

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 3 • 2024

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.)
Тел.: +7 (916) 915-27-14,
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 Oksana)
Тел.: +7 (916) 619-67-88,
oksana.s.kurnosenko@medi.ru

Глубокоуважаемые коллеги!



Предлагаем вашему вниманию третий номер в 2024 г. нашего с вами журнала «Практика педиатра». На страницах данного выпуска представлены актуальные статьи в области нутрициологии, оториноларингологии, лучевой диагностики, гинекологии, детской эндокринологии, анестезиологии и реанимации, инфекционных болезней.

В выпуске обсуждаются вопросы введения продуктов прикорма, требования к химическому составу, что важно для становления иммунологической толерантности, профилактики аллергических заболеваний и формирования правильных вкусовых предпочтений.

В номере представлены современные аспекты гемостазиологической диагностики для совершенствования системы оказания помощи детям

из групп риска по развитию тромбгеморрагических осложнений.

Сообщаем вам также о том, что возобновлен проект по оценке профессиональных компетенций специалиста «Московский врач» в новом формате. Подробная информация об этом изложена в журнале.

Кроме того, как обычно, напоминаю о возможности оформления бесплатной подписки на наш журнал в электронном формате (по QR-коду на обложке или на странице сайта www.medi.ru/pp).

Пользуясь случаем, хочу с удовольствием пригласить всех на юбилейный X Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии», который пройдет 8–9 октября 2024 г. в очном формате по адресу: г. Москва, ул. Покровка, 47 («Цифровое деловое пространство») и 10 октября 2024 г. в онлайн-формате на сайте pediatr-mos.ru.

Подробности на сайте: <https://www.pediatr-mos.ru>

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
РНМУ 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 35700 в месяц. Подписчиков online 6450. Печатный тираж 4500 экз.

Отпечатан в типографии «А-Гриф». Подписан в печать 19.09.2024 г.

Адрес для корреспонденции: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 17, 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 19.09.2024. Online readers 35700 / month. Online subscribers 6450. Print run 4500 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: Moscow, 117246, Nauchnii proezd, 17, 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
- Коровин С.А.**, 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.**, д-р 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
- Петрайкина 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
- Соколов Ю.Ю.**, 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
- Тепяев 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
- Яцык С.П.**, 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
- Korovin S.A.**, 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, PhD, 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
- Sokolov Yu.Yu.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Stepanov A.A.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Tamrazova O.B.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Tepeev 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
- Yatsyk S.P.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

| | | |
|---|----|--|
| <p>НУТРИЦИОЛОГИЯ ПРИКОРМ – «ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ» ДЛЯ СТАНОВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ, ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИИ И ФОРМИРОВАНИЯ ВКУСА РЕБЕНКА И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева</p> | 4 | <p>NUTRITIONOLOGY COMPLEMENTARY FOODS ARE A WINDOW OF OPPORTUNITY FOR THE DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE, ALLERGY PREVENTION AND THE FORMATION OF A CHILD'S TASTE I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva</p> |
| <p>УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА РОЛЬ ВРЕМЕНИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РАСШИРЕНИЯ ЧАШЕЧНО ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С.И. Бабатова, А.Б. Сугак, Е.А. Филиппова, З.Н. Батдалова, Н.А. Пекарева, В.С. Павлова, М.В. Подгузов, М.И. Пыков</p> | 11 | <p>ULTRASOUND DIAGNOSTICS THE ROLE OF THE TIME OF THE FIRST ULTRASOUND EXAMINATION IN ASSESSING THE EXPANSION OF THE CALYX-PELVIC SYSTEM IN NEWBORNS S.I. Babatova, A.B. Sugak, E.A. Filippova, Z.N. Batalova, N.A. Pekareva, V.S. Pavlova, M.V. Podguzov, M.I. Pykov</p> |
| <p>ГИНЕКОЛОГИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗОЛИРОВАННОЕ ТЕЛАРХЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, А.С. Аннакулиева, В.Д. Ушакова</p> | 18 | <p>GYNECOLOGY PREMATURE ISOLATED THELARCHE. CLINICAL CASE E.V. Sibirskaya, I.V. Karachentsova, A.S. Annakulieva, V.D. Ushakova</p> |
| <p>ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ПНЕВМОЦИСТНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ Э.Р. Самитова, И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, Н.В. Каражас, Н.В. Короид, М.А. Меньшикова, И.В. Захарова, Т.Н. Ермак, Л.О. Тарантов, Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Лобань, О.Ф. Кабикова, М.Н. Корниенко, А.А. Недостоев</p> | 22 | <p>INFECTIOUS DISEASES PNEUMOCYSTIS INFECTION IN CHILDREN. CLINICAL CASES FROM PRACTICE E.R. Samitova, I.M. Osmanov, L.N. Mazankova, N.V. Karazhas, N.V. Koroid, M.A. Meshnikova, I.V. Zakharova, T.N. Ermak, L.O. Tarantova, T.N. Rybalkina, N.V. Loban, O.F. Kabikova, M.N. Kornienko, A.A. Nedostoev</p> |
| <p>ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТРУКТУРА ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК К.Л. Каболова, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Д.С. Ромакина, Л.Н. Самсонова, И.М. Османов</p> | 30 | <p>ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ THE STRUCTURE OF GIRLS' DELAYED PUBERTY K.L. Kabolova, O.Yu. Latyshev, G.F. Okminyan, E.V. Kiseleva, D.S. Romakina, L.N. Samsonova, I.M. Osmanov</p> |
| <p>ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН СТРИДОРА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ М.В. Субботина, М.И. Пыков</p> | 37 | <p>OTORHINOLARYNGOLOGY DIAGNOSIS OF THE CAUSES OF STRIDOR IN YOUNG CHILDREN USING ULTRASOUND SCANNING M.V. Subbotina, M.I. Pykov</p> |
| <p>АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ СЕДАЦИЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ У ДЕТЕЙ Б.Д. Бабаев, И.Ф. Острейков, М.К. Штатнов, Д.В. Якушев, С.Ф. Пилюттик, К.Р. Толасов, Е.А. Шавлохова</p> | 42 | <p>ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE SEDATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT FOR CHILDREN B.D. Babaev, I.F. Ostreikov, M.K. Shtatnov, D.V. Yakushev, S.F. Pilyutik, K.R. Tarasov, E.A. Shavlokhova</p> |
| <p>АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ С ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ А.А. Мартынов, А.Я. Ильина, А.Л. Мищенко, М.В. Шаблий, А.С. Рогова, Е.А. Ахалова</p> | 53 | <p>CURRENT TOPIC MODERN ASPECTS OF HEMOSTATIC DIAGNOSIS IN CHILDREN WITH THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS A.A. Martynov, A.Ya. Ilyina, A.L. Mishchenko, M.V. Shabliy, A.S. Rogova, E.A. Akhalova</p> |
| <p>ОПЫТ КОЛЛЕГ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ХИМИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛАХ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) А.С. Кошурникова, А.С. Кузьмин, А.Е. Версина, Ю.Ю. Соколов, А.В. Дзядчик</p> | 61 | <p>THE EXPERIENCE OF COLLEAGUES TREATMENT TACTICS FOR CHEMICALLY ACTIVE FOREIGN BODIES OF THE ESOPHAGUS IN CHILDREN. (CLINICAL CASE) A.S. Koshurnikova, A.S. Kuzmin, A.E. Versina, Yu.Yu. Sokolov, A.V. Dzyadchik</p> |

И.Н. Захарова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, Ю.А. Дмитриева^{1,2}, канд. мед. наук

ПРИКОРМ – «ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ» ДЛЯ СТАНОВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ, ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИИ И ФОРМИРОВАНИЯ ВКУСА РЕБЕНКА

Ключевые слова: прикорм, грудное вскармливание, младенцы, пищевое программирование, макро- и микроэлементы, витамины, дефицитные состояния, иммунологическая толерантность, аллергия, глютен, вкусовые предпочтения, органическое питание

Keywords: complementary feeding, breastfeeding, infants, food programming, macro- and microelements, vitamins, deficient conditions, immunological tolerance, allergy, gluten, taste preferences, organic nutrition

Резюме. Активные темпы роста младенца и повышенные потребности в пищевых веществах и энергии во втором полугодии жизни определяют необходимость введения продуктов прикорма. Возрастной интервал 4–6 мес. определен российскими и зарубежными экспертами как оптимальный для начала расширения рациона. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что данный период является «окном возможностей» для становления иммунологической толерантности, профилактики аллергических заболеваний и формирования правильных вкусовых предпочтений. Учитывая высокую уязвимость пищеварительной системы младенца, большинство отечественных нутрициологов сходятся во мнении, что в питании ребенка первого года жизни целесообразно использовать продукты прикорма промышленного производства, соответствующие строгим гигиеническим требованиям и обладающие гарантированным химическим составом. Максимальную степень безопасности демонстрируют продукты, имеющие сертификат органического производства.

Summary. The active growth rate of the infant and the increased needs for nutrients and energy in the second half of life determine the need for the introduction of complementary foods. The age range of 4–6 months has been determined by Russian and foreign experts as optimal for starting to expand the diet. The results of numerous studies have demonstrated that this period is a "window of opportunity" for the development of immunological tolerance, the prevention of allergic diseases and the formation of correct taste preferences. Given the high vulnerability of the infant's digestive system, most domestic nutritionists agree that it is advisable to use industrial complementary foods that meet strict hygienic requirements and have a guaranteed chemical composition in the nutrition of a child of the first year of life. Products that have an organic production certificate demonstrate the maximum level of security.

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Прикорм – «окно возможностей» для становления иммунологической толерантности, профилактики аллергии и формирования вкуса ребенка // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 4–10.

For citation: Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Complementary foods are a window of opportunity for the development of immunological tolerance, allergy prevention and the formation of a child's taste // Pediatrician's practice. 2024;(3): 4–10. (in Russ.)

Лучшим питанием для детей первых месяцев жизни является грудное молоко, в котором содержатся все необходимые компоненты, обеспечивающие нормальные темпы роста младенца, защиту от инфекционных и аллергических заболеваний, становление микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, постнатальное развитие органов и систем. Однако к концу первого полугодия жизни содержания питательных веществ в женском молоке становится недостаточным для нормального развития ребенка, что определяет необходимость расши-

рения его рациона питания за счет введения продуктов прикорма как дополнительного источника белка, жиров, пищевых волокон, минеральных веществ и витаминов [1].

Под прикормом подразумеваются все продукты, кроме женского молока и адаптированных молочных смесей, дополняющие рацион питания ребенка необходимыми питательными веществами [2]. Вопросы, связанные со сроками введения прикорма, активно обсуждались отечественными и зарубежными специалистами. Всемирная организация здра-

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

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента Здравоохранения города Москвы»

воохранения (ВОЗ) придерживается мнения, что введение прикорма следует начинать не ранее 6 мес на фоне продолжения естественного вскармливания. В основе данных рекомендаций положены представления экспертов об оптимальной продолжительности грудного вскармливания. По данным систематического обзора 2012 г., включившего 23 независимых исследования, отвечающих критериям отбора (11 из развивающихся стран и 12 из развитых стран), исключительно грудное вскармливание в течение шести месяцев способствовало нормальным темпам физического развития, снижало частоту кишечных инфекций, позволяло нормализовать вес кормящей матери после родов и оказывало противозачаточный эффект [3]. Стоит отметить, что эффекта в отношении других инфекционных заболеваний, аллергии, ожирения, кариеса, темпов когнитивного развития или особенностей поведения продолжительное грудное вскармливание не оказывало. Несмотря на позицию ВОЗ, в европейских странах с начала XX в. была зафиксирована иная практика введения продуктов прикорма в сторону более раннего начала как у детей на искусственном, так и на грудном вскармливании [4]. Принимая во внимания национальные традиции вскармливания детей и индивидуальные особенности каждого ребенка, отечественными и европейскими экспертами был определен период, когда целесообразно начинать прикармливать ребенка. В соответствии с руководством Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов ESPGHAN (2017), продукты прикорма должны вводиться ребенку не ранее 17 недель и не позднее 26 недели жизни [4], аналогичные рекомендации приняты отечественными педиатрами в рамках Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019), определившие возраст с 4 до 6 мес жизни в качестве оптимального срока введения прикорма [2].

Не вызывает сомнения, что для усвоения пищи, отличной от женского молока или адаптированной молочной смеси, необходима достаточная функциональная зрелость пищеварительной и выделительной систем, а также определенный уровень нервно-психического развития ребенка. Проведенные научные исследования и накопленный педиатрами опыт свидетельствуют о том, что минимальный возраст, при котором возможно введение первых продуктов прикорма, составляет 4 мес [2]. К этому возрасту гастроинтестинальный тракт ребенка становится более зрелым: снижается проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки, формируется местный иммунитет, созревают пищеварительные ферменты, достаточной активности достигает регуляция секреции инсулина, что позволяет увеличить

в рационе количество богатых углеводами продуктов [2, 5]. К возрасту 4 мес ребенок приобретает способность проглатывать полужидкую и более густую пищу, что осуществляется в связи с угасанием рефлекса «выталкивания ложки», при этом поздний прикорм (после 6 мес) может привести к задержке формирования навыков жевания и глотания густой пищи, а также к нарушениям пищевого поведения, отказу от употребления отдельных групп продуктов, в частности овощей и фруктов, в более старшем возрасте [1, 6, 7].

В период с 4 до 6 мес возрастает потребность младенца в основных макронутриентах, витаминах и минеральных веществах, восполнить которые только за счет грудного молока часто бывает невозможно, даже при адекватном рационе кормящей женщины (табл. 1) [8].

В частности, к концу первого полугодия жизни младенцы имеют высокий риск формирования дефицита железа в условиях активного роста и повышенной потребности в данном микроэлементе [9]. Результаты проведенных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что введение продуктов прикорма с 4 мес на фоне продолженного грудного вскармливания положительно влияет на запасы железа в организме младенцев, даже в группах населения с низким риском формирования дефицитных состояний [10–12].

Одним из предметов дискуссии в отношении сроков введения продуктов прикорма явилось влияние характера вскармливания младенцев на риски возникновения инфекционных заболеваний. Результаты многочисленных исследований показали, что продолжительное грудное вскармливание позволяет защитить младенцев от инфекций и снизить потребность в госпитализациях [4]. При этом стоит отметить, что отдельные работы, в частности крупное когортное исследование в Великобритании (Millennium Birth Cohort Study), продемонстрировали, что по сравнению с группой детей на исключительно грудном вскармливании более высокие риски госпитализации имели младенцы с ранним введением молочной смеси, а не продуктов прикорма [13]. В рандомизированном контролируемом исследовании ЕАТ анализировали состояние младенцев двух групп с различной продолжительностью исключительно грудного вскармливания (16 и 24 нед.). Авторы продемонстрировали, что родители достоверно чаще сообщали о наличии у детей инфекции верхних дыхательных путей при раннем начале прикорма, при этом значимых различий в частоте инфекций нижних дыхательных путей, включая бронхолиты, а также инфекционных гастроэнтеритов между группами определено не было. Таким образом, обе работы продемонстрировали, что вве-

дение прикорма младенцам в период с 4 до 6 мес не приводит к увеличению риска заболеваемости, за исключением инфекций верхних дыхательных путей [14].

Таблица 1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах, витаминах и минеральных веществах у детей первого года жизни

| Показатели (в сутки) | Возрастная группа | | |
|--------------------------------------|-------------------|------------|-------------|
| | 0–3 мес | 4–6 мес | 7–11 мес |
| Энергия и пищевые вещества | | | |
| Энергия, ккал | 115* | 115* | 110* |
| Белок, г | 2,2* | 2,6* | 2,9* |
| Жиры, г | 6,5* | 6* | 5,5* |
| ДГК, мг | 100 | | |
| Углеводы, г | 13* | 13* | 13* |
| Витамины | | | |
| Витамин С, мг | 30 | 35 | 40 |
| Витамин В1, мг | 0,3 | 0,4 | 0,5 |
| Витамин В2, мг | 0,4 | 0,5 | 0,6 |
| Витамин В6, мг | 0,4 | 0,5 | 0,6 |
| Ниацин, мг | 5,0 | 6,0 | 7,0 |
| Витамин В12, мкг | 0,3 | 0,4 | 0,5 |
| Фолаты, мкг | 50 | 60 | |
| Пантотеновая кислота, мг | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| Биотин, мкг | 10 | | |
| Витамин А, мг рет. экв | 400 | | |
| Витамин Е (α-токоферол), мг ток. экв | 3,0 | 4,0 | |
| Витамин Д, мкг | 10,0 | | |
| Витамин К, мкг | 30,0 | | |
| Кальций, мг | 400 | 500 | 600 |
| Фосфор, мг | 300 | 400 | 500 |
| Магний, мг | 55 | 60 | 70 |
| Натрий, мг | 200 | 280 | 350 |
| Хлориды, мг | 300 | 450 | 550 |
| Железо, мг | 4,0 | 7,0 | 10,0 |
| Цинк, мг | 3,0 | | 4,0 |
| Йод, мкг | 7,0 | | |
| Медь, мг | 0,5 | | |
| Марганец, мг | – | | 0,02–0,5 |
| Молибден, мкг | – | | 10 |
| Селен, мг | 10 | | 12 |
| Фтор, мг** | – | | 0,4 |

* Потребности для детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, в энергии, белках, жирах, углеводах даны в г/кг массы тела.

** Адекватный уровень потребления.

Период 4–6 мес важен для первого знакомства с новыми продуктами с позиции формирования иммунологической толерантности. В основу этой концепции были положены данные о росте заболеваемости пищевой аллергией, несмотря на рекомендации ограничить и отложить воздействие потенциально аллергенных продуктов, включая коровье молоко, яйца, рыбу, глютен, орехи [2]. В то же время отдельные исследования указывали на то, что в странах, где, например, арахис используется в качестве прикорма, частота аллергии на него существенно ниже [15]. Эти наблюдения позволили предполагать, что иммунная толерантность к пищевым антигенам может формироваться при повторном его попадании в организм в определенный «критический период», когда дополнительный эффект могут оказывать иные факторы, в частности грудное вскармливание. Систематический обзор, опубликованный в 2016 г., продемонстрировал, что раннее введение яиц в возрасте от 4 до 6 мес коррелировало со снижением риска аллергии на яйца [16]. Другая группа исследователей продемонстрировала аналогичные данные в отношении арахиса, показав, что раннее введение арахиса в возрасте от 4 до 11 мес позволяло снизить риск аллергии [17]. Интересно, что в исследовании Du Toit и соавт. доля младенцев с положительными результатами кожных прик-тестов прогрессивно увеличивалась по мере увеличения возраста поступления антигена, а наибольшее количество детей без сенситизации было отмечено в группе пациентов, которым арахис впервые вводился в возрасте от 4 до 6 мес. На основании данного исследования международные ассоциации детских аллергологов рекомендовали младенцам с высоким уровнем риска аллергии на арахис ранний контакт с продуктом под контролем специалиста [18].

Концепция формирования иммунологической толерантности активно обсуждалась и в отношении возможностей профилактики целиакии. Результаты исследований, выполненных на рубеже XX–XXI вв., стали основанием для дискуссии о том, влияет ли грудное вскармливание и сроки введения глютеносодержащих продуктов на риски формирования глютеносодержащей энтеропатии. В 2008 г. на основании имеющихся научных данных Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов ESPGHAN пришло к выводу, что целесообразно избегать как раннего (ранее 4 мес), так и позднего (позже 7 мес) введения глютена и рекомендовало введение глютеносодержащих продуктов на фоне продолженного грудного вскармливания в период с 4 до 6 мес в целях профилактики не только целиакии, но и сахарного диабета 1 типа и аллергии на пшеницу [19]. Однако последующие, хорошо организованные рандомизированные клинические

исследования опровергли возможности профилактики целиакии путем влияния на практику вскармливания на 1 году жизни, определив генетический фактор (эффект «дозы гена») как ведущий в реализации риска развития заболевания [20, 21]. Аналогичные данные были получены в последующих работах, анализирующих влияние характера вскармливания на риски развития сахарного диабета 1 типа. Исследователи продемонстрировали, что лишь введение глютена в возрасте до 3 мес достоверно увеличивало риски развития диабета, в то время как любые сроки знакомства с продуктом после 3 мес не влияли на частоту возникновения заболевания [22].

Введение прикорма в срок от 4 до 6 мес является важным аспектом формирования вкусовых предпочтений и правильного пищевого поведения. В работе Beauchamp G.K. и Morgan M. была изучена динамика восприятия сладкого вкуса ребенком на протяжении первых 2 лет жизни [23]. В ходе исследования авторами вначале была проведена оценка исходного отношения младенцев к различным концентрациям раствора сахарозы (0,6М, 0,2М) и воде. Оказалось, что новорожденные высасывали больше 0,6-молярного раствора сахарозы, чем 0,2-молярного, а последнего больше, чем воды. В возрасте 6 мес дети были разделены на две группы: младенцам первой группы в рацион питания регулярно добавлялась подслащенная сахарозой вода, вторая группа данного раствора не получала. К двухлетнему возрасту участники, которые регулярно пили подслащенный раствор, демонстрировали желание употребить большее количество сахарозы, хотя данный эффект не распространялся на другие сладкие напитки или продукты. Результаты эксперимента позволили авторам сделать вывод о том, что уровень потребления сахара на раннем этапе развития имеет также долгосрочное влияние на предпочтение к сладкому в последующем. По наблюдениям Stein L.J. с соавт. было установлено, что отношение к соленой пище у детей 12–14 лет может отличаться в зависимости от особенностей питания на первом году жизни [24]. Авторы выявили, что подростки, которые вскармливались смесью с пониженным содержанием хлора в первые 6 мес жизни, также демонстрировали более явное предпочтение к соленому вкусу, по сравнению со своими сверстниками. Несмотря на то что результаты представленных исследований могут показаться на первый взгляд противоречивыми, неоспоримым является тот факт, что отношение к соленому вкусу у ребенка формируется под непосредственным влиянием характера вскармливания на ранних этапах развития. Принимая во внимание возможность изменения вкусовых предпочтений ребенка в постнатальном периоде, многих исследователей интересовал вопрос суще-

ствования определенного «критического периода», когда влияние внешних факторов максимально. В своих работах J. Mennella с соавт. использовали гидролизную смесь, имеющую отчетливый кисловатый или горький вкус, для оценки ее восприятия ребенком в различные возрастные периоды [25]. В декретированные сроки младенцам в течение 2 дней были последовательно предложены две различные смеси: в первый день – стандартная, во второй – смесь на основе гидролиза казеинового белка. Фиксировались съеденный объем продукта и реакция на него ребенка. Результаты исследования продемонстрировали, что в возрасте 2 мес дети спокойно воспринимали вкус гидролизованной смеси, хотя в ходе видеорегистрации было установлено, что младенцы отличали горьковатый вкус продукта, демонстрируя умеренное выражение недовольства. В возрасте 7 мес те же младенцы категорически отвергали гидролизованную смесь, при этом восприимчивость к горькому вкусу существенным образом возрастала в период с 4 до 7 мес. Интересным оказался тот факт, что если младенцы получали гидролизованную смесь в течение первых 4 мес, к 7-месячному возрасту они также не отказывались от продукта, хотя воспринимали его с меньшим желанием, чем когда вскармливались смесью на протяжении всех 7 мес. При динамическом наблюдении за детьми авторами было установлено, что те участники исследования, которые получали гидролизованную смесь на протяжении первых месяцев жизни, с большим желанием в последующем воспринимали кислые напитки в возрасте 4–5 лет. Таким образом, исследователи подтвердили наличие определенного «критического окна» в формировании вкусового восприятия ребенка, и хотя точно сроки его установить довольно трудно, очевидно, что оно находится на первом году жизни в период между 2 и 7 мес. До настоящего времени открытым также остается вопрос о том, какой объем продукта необходим младенцам в этот период, чтобы они запомнили его вкус, однако не вызывает сомнений, что однократного знакомства с новым вкусом в первые месяцы недостаточно, чтобы он спокойно воспринимался ребенком в последующем.

Интересно, что при динамическом наблюдении за детьми более старшего возраста (3; 5; 8 лет) исследователи установили, что пищевые предпочтения, сформированные в первые 3 года жизни, остаются в дальнейшем довольно стабильными: количество и набор продуктов питания в рационе ребенка практически не меняется. Nicklaus с соавт. в долгосрочном исследовании проследили за особенностями питания детей, начиная с 2–3-летнего возраста до 22 лет, и также установили, что вкусовые предпочтения подростков и взрослых были

весьма предсказуемыми на основании анализа их рациона питания в раннем возрасте [27].

Сроки и последовательность введения новых продуктов должны быть установлены педиатром индивидуально для каждого ребенка с учетом особенностей развития пищеварительной системы, уровня обмена веществ, а также особенностей функционирования центральной нервной системы и готовности к восприятию пищи. Учитывая, что современные адаптированные молочные смеси содержат в своем составе адекватный набор витаминов и минеральных веществ, отсутствует необходимость проводить коррекцию по этим веществам продуктами прикорма в более ранние сроки, чем при вскармливании грудным молоком, поэтому схема введения прикорма может быть единой (табл. 2) [2].

Большинство отечественных нутрициологов сходятся во мнении, что в питании ребенка первого года жизни целесообразно использовать продукты прикорма промышленного производства, соответствующие строгим гигиеническим требованиям, обладающие гарантированным химическим составом и необходимой консистенцией [2].

На российском рынке детского питания особого внимания заслуживает продукция компании **HiPP**, которая стала первым производителем органиче-

Таблица 2. Примерная схема введения продуктов детям первого года жизни

| Наименование продуктов и блюд (г, мл) | Возраст (мес) | | | | |
|--|---------------|-------------|---------------|---------------|----------------|
| | 4-5 | 6 | 7 | 8 | 9-12 |
| Овощное пюре | 10-150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| Каша | 10-150 | 150 | 150 | 180 | 200 |
| Мясное пюре промышленного производства / отварное мясо | | 5-30 / 3-15 | 40-50 / 20-30 | 60-70 / 30-35 | 80-100 / 40-50 |
| Фруктовое пюре* | 5-50 | 60 | 70 | 80 | 90-100 |
| Желток | | | 1/4 | 1/2 | 1/2 |
| Творог** | | | | 10-40 | 50 |
| Рыбное пюре | | | | 5-30 | 30-60 |
| Фруктовый сок | | | | 5-60 | 80-100 |
| Кефир и др. неадаптированные кисломолочные продукты | | | | 200 | 200 |
| Печенье | | 3-5 | 5 | 5 | 5 |
| Хлеб пшеничный, сухари | | | | 5 | 10 |
| Растительное масло | 1-3 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| Сливочное масло | 1-4 | 4 | 4 | 5 | 5 |

* Не в качестве первого прикорма.

** По показаниям с 6 мес.



Органическое питание – безупречное качество для первого прикорма

- ✓ Создано и выращено в экологически чистом месте
- ✓ Без применения пестицидов и минеральных удобрений
- ✓ Без регуляторов роста, антибиотиков и гормонов
- ✓ Проходит ежегодное подтверждение безопасности и качества

Telegram-канал
для медицинских
специалистов



ского детского питания, успешно прошедшим сертификацию в соответствии с законодательством об органической продукции. Компания **NiPP** имеет более чем полувековой опыт производства органического питания, основанный на отказе от использования минеральных удобрений и пестицидов, антибиотиков и продуктов генной инженерии. Высокое качество первичного сырья (злаков, овощей, фруктов) достигается за счет его культивирования на высококачественных почвах с учетом естественных механизмов обновления. За последние 20 лет были опубликованы многочисленные исследования, убедительно демонстрирующие максимальную безопасность органических продуктов и преимущества из использования в питании детей. Так, в работе американских авторов было показано, что средние концентрации специфических метаболитов пестицидов (малатиона и хлорпирифоса) в моче младших школьников снижаются до необнаруживаемых сразу после введения участникам органических диет и остаются таковыми до тех пор, пока в рацион детей не возвращают обычные продукты питания [27]. Аналогичные данные были получены другим коллективом исследователей, также продемонстрировавших, что органическая диета связана со значительным снижением выделения с мочой некоторых метаболитов пестицидов и исходных соединений [28]. Полученные результаты представляют особый интерес в свете имеющихся данных в отношении негативного влияния фосфорорганических соединений на состояние здоровья, заключающегося в формировании поведенческих нарушений и снижения концентрации внимания у детей, увеличения риска развития бронхиальной астмы и онкологических заболеваний, а также негативного влияния на репродуктивную функцию [29–32].

Многие исследования были посвящены изучению преимуществ состава органических продуктов в сравнении с обычными. В частности, ученые продемонстрировали, что органические мясные продукты содержат достоверно более высокую концентрацию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), включая омега-3-ПНЖК [33], оказывающих важнейшее влияние на процесс постнатального становления нервной системы и зрительного анализатора младенцев [34]. Аналогичные данные в отношении жирового состава были получены при сравнении состава обычного и органического молока. В систематическом обзоре Šrednicka-Tober D. с соавт. было продемонстрировано, что концентрации общих и омега-3-ПНЖК были значительно выше в органическом молоке, примерно на 7% и 56% соответственно. Концентрации α-линоленовой кислоты и ДЦПНЖК (ЭПК + ДПК + ДГК) также значительно преобладали в органическом молоке, превышая

средние концентрации в обычных продуктах на 69% и 57% соответственно. Авторы также показали, что органическое молоко содержит значительно более высокие концентрации альфа-токоферола и железа при более низком содержании I и Se [35].

В линейке органического питания NiPP представлен широкий ассортимент злаковых овощных и мясных продуктов для максимально безопасного первого прикорма, а также разнообразные поликомпонентные готовые блюда, позволяющие сформировать сбалансированное и разнообразное меню ребенка на этапе расширения рациона после 8 месяцев.

Литература

1. Современная практика введения продуктов прикорма: кому? Когда? Сколько? / Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова, Н.Г. Сутян, И.В. Бережная // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 44–50.
2. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: П78 методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М. : б. и., 2019. 112 с.
3. Kramer M.S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. Issue 8. Art. No.: CD003517. DOI: 10.1002/14651858.CD003517.
4. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition / M. Fewtrell [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017. Vol. 64, No. 1. P. 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
5. Influence of the weaning diet on the changes of glucose metabolism and of insulin sensitivity / J. Girard [et al.] // Proceedings of the Nutrition Society. 1993. Vol. 52, No. 2. P. 325–333. DOI: 10.1079/pns19930068.
6. Northstone K., Emmett P., Nethersole F. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months // Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2001. Vol. 14, No.1. P. 43–54. DOI: 10.1046/j.1365-277x.2001.00264.x.
7. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age // Maternal & Child Nutrition. 2009. Vol. 5, No. 1. P. 75–85. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2008.00153.x.
8. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

9. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers / M. Domellöf [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014. Vol. 58, No. 1. P. 119–129. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000206.
10. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life / K. Dube [et al.] // *Journal of Clinical Nutrition*. 2010. Vol. 29, No. 6. P. 773–778. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.05.002.
11. Complementary food with low (8%) or high (12%) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial / K. Dube [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010. Vol. 49, No. 1. P. 11–18. DOI: 10.1007/s00394-009-0043-9.
12. Chantry C.J., Howard C.R., Auinger P. Full breastfeeding duration and risk for iron deficiency in U.S. infants // *Breastfeeding and medications*. 2007. Vol. 2, No. 2. P. 63–73. DOI: 10.1089/bfm.2007.0002.
13. Quigley M.A., Kelly Y.J., Sacker A. Infant feeding, solid foods and hospitalisation in the first 8 months after birth // *Archives of Disease in Childhood*. 2009. Vol. 94, No. 2. P. 148–150. DOI: 10.1136/adc.2008.146126.
14. EAT Study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen / M.R. Perkin [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 137, No. 5. P. 1477–1486.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322.
15. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy / G. Du Toit [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 122, No. 5. P. 984–991. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.039.
16. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / D. Ierodiakonou [et al.] // *JAMA*. 2016. Sep. 20. Vol. 316, No. 11. P. 1181–1192. DOI: 10.1001/jama.2016.12623.
17. Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption / G. Du Toit [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 2016. Apr. 14. Vol. 374, No. 15. P. 435–443. DOI: 10.1056/NEJMoa1514209.
18. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants / D.M. Fleischer [et al.] // *Allergy*. 2015. Vol. 70, No. 10. P. 1193–1195. DOI: 10.1111/all.12687.
19. ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Agostoni [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008. Vol. 46, No. 1. P. 99–110. DOI: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd.
20. 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.
21. SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children / E. Lionetti [et al.] // *New England Journal of Medicine*, *NEJM*. 2014. Oct. 2. Vol. 371, No. 14. P. 1295–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697.
22. Systematic Review: Early Infant Feeding and the Risk of Type 1 Diabetes / M. Pieścik-Lech, A. Chmielewska, R. Shamir, H. Szajewska // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64, No. 3. P. 454–459. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001293.
23. Beauchamp G.K., Moran M. Acceptance of sweet and salty tastes in 2-year-old children // *Appetite*. 1984. Vol. 5, No. 4. P. 291–305. DOI: 10.1016/s0195-6663(84)80002-1.
24. Increased liking for salty foods in adolescents exposed during infancy to a chloride-deficient feeding formula / L.J. Stein [et al.] // *Appetite*. 1996. Vol. 27, No. 1. P. 65–77. DOI: 10.1006/appe.1996.0034.
25. Mennella J.A., Griffin C.E., Beauchamp G.K. Flavor programming during infancy // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, No. 4. P. 840–805. DOI: 10.1542/peds.113.4.840.
26. A prospective study of food preferences in childhood / S. Nicklaus, V. Boggio, C. Chabanet, S. Issanchou // *Food Quality and Preference*. 2004. Vol. 15, No. 7–8. P. 805–818. DOI: org/10.1016/j.foodqual.2004.02.010.
27. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides / C. Lu [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. 2006. Vol. 114, No. 2. P. 260–2663. DOI: 10.1289/ehp.8418.
28. Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults / C. Hyland [et al.] // *Environmental Research*. 2019. Vol. 171. P. 568–575. DOI: 10.1016/j.envres.2019.01.024.
29. Quirós-Alcalá L., Mehta S., Eskenazi B. Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children: NHANES 1999–2002 // *Environmental Health Perspectives*. 2014. Vol. 122, No. 12. P. 1336–1342. DOI: 10.1289/ehp.1308031.
30. Decreased lung function in 7-year-old children with early-life organophosphate exposure / R. Raanan [et al.] // *Thorax*. 2016. Vol. 71, No. 2. P. 148–153. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206622.
31. Cancer health effects of pesticides: systematic review / K. Bassil [et al.] // *Canadian Family Physician*. 2007. Vol. 53, No. 10. P. 1704–1711.
32. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? / R.W. Bretveld [et al.] // *Reproductive Biology Endocrinology*. 2006. Vol. 31, No. 4. P. 30. DOI: 10.1186/1477-7827-4-30.
33. Composition differences between organic and conventional meat: a systematic literature review and meta-analysis / D. Średnicka-Tober [et al.] // *British Journal of Nutrition*. 2016. Mar. 28. Vol. 115, No. 6. P. 994–1011. DOI: 10.1017/S0007114515005073.
34. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Мембраны жировых глобул молока: значение для адаптации жирового компонента молочных смесей // *Доктор.Ру*. 2023. № 22 (7). С. 13–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-13-17.
35. Higher PUFA and n-3 PUFA, conjugated linoleic acid, α -tocopherol and iron, but lower iodine and selenium concentrations in organic milk: a systematic literature review and meta- and redundancy analyses / D. Średnicka-Tober [et al.] // *British Journal of Nutrition*. 2016. Mar. 28. Vol. 115, No. 6. P. 1043–1060. DOI: 10.1017/S0007114516000349.

С.И. Бабатова¹, А.Б. Сугак², д-р мед. наук, Е.А. Филиппова^{2, 3}, канд. мед. наук,
З.Н. Батдалова^{1, 4}, канд. мед. наук, Н.А. Пекарева², д-р мед. наук, В.С. Павлова², канд. мед. наук,
М.В. Подгузов⁵, М.И. Пыков^{2, 3}, д-р мед. наук, профессор

РОЛЬ ВРЕМЕНИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РАСШИРЕНИЯ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ключевые слова: расширение чашечно-лоханочной системы, ультразвуковая диагностика, новорожденные

Keywords: calyx-pelvis system dilation, ultrasonography, newborns

Резюме. Цель – оценить роль времени проведения первого ультразвукового исследования (УЗИ) (до и после первых двух суток жизни) в оценке расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) у новорожденных.

Материал и методы. Проведено сравнение ультразвуковой картины органов мочевыделительной системы (МВС) у детей, впервые обследованных в возрасте от 0 до 2 суток жизни (1-я группа, n = 115) и в возрасте от 3 до 10 суток жизни (2-я группа, n = 70), а также динамики ее состояния на протяжении первых двух месяцев жизни. Оценка данных УЗИ проводилась в соответствии с классификацией UTD.

Результаты. При наблюдении в течение двух месяцев у пациентов 1-й группы реже происходило уменьшение категории UTD (у 12%), реже категория оставалась прежней (у 49%) и чаще происходило ее увеличение (у 39%), чем во 2-й группе (у 23%, 63% и 14%, соответственно) ($p < 0,05$). Хирургическое вмешательство выполнено 22% детей из 1-й и 14% детей из 2-й группы ($p > 0,05$). В 1-й группе операции проведены шести пациентам с категориями UTD 0 и I (норма и низкий риск уропатий). Во 2-й группе ни одному пациенту с категориями UTD 0 и I операции не проводились.

Выводы. Из-за физиологической олигурии и дегидратации новорожденного в первые двое суток жизни возможно недооценить степень расширения ЧЛС или пропустить патологию органов МВС, в том числе тяжелую, для коррекции которой потребуются хирургическое вмешательство.

Summary. Objective – to evaluate the role of the time of the first ultrasound examination (US) (before and after the first 2 days of life) in assessing the calyx-pelvic system dilation in newborns.

Material and methods. The comparison of the US picture of the urinary tract (UT) in children examined for the first time at the age of 0 to 2 days of life (group 1, n = 115) and at the age of 3 to 10 days of life (group 2, n = 70), as well as the dynamics of its condition during the first 2 months of life, was carried out. The US data was evaluated in accordance with the UTD classification.

Results. When followed up for 2 months, patients in group 1 had a decrease in the UTD category less often (in 12%), the category remained the same less often (in 49%) and its increase more often (in 39%) than in group 2 (in 23%, 63% and 14%, respectively) ($p < 0.05$). Surgical intervention was performed by 22% of children from group 1 and 14% of children from group 2 ($p > 0.05$). In group 1, operations were performed on 6 patients with UTD 0 and I (normal and low risk of uropathies). In group 2, none of the patients with UTD 0 and I underwent surgery.

Conclusion. Due to physiological oliguria and dehydration of the newborn in the first 2 days of life, it is possible to underestimate the calyx-pelvic system dilation degree or miss the UT pathology, including severe uropathies, which will require surgical intervention.

Для цитирования: Роль времени проведения первого ультразвукового исследования в оценке расширения чашечно-лоханочной системы у новорожденных / С.И. Бабатова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 11–17.

For citation: The role of the time of the first ultrasound examination in assessing the expansion of the calyx-pelvic system in newborns / S.I. Babatova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(3): 11–17. (in Russ.)

¹ ООО Детская клиника «Кидней», г. Махачкала, Республика Дагестан

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

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

⁴ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала, Республика Дагестан

⁵ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

ВВЕДЕНИЕ

Расширение почечной лоханки (пиелюктазия) – наиболее часто встречающаяся аномалия плода, которая выявляется при проведении антенатального ультразвукового скрининга у 1–5% всех беременных [1–5]. В большинстве случаев (50–70%) пиелюктазия является транзиторной и разрешается либо до рождения, либо в течение первых лет жизни ребенка, однако примерно в трети случаев она является признаком различных обструктивных и необструктивных уропатий [6, 7]. Цель ультразвукового исследования (УЗИ) новорожденного с антенатально выявленной пиелюктазией – оценка наличия и степени тяжести уропатии для определения дальнейшей тактики его ведения. В большинстве отечественных и зарубежных руководств указано, что первое постнатальное УЗИ органов мочевыделительной системы (МВС) следует проводить не ранее 48 часов жизни в связи с тем, что возможна недооценка степени расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) из-за физиологической олигурии и дегидратации [1, 2, 6–8]. Однако научных исследований, посвященных влиянию времени проведения первого УЗИ на степень расширения ЧЛС крайне мало, большинство из них проведены более 25 лет назад и основаны на малом количестве наблюдений [9–12]. Более того, результаты данных работ противоречивы – некоторые авторы считают, что раннее проведение первого УЗИ не оказывает существенного влияния на результат [11, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль времени первого УЗИ органов МВС (до и после первых двух суток жизни) в оценке расширения ЧЛС у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках двуцентрового исследования клинической значимости новой классификации расширения ЧЛС у детей UTD-2014, выполненного в детской клинике «Кидней», г. Махачкала, и в НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова, г. Москва, проведен ретроспективный анализ историй развития и историй болез-

ни 319 детей с расширением ЧЛС, которым было выполнено УЗИ органов МВС за период с 2017 по 2023 год. В часть исследования, представленную в данной статье, были отобраны 185 пациентов, соответствующих следующим критериям: возраст на момент проведения первого УЗИ от 0 до 10 дней жизни, наличие не менее двух УЗИ органов МВС в возрасте от 0 до 60 дней жизни. Критериями исключения были: наличие кистозной дисплазии почки, инфекций МВС, врожденных пороков развития других органов, помимо органов МВС.

Учитывали следующие факторы и события: пол ребенка, возраст на момент первого УЗИ, результаты ante- и постнатального УЗИ органов МВС, динамику категории UTD между первым и последним УЗИ в первые 2 месяца жизни (уменьшение категории, отсутствие изменений, увеличение категории), время клинического наблюдения в катамнезе, хирургическое вмешательство для коррекции уропатий, возраст на момент проведения операции.

Оценку органов МВС проводили в соответствии с классификацией UTD 2014 и 2022 [6, 13] на основании данных УЗИ (табл. 1, рис.1):

- UTD 0 (норма) – изолированное расширение почечной лоханки <10 мм (измеряли переднезадний размер интратанальной части лоханки на поперечном срезе), чашечки не расширены, нет патологии паренхимы почки, мочеточников и мочевого пузыря.
- UTD I (низкий риск уропатий) – расширение лоханки от 10 до 15 мм или <10 мм, но имеется расширение центральных чашечек; нет патологии паренхимы почки, мочеточников и мочевого пузыря.
- UTD II (средняя степень риска уропатий) – расширение лоханки ≥ 15 мм, или 10–15 мм, но имеется расширение периферических чашечек или мочеточника (≥ 4 мм); паренхима почки и мочевой пузырь не изменены.
- UTD III (высокий риск уропатий) – размер почечной лоханки ≥ 10 мм или <10 мм, но имеется расширение чашечек, а также патология паренхимы почки (истончение, изменение структуры)

Таблица 1. Классификация UTD [14, с изменениями]

| Категория UTD | Переднезадний размер лоханки на поперечном срезе | Расширение чашечек | Расширение мочеточников | Патология паренхимы почки и/или мочевого пузыря* |
|-----------------------------|--|--------------------|-------------------------|--|
| 0 (норма) | <10 мм | нет | нет | нет |
| I (низкий риск уропатий) | 10–15 мм | центральных | нет | нет |
| II (средний риск уропатий) | ≥ 15 мм | периферических | есть | нет |
| III (высокий риск уропатий) | ≥ 10 мм | любое | есть или нет | есть |

* Патология паренхимы: истончение кортикального слоя, повышение эхогенности, или кистозная дисплазия, нарушение кортикомедуллярной дифференцировки. Патология мочевого пузыря: утолщение стенок, расширение задней уретры, уретероцеле.

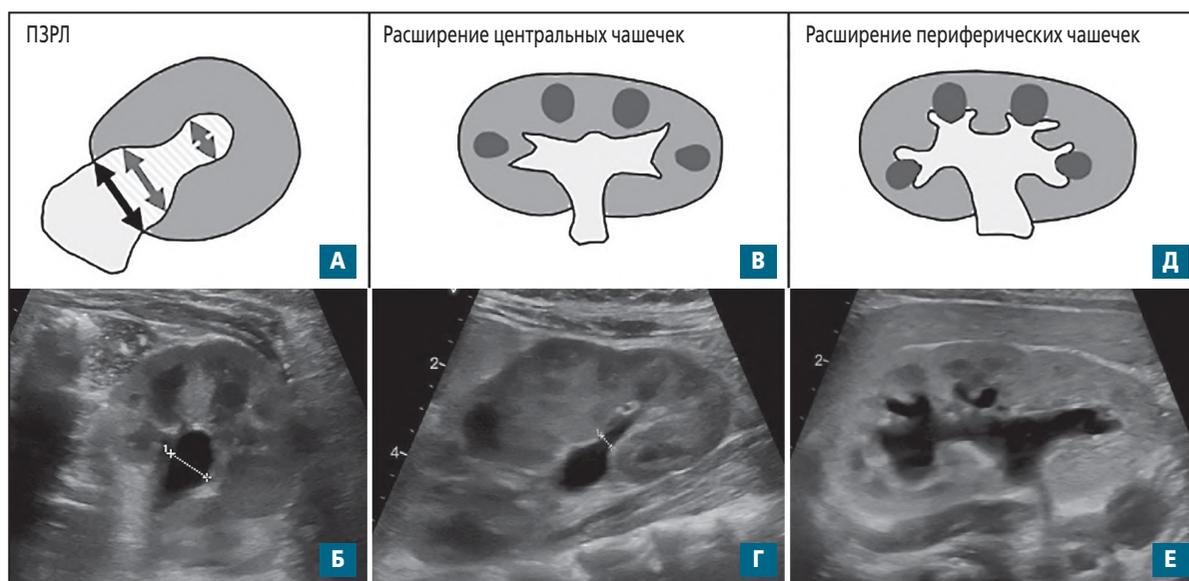


Рис. 1. Схема определения основных ультразвуковых признаков расширения чашечно-лоханочной системы в соответствии с классификацией UTD [14, с изменениями]

- А** – переднезадний размер лоханки (ПЗРЛ) – максимальный размер интратрениальной части лоханки, измеренный на поперечном срезе (черная двусторонняя стрелка) (схема)
- Б** – эхограмма почки, поперечный срез, лоханка смешанного типа, переднезадний размер интратрениальной части 8 мм
- В** – расширенные центральные чашечки выглядят как небольшие «выпячивания» краев почечной лоханки (схема)
- Г** – эхограмма почки, продольный срез, небольшое расширение лоханки и нижней центральной чашечки (3 мм)
- Д** – расширенные периферические чашечки охватывают сосочки медуллярных пирамид в форме «чаш» (схема)
- Е** – эхограмма почки, продольный срез, расширение лоханки, центральных и периферических чашечек

или патология мочевого пузыря (утолщение стенок, расширение задней уретры, уретероцеле в просвете).

Для статистического анализа данных использовали статистическое программное обеспечение IBM SPSS v.17.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Учитывая отсутствие нормального распределения данных и малый объем выборки, использовали непараметрические методы и тесты. Для описания характеристик пациентов использовали методы описательной статистики с указанием медианы, минимального и максимального значений, межквартильного диапазона (Ме (min-max) 25%; 75%). Для качественных данных определяли показатели частоты (%). Для сравнения данных в группах использовался метод Краскала – Уоллиса и Манна Уитни. Значимость различий между выявленными в результате исследования исходами проводилась с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети были разделены на две группы в зависимости от возраста при проведении первого УЗИ: 1-я группа – 115 детей, которым первое УЗИ проведено в возрасте от 0 до 2 суток жизни; 2 группа – 70 детей, которым первое УЗИ проведено в возрасте

от 3 до 10 суток жизни. На основании результатов первого УЗИ детям была присвоена категория UTD (0, I, II или III). 112 детям (61%) УЗИ органов МВС в первые два месяца жизни было проведено дважды, 73 детям (39%) – более двух раз (от 3 до 5).

Общая характеристика обследованных детей и распределение их по группам в соответствии с категорией UTD представлены в таблицах 2 и 3.

В 1-й группе оперативное лечение уропатий в катмнезе проведено двум пациентам с категорией UTD 0 (норма) и четырем пациентам с категорией UTD I (низкий риск развития уропатий). У всех шести пациентов расширение ЧЛС было выявлено антенатально. Оба ребенка, которым по данным первого УЗИ была присвоена категория UTD 0, были прооперированы в возрасте 12 дней по поводу рефлюксирующего мегауретера. Из детей, которым первоначально была присвоена категория UTD I, трое были прооперированы по поводу гидронефроза вследствие стеноза пиелoureтерального соустья в возрасте 12 дней, 2,3 и 6,5 мес, один ребенок – по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) в возрасте 16,8 мес. Во 2-й группе пациентам, которым по данным первого УЗИ были присвоены категории UTD 0 и I, оперативное лечение за время наблюдения ни в одном случае не проводилось.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

| Показатели абс (%), Me (min-max) 25%о; 75%о | | Группа 1 (n = 115) | Группа 2 (n = 70) | Р |
|--|-------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| Пол | мальчики | 87 (76%) | 56 (80%) | 0,26 |
| | девочки | 28 (24%) | 14 (20%) | 0,26 |
| Данные антенатального УЗИ | нет данных | 1 (1%) | 1 (2%) | 0,28 |
| | выявлено расширение ЧЛС | 85 (74%) | 52 (74%) | 0,5 |
| | расширение ЧЛС не выявлено | 29 (25%) | 17 (24%) | 0,5 |
| Возраст на момент первого УЗИ, дни | | 1 (0–2) 0;2 | 4 (3–10) 3;5 | <0,0001 |
| Возраст на момент проведения последнего УЗИ за период наблюдения (первые 60 дней жизни), дни | | 21 (6–52) 10;35 | 31 (7–56) 18;38 | 0,3 |
| Клиническое наблюдение в катамнезе, дни | | 161 (6–1971) 23;488 | 228 (7–1328) 45;553 | 0,2 |
| Проведено оперативное лечение уропатий | | 25 (22%) | 10 (14%) | 0,09 |
| Возраст на момент проведения операции, дни | | 19 (9–700) 12;75 | 98,5 (11–503) 21;165 | 0,17 |

При оценке динамики категории UTD за время наблюдения установлено, что у детей 1-й группы достоверно реже происходило ее уменьшение, реже категория не изменялась и чаще происходило ее увеличение ($p < 0,05$) в первые два месяца жизни (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о значительном занижении оценки степени риска развития уропатий у пациентов, которым проведено первое УЗИ в возрасте от 0 до 2 суток жизни, по сравнению с детьми, которым первое УЗИ проведено в возрасте старше 2 суток жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для объективной ультразвуковой оценки органов МВС чрезвычайно важна степень гидратации пациента. Известно, что гидратация увеличивает размер почечной лоханки, вероятно, из-за увеличения объема выделяемой жидкости и объема мочевого пузыря [15]. Напротив, при дегидратации разме-

ры лоханки могут уменьшаться. Для новорожденных первых дней жизни характерна физиологическая олигурия – первое мочеиспускание у здоровых детей происходит в среднем через 12 ч, у 25% – после 12 ч, у 7% – через 24 ч и примерно 0,6% новорожденных не дают мочи даже спустя 48 ч после рождения [16]. Это происходит из-за того, что во внутриутробном периоде основным выделительным органом плода является плацента, а после рождения, когда нагрузка на почки младенца резко возрастает, величины клубочковой фильтрации оказывается недостаточно для выведения осмотически активных веществ и электролитов [1, 2, 16]. Кроме того, транзиторная олигурия в первые дни жизни обусловлена относительной дегидратацией из-за малого поступления жидкости в организм в период становления лактации у матери, внепочечными потерями жидкости, увеличенной плацентарной трансфузией при осложненном течении родов и другими причинами [1, 2, 16]. Таким образом, из-за физиологической олигурии

Таблица 3. Распределение обследованных пациентов по подгруппам в соответствии с категорией UTD

| Категория UTD | Группа 1 (n = 115) | | Группа 2 (n = 70) | | Р |
|------------------|-----------------------|---|----------------------|---|-------------------|
| | Всего детей | Из них проведено оперативное лечение в катамнезе | Всего детей | Из них проведено оперативное лечение в катамнезе | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| UTD 0 | 31 (27%) | 2 | 8 (11%) | – | $p_{2,4} = 0,005$ |
| UTD I | 41 (36%) | 4 | 26 (37%) | – | $p_{2,4} = 0,45$ |
| UTD II | 28 (24%) | 9 | 25 (36%) | 5 | $p_{2,4} = 0,04$ |
| UTD III | 15 (13%) | 10 | 11 (16%) | 5 | $p_{2,4} = 0,29$ |

Таблица 4. Динамика категории UTD у пациентов за период наблюдения

| Показатели | Группа 1 (n = 115) | Группа 2 (n = 70) | p |
|-----------------------------|--|--|--------|
| Категория UTD уменьшилась | 14 (12%) | 16 (23%) | 0,024 |
| Категория UTD не изменилась | 56 (49%) | 44 (63%) | 0,032 |
| Категория UTD увеличилась | 45 (39%) 0→I – 14 0→II – 5 I→II – 15 I→III – 3 II→III – 8 | 10 (14%) 0→I – 2 0→II – 1 I→II – 4 I→III – 0 II→III – 3 | 0,0002 |

и дегидратации выполнение УЗИ в первые 48 часов жизни может приводить к недооценке степени расширения ЧЛС у новорожденного.

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ ультразвуковой картины органов МВС у детей, впервые обследованных до (1-я группа) и после (2-я группа) первых двух суток жизни. При наблюдении в течение первых двух месяцев у пациентов 1-й группы достоверно реже происходило уменьшение категории UTD (у 12%), реже категория оставалась прежней (у 49%) и чаще происходило ее увеличение (у 39%), чем во 2-й группе (у 23%, 63% и 14%, соответственно) ($p < 0,05$). Увеличение категории UTD у такой большой части пациентов в 1-й группе могло быть обусловлено не только истинным нарастанием степени уropатии, но и ее недооценкой при раннем проведении УЗИ. В 1-й группе двум пациентам с категорией UTD 0 (норма) и четырем пациентам с категорией UTD I (низкий риск уropатий) впоследствии проведены хирургические вмешательства – в трех случаях по поводу обструкции пиелоретерального соустья, в трех случаях – по поводу ПМР. Трое детей были прооперированы в неонатальном периоде, двое – позже, на первом году жизни, и один ребенок – на втором году жизни. Во 2-й группе ни одному пациенту с соответствующими категориями UTD (0 и I) операции не проводились. Полученные нами данные демонстрируют, что при выполнении УЗИ в первые 48 часов жизни из-за физиологической олигурии ЧЛС может быть не расширена даже в случаях выраженной обструкции пиелоретерального соустья.

Впервые возможность ложноотрицательных результатов раннего УЗИ показали в 1984 г. F.C. Laing et al. на примере трех пациентов с антенатально выявленным гидронефрозом [9]. При обследовании в первые сутки жизни УЗ-картина у детей была в пределах нормы, в то время как впоследствии у них была установлена обструкция верхних отделов МВС и двум детям выполнена пиелопластика. Авторы предположили, что нормальные результаты УЗИ

были обусловлены относительной дегидратацией и низкой клубочковой фильтрацией у детей в первые сутки жизни и рекомендовали проводить первое постнатальное УЗИ через несколько дней после выписки из роддома.

В исследовании S.W. Dejter и M.D. Gibbons (1989) из 35 детей с антенатально выявленным гидронефрозом в шести случаях УЗИ, проведенное в первые дни жизни, не выявило патологии [10]. УЗИ, проведенное в возрасте 2 мес, у пяти из них обнаружило умеренно выраженный гидронефроз, а дополнительные исследования – у двух обструктивную уropатию (в одном случае обструкцию пиелоретерального соустья, в другом – уретерovesикального соустья), потребовавшую хирургического вмешательства, у одного ребенка – ПМР. Авторы подчеркнули необходимость наблюдения и проведения повторного УЗИ всем новорожденным с антенатально выявленным гидронефрозом, несмотря на отсутствие патологии на первом постнатальном обследовании.

Позже, в 1997 г., S.G. Docimo и R.I. Silver на основании наблюдения 75 детей с антенатально выявленным гидронефрозом, которым УЗИ органов МВС было выполнено в первые 48 часов жизни, сделали вывод, что раннее проведение первого постнатального УЗИ не оказывает существенного влияния на его результат [11]. Из группы пациентов с нормальными результатами первого УЗИ, а также с минимальным или небольшим расширением ЧЛС, впоследствии был прооперирован один ребенок (пиелопластика в 18 мес). Из группы пациентов с умеренным и выраженным расширением ЧЛС по данным первого УЗИ прооперировано 20 (49%) детей. Все пациенты, которым потребовалась хирургическая коррекция на первом году жизни, имели положительный результат первого УЗИ, в то время как среди детей с отрицательным результатом первого УЗИ операция потребовалась лишь одному ребенку на втором году жизни. Авторы сделали вывод, что проведение УЗИ в первый день жизни увеличивает предсказательную ценность положительного результата, сохраняя при этом чувствительность, необходимую для обнаружения патологии, требующей ранней хирургической коррекции.

К такому же заключению пришли J.S. Wiener и S.M. O'Naга на основании проспективного наблюдения 21 ребенка с антенатально выявленным гидронефрозом [12]. Первое постнатальное УЗИ выполнялось в первые 48 ч жизни, повторное – между 7 и 10 днем жизни; оценку результатов проводили в соответствии с классификацией SFU. Из 32 почек большинство изменили степень гидронефроза между первым и вторым УЗИ: у 14 почек (44%) категория SFU увеличилась, у 10 почек (31%) – не изменилась,

у 8 (25%) почек – уменьшилась. УЗИ, проведенное в первые 48 часов жизни, как правило, недооценивало степень расширения ЧЛС, однако это не имело клинического значения – во всех случаях увеличения категории SFU к концу периода наблюдения пациенты имели легкую степень гидронефроза без необходимости хирургического вмешательства. Напротив, у почек с выраженным гидронефрозом категория SFU не изменилась между первым и вторым УЗИ. Авторы разработали локальные рекомендации для учреждения, в котором они работают, – проводить первое УЗИ в возрасте от 7 до 10 дней у новорожденных с односторонним или небольшим двусторонним гидронефрозом по данным антенатального скрининга; в первые сутки жизни – в случаях выявленных антенатально олигогидрамниона, обструкции уретры, мультикистозной дисплазии, двустороннего умеренного или выраженного гидронефроза, при неопределенности антенатального диагноза, а также при сомнении, что после выписки из роддома родители выполнят назначения и проведут УЗИ ребенку через неделю. В последующем данные рекомендации были одобрены многими экспертами и вошли в учебники и руководства для широкого клинического применения [1, 2, 6–8].

Данные нашего исследования согласуются с мнением, что при проведении УЗИ в первые двое суток жизни физиологическая олигурия новорожденных может маскировать или приводить к недооценке патологии органов МВС [9, 10]. В отличие от работ S.G. Docimo et al. и J.S. Wiener et al. [11, 12], основанных на результатах наблюдения малого количества пациентов и не выявивших тяжелой патологии у детей с нормальными результатами раннего УЗИ, наше исследование, основанное на гораздо более представительной группе пациентов, выявило несколько случаев тяжелых уропатий, которые не были обнаружены при раннем проведении УЗИ. У трех детей, отнесенных на основании данных раннего УЗИ к группе нормы или низкого риска уропатий, впоследствии диагностирован ПМР и выполнена его хирургическая коррекция. Известно, что ПМР – уропатия, степень выраженности которой не коррелирует с размером ЧЛС, и основным методом ее диагностики является не УЗИ, а ретроградная цистоуретерография [1, 2, 6, 7]. Это может объяснять отсутствие признаков тяжелой патологии по данным УЗИ в первые дни жизни. Еще у трех детей из нашего исследования, отнесенных на основании данных раннего УЗИ к группе нормы или низкого риска уропатий и прооперированных впоследствии, диагностирована обструкция пиелоуретерального соустья. В данных случаях, вероятнее всего, выраженная обструкция не была обнаружена в первые сутки жизни из-за олигурии новорожденных.

По мнению некоторых авторов, выполнение УЗИ органов МВС новорожденному в первые дни жизни, до выписки из роддома или перинатального центра, имеет некоторые практические преимущества: в первую очередь, это удобство для родителей – обследование будет проведено в условиях стационара и, возможно, не потребуются его повторять в ближайшие дни и специально для этого привозить младенца в медицинское учреждение, будет определена тактика ведения пациента и снята тревога, связанная с неизвестностью [11, 12]. Следует заметить, что за рубежом УЗИ органов МВС в первые недели жизни рекомендуется выполнять лишь детям с антенатально выявленным расширением ЧЛС, в то время как ультразвуковой скрининг всех детей не проводится [6, 7, 12]. По данным нашего исследования, у четверти пациентов с различной степенью расширения ЧЛС антенатально патологии МВС выявлено не было. Принятый в нашей стране ультразвуковой скрининг всех детей в возрасте 1 мес является более обоснованным для выявления патологии, в том числе органов МВС, чем обследование в первые дни жизни.

Безусловно, проведение УЗИ в первые двое суток жизни оправдано у новорожденных с антенатально выявленной тяжелой патологией органов МВС для решения вопроса о проведении операции в неонатальном периоде, однако отрицательный его результат не исключает наличие уропатии и УЗИ следует повторить через несколько дней. В случаях небольшого или умеренно выраженного расширения ЧЛС у плода первое УЗИ новорожденного следует по возможности отложить по крайней мере до 48 часов после рождения из-за риска ложноотрицательных результатов [1, 2, 6–10].

Ограничениями нашего исследования были относительно короткий период наблюдения пациентов в катамнезе, проведение исследования в одном центре с традиционными подходами к обследованию и лечению пациентов с уропатиями.

ВЫВОДЫ

При проведении УЗИ органов МВС в первые двое суток жизни возможно пропустить или недооценить степень выраженности уропатии из-за физиологической олигурии и дегидратации новорожденного. УЗИ, проведенное после двух суток жизни, позволяет более объективно оценить состояние органов МВС. Нормальные результаты УЗИ органов МВС, проведенного в первые двое суток жизни, не снимают настороженности в отношении врожденных уропатий и не отменяют проведение скринингового УЗИ в возрасте 1 мес всем детям, в том числе без патологии МВС по данным антенатального УЗИ. 

Литература

1. Пороки развития мочевыделительной системы // Неонатальная хирургия. Глава 40 / под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. М. : Изд-во «Династия», 2011. С. 598–638.
2. Неонатология : национальное руководство : в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. Т. 1. 752 с.
3. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound / S. Sairam, A. Al-Habib, S. Sasson, B. Thilaganathan // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2001. Vol. 17, No. 3. P. 191–196. DOI: org/10.1046/j.1469-0705.2001.00333.x.
4. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population / K. Ismaili [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003. Vol. 188, No. 1. P. 242–246. DOI: org/10.1067/mob.2003.81.
5. The diagnostic value of routine antenatal ultrasound in screening for congenital uropathies / A.M. De Grauw, H.T. den Dekker, A.C. de Mol, S. Rombout-de Weerd // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014. Vol. 29, No. 2. P. 237–241. DOI: org/10.3109/14767058.2014.996125.
6. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system) / H.T. Nguyen [et al.] // *Journal of Pediatric Urology*. 2014. Vol. 10, No. 6. P. 982–998. DOI: org/10.1016/j.jpuro.2014.10.002.
7. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome // *Pediatric Nephrology*. 2023. Vol. 38, No. 10. P. 3221–3227. DOI: org/10.1007/s00467-023-05907-z.
8. Врублевский С.Г., Врублевская Е.Н. Гидронефроз у детей (взгляд сквозь призму времени) // *Детская хирургия*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 4–8. DOI: org/10.18821/1560-9510-2018-22-1-4-8.
9. Postpartum evaluation of fetal hydronephrosis: optimal timing for follow-up sonography / F.C. Laing [et al.] // *Radiology*. 1984. Vol. 152, No. 2. P. 423–424. DOI: org/10.1148/radiology.152.2.6539930.
10. Dejtter S.W. Jr., Gibbons M.D. The fate of infant kidneys with fetal hydronephrosis but initially normal postnatal sonography // *Journal of Urology*. 1989. Vol. 142. 2 Pt 2. P. 661–662. Discussion 7–8. DOI: org/10.1016/s0022-5347(17)38846-8.
11. Docimo S.G., Silver R.I. Renal ultrasonography in newborns with prenatally detected hydronephrosis: why wait? // *Journal of Urology*. 1997. Vol. 157, No. 4. P. 1387–1389.
12. Wiener J.S., O'Hara S.M. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis // *Journal of Urology*. 2002. Vol. 168. 4 Pt 2. P. 1826–1829; discussion 1829. DOI: org/10.1097/01.ju.0000030859.88692.dd.
13. 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions / H.T. Nguyen [et al.] // *Pediatric Radiology*. 2022. Vol. 52, No. 4. P. 740–751. DOI: org/10.1007/s00247-021-05263-w.
14. Application of the postnatal urinary tract dilation classification system to predict the need for surgical intervention among neonates and young infants / J.J. Hwang [et al.] // *Ultrasonography*. 2023. Vol. 42, No. 1. P. 136–146. DOI: org/10.14366/usg.22035.
15. The impact of hydration on renal measurements and on cortical echogenