интерес среди оториноларингологов. Целый ряд отечественных работ посвящен этой теме [15]. В тоже время непрерывный рост и развитие ребенка, несовершенство защитных и приспособительных механизмов, высокая чувствительность нервной системы, предъявляют

повышенные требования к функционированию различных органов и систем. Это определяет своеобразие ответных реакций детского организма на действие любого физического фактора, в том числе и низкоинтенсивного лазерного излучения, характеризующегося выраженной генерализованной реакцией центральной нервной системы.

Наиболее рекомендуемыми методиками считаются ультрафиолетовое облучение, преимущественно за счет бактерицидного эффекта, магнитотерапия, способствующая эффективной регенерации поврежденных тканей, и электрофорез, который используется для более прицельного местного воздействия лекарственными препаратами. Имеются работы, показывающие преимущества ультразвуковых физиотерапевтических методик с орошением носоглотки антисептиками, что положительно сказывается на состоянии глоточной миндалины и всего лимфоглоточного кольца [16].

В литературе выделяют следующие преимущества физиотерапевтического подхода при гипертрофии глоточной миндалины:

- отсутствие противопоказаний к большинству методик (за исключением онкологических пациентов);
- отсутствие побочных эффектов [15].

В основе современных физиотерапевтических подходов лечения аденоонтзиллярной проблемы лежит также применение низкочастотных лазеров. Эффективность от их применения многочисленна: они оказывают противовоспалительное действие, нормализуют иммунный ответ, способствуют регенерации тканей, положительно влияют на микроциркуляторное русло и т. д. [17].

Более того, наличие аллергических реакций у ребенка является основанием для дополнительного назначения лазеротерапии ввиду того, что сенсибилизация организма в момент очередных острых респираторных инфекций способствует прогрессированию гипертрофии миндалины. Как следствие, лазеротерапия может стать ключевой профилактической мерой у данной группы пациентов и отличаться высокой экономической эффективностью в перспективе [18].

Лазерные методики позволяют напрямую воздействовать на поверхность глоточной миндалины, в то время как ультразвуковые аппараты, тубус-кварц или ультравысокочастотная терапия оказывают положительные эффекты более опосредованно [19].

Еще в 1997 г. В.И. Корепанов утверждал, что лазерная терапия наиболее благоприятна для применения именно в оториноларингологической практике ввиду выраженного влияния ее на микроциркуляторное русло, а, как известно, ЛОР-органы отличаются

ются обильным кровоснабжением [20]. Также необходимо отметить, что большая часть ЛОР-патологии имеет аллергическую или воспалительную природу, что является подходящим этиопатогенетическим условием для реализации всех положительных эффектов лазеротерапии [21].

При исследованиях детей с гипертрофией глоточной миндалины и оценке результатов гистологии аденоидных вегетаций у всех детей обнаружаются гистологические признаки хронического воспаления, что доказывает необходимость предоперационного консервативного лечения, в том числе лазеротерапии [22].

Первооткрывателями в вопросах применения лазера в оториноларингологии, безусловно, являются отечественные ученые, работы которых отличаются не только своей фундаментальностью, но и успешным внедрением результатов в практическое здравоохранение. При этом первые основополагающие исследования были, как правило, посвящены острому и хроническому тонзиллиту [23].

Впервые лазерное лечение гипертрофии глоточной миндалины было применено в 1999 г. отечественными учеными, которые обнаружили эффективность инфракрасного лазера в отношении пациентов с аденоидами [24].

Для реализации лазеротерапии заболеваний носоглотки используются чаще других полупроводниковые лазеры, так как они зарекомендовали себя в качестве финансово доступной, компактной и надежной методики [25].

Имеющиеся разработки в вопросах лазеротерапии воспаления аденоидных вегетаций не столь многочисленны и в основном предлагают рассматривать лазерное лечение в рамках комплексного подхода и наряду с установленными терапевтическими протоколами [26].

В.А. Буйлин также предложил тактику лечения гипертрофии глоточной миндалины в виде комплексной терапии с применением лазерных технологий курсами на протяжении 2–3 лет с последующей аденотомией в случае неэффективности указанных мер [27].

И.В. Лесков и соавт. описали результаты применения низкоинтенсивного лазера при гипертрофии глоточной миндалины у 196 детей возрастом 4–15 лет с характерными частыми острыми респираторными инфекциями. При этом у 149 детей гипертрофия глоточной миндалины снизилась со 2–3 до 0–1 степени, а наибольшая эффективность лазеротерапии была отмечена при одномоментном применении консервативной терапии [28].

Результаты работы, представленные А.Н. Наседкиным и С.В. Москвиным на основании проведенного лечения 215 детей с аденоидными вегетация-

ми, показали, что такие симптомы, как выделения из носа, кашель, затруднение носового дыхания, храп заметно уменьшались уже на 4–5-й день лечения. Лечение проводилось с использованием аппаратов лазерной терапии серии «Матрикс» или «ЛАЗМИК» [29].

Таким образом, несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, используемых в лечении аденоидитлярной патологии, вопросы консервативного лечения пациентов с гипертрофией глоточной миндалины по-прежнему остаются актуальными. Повышение эффективности лечебных программ, направленных на сохранение аденоидных вегетаций как крайне важного иммунного органа, особенно в педиатрической практике, является перспективной задачей современной оториноларингологии. ■

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis / L. Pereira [et al.] // Sleep Medicine Reviews. 2018. Vol. 38. P. 101–112. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.001.
- Оториноларингология : Национальное руководство / Н.А. Дайхес, Ю.К. Янов, Х.Т. Абдулкеримов [и др.]. М. : Издательство корпоративных книг «Редколлегия», 2024. 1020 с.
- Богомильский М.Р. Аденоиды // Вестник оториноларингологии. 2013. № 3. С. 61–64.
- Карпова Е.П. Бурлакова К.Ю. Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 133–135. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-133-135.
- Топическая антисептическая терапия в лечении воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте / А.И. Крюков [и др.] // Русский медицинский журнал. 2017. № 5. С. 335–338.
- Зенаишвили Р.Д., Малыхина Д.Д. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки // Российская оториноларингология. 2018. № 1. С. 54–58.
- Принципы лечения детей с патологией глоточной миндалины на фоне аллергического ринита (обзор литературы) / Ю.Е. Орлова [и др.] // Consilium Medicum. 2022. Т. 24, № 3. С. 193–198.
- Jazi S.M., Barati B., Kheradmand A. Treatment of adenotonsilar hypertrophy: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs. fluticasone // Journal of Research in Medical Sciences. 2011. Vol. 16, No. 12. P. 1590–1597. DOI: 10.4103/1735-1995.149369.

9. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea / A.D. Goldbart [et al.] // Pediatric Research. 2005. Vol. 57, No. 2. P. 232–236. DOI: 10.1203/01.PDR.0000150725.52803.3E.
10. Носуля Е.В., Ким И.А. Эффективность мометазона фуроата в лечении гипертрофии глоточной миндалины у детей // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 3. С. 95–98.
11. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В. Направления использования ирригационно-эlimинационной терапии // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 80–88.
12. Карпова Е.П., Божатова М.П. Лечебная тактика при обострении хронического аденоидита у детей // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3, № 1. С. 85–88.
13. Efficacy of combination therapy with mometasone and montelukast versus mometasone alone in treatment of adenoid hypertrophy in children: a systematic review and meta-analysis / M. Joseph [et al.] // American Journal of Otolaryngology. 2024. Vol. 46, No. 1. P. 104566. DOI: 10.1016/j.amjoto.2023.104566.
14. Рязанская А.Г., Юнусов А.С. Проблема гипертрофии аденоидных вегетаций в условиях современной терапии // Вестник оториноларингологии. 2022. Т. 87, № 1. С. 70–74.
15. Герасименко М. Ю., Зайцева Т.Н., Евстигнеева И.С. Физиотерапия заболеваний уха, горла, носа // Физиотерапевт. 2020. № 6. С. 66–79.
16. Коломийченко А.И., Фейгин Н.П., Квитницкий М.Е. Терапия ультразвуком хронических тонзиллитов // Журнал носовых, ушных и горловых болезней. 1967. № 6. С. 43–52.
17. Применение полупроводникового лазера и низкоэнергетического лазера на парах меди в детской оториноларингологии / В.Н. Володченков [и др.] // Новые достижения лазерной медицины : сборник : материалы Международной конференции. 1993. С. 458–459.
18. Карнеева О.В., Шушакова Л.В. Красный низкоуровневый узконаправленный светвлечениииаллергическиххринитов// Российская ринология. 2003. № 2. С. 25–26.
19. Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. Лазеры в оториноларингологии. М. : ТОО «Фирма «Техника», 2000. 144 с.
20. Корепанов В.И. Лазерная терапия в педиатрии / В. И. Корепанов // М., 1997. 34 с.
21. Unveiling the Enigmatic Adenoids and Tonsils: Exploring Immunology, Physiology, Microbiome Dynamics, and the Transformative Power of Surgery / P. Samara [et al.] // Microorganisms. 2023. Vol. 11, No. 7. P. 1624. DOI: 10.3390/microorganisms11071624.
22. Красножен В.Н. Гистологические особенности аденоидной ткани у пациентов с врожденной расщелиной нёба // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2020. Т. 26, № 3. С. 81–90.
23. Андреева Е.И., Мусина Б.К. Патогенетические основы врачебной практики оздоровления часто болеющих детей, посещающих дошкольные учреждения // Педиатрия. 1990. № 9. С. 63–67.
24. Рогачева Г.И., Нечаева Е.И. НИЛИ в лечении ЛОР-заболеваний у детей // Лазерная медицина. Т. 3, № 1. С. 41–42.
25. Лапченко А.С., Гедзик В.А. Применение полупроводникового терапевтического лазера в лечении некоторых воспалительных заболеваний ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. 1991. № 5. С. 14–16.
26. Крюков В.И. Низкоэнергетические лазеры в интенсивной терапии // Российский медицинский журнал. 1998. № 4. С. 51–54.
27. Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия в отоларингологии: Информ. метод. сб./ под ред. О.К. Скobelкина. М., 1996. С. 96.
28. Лесков И.В. Сравнение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения 0,88 мкм и 0,63 мкм при лечении заболеваний лимфаденоидного кольца // Пульмонология. Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 1999. 248 с.
29. Литвин Г.Д. Физическая медицина. 1994. Т. 4, № 2. С. 41–42.
30. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. М. ; Тверь : Триада, 2011. 207 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19560594>.

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЁНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ

ДЕТСКАЯ МОЛОЧНАЯ СМЕСЬ NAN® SUPREME

НИКАКИХ КОМПРОМИССОВ. МЫ ПОЗАБОТИЛИСЬ ОБО ВСЁМ!*



*В СЛУЧАЯХ ОТСУТСТВИЯ ИЛИ НЕДОСТАТКА ГРУДНОГО МОЛОКА

Комплекс, содержащий новшества в сравнении с предыдущей рецептурой, в линейке NAN® SUPREME производства компаний группы Nestle. Линейка NAN® SUPREME содержит инновационный комплекс из белка OPTIPRO® HA, пробиотика *B. lactis* и 5 олигосахаридов грудного молока (ОГМ) – 2'FL, DFL, LNT, 3'SL и 6'SL. ОГМ – олигосахариды, идентичные по структуре олигосахаридам, содержащимся в грудном молоке. Получены не из грудного молока. *Благодаря наличию белка OPTIPRO® HA.

1. Bosheva M, Infant Formula With a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Front. Nutr.* 2022. 2. Walsh C, et al. Human milk oligosaccharides shaping the infant gut microbiota and supporting health. *J Funct Foods.* 2020. 3. Sprenger N, et al. Biology of human milk oligosaccharides: From basic science to clinical evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2022. 4. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012. 5. Jantscher-Krenn E, et al. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatrica.* 2012. 6. Zuurvelde M, et al. Immuno-modulation by human milk oligosaccharides: the potential role in prevention of allergic diseases. *Front. Immunol.* 2020. 7. Yao Q, et al. Unlocking the mysteries of milk oligosaccharides: structure, metabolism, and function. *Carbohydrate Polymers.* 2024. 8. Dinleyici M, et al. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOS). *Gut Microbes.* 2023. 9. Yuniaty T, et al. Impact of *Bifidobacterium lactis* supplementation on fecal microbiota in infants delivered vaginally compared to Caesarean section. *Paediatrica Indonesiana.* 2013. 10. Mohan R, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008. 11. Petschow BW, et al. Growth promotion of bifidobacterium species by whey and casein fractions from human and bovine milk. *J Clin. Microbiol.* 1990. 12. Gappa M, et al. Long-term effects of hydrolyzed formulas on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2021. 13. Czernics LA, et al. A pooled analysis of growth and tolerance of infants exclusively fed partially hydrolyzed whey or intact protein-based infant formulas. *Int J Pediatr.* 2018. 14. Ziegler EE, et al. Formula with reduced content of improved, partially hydrolyzed protein and probiotics: Infant growth and health. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2003.

2'FL – 2-фукозиллактоза, DFL – дифукозиллактоза, LNT – лакто-N-тетраоза, 3'SL – 3-сиалиллактоза, 6'SL – 6-сиалиллактоза. *B. lactis* – бифидобактерии лактис. HA – гипоаллергенный.

Смесь NAN® Supreme 0-12 – с рождения. Supreme – Супрем.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: Мы считаем, что грудное вскармливание является идеальным началом питания для младенцев и полностью поддерживаем рекомендации Всемирной организации здравоохранения об исключительно грудном вскармливании в течение первых шести месяцев жизни с последующим введением адекватного питательного прикорма вместе с продолжением грудного вскармливания до двухлетнего возраста и более. Мы также понимаем, что грудное вскармливание не всегда возможно для родителей. Мы рекомендуем медицинским работникам информировать родителей о преимуществах грудного вскармливания. Если родители решают отказаться от грудного вскармливания, медицинские работники должны проинформировать родителей о том, что такое решение может быть трудно отменить и что введение частичного кормления из бутылочки уменьшит количество грудного молока. Родители должны учитывать социальные и финансовые последствия использования детской смеси. Поскольку младенцы растут по-разному, медицинские работники должны посоветовать родителям подходящее время для введения прикорма. Детские смеси и продукты прикорма всегда следует готовить, использовать и хранить в соответствии с инструкциями на этикетке, чтобы избежать риска для здоровья ребёнка.

*Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. Товар зарегистрирован.

M/PR/9413/06/2025



ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

20–21 октября 2025

Москва, ЦИФРОВОЕ ДЕЛОВОЕ
ПРОСТРАНСТВО (ЦДП),
ул. Покровка, 47

22 октября 2025

Онлайн на сайте
pediatr-mos.ru



Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ

В этом году в рамках Съезда пройдет
Конференция Медицинских сестер
в детском здравоохранении

и 7-я Московская научно-практическая конференция
«Детская кардиология. Достижения и перспективы»

СЪЕЗД В ЦИФРАХ:

 **>7000**
участников

 **>35**
стран мира

 **>85**
регионов России

 **>350**
спикеров

 **>350**
докладов



УЧАСТИЕ
БЕСПЛАТНОЕ



ПРОГРАММА ПОДАНА
НА АККРЕДИТАЦИЮ
в координационный совет
по развитию НМО

Реклама

Контакты для вопросов
по организации Съезда
и включению в научную программу:

 +7 (495) 174-70-01
 pediatr@inmo.org.ru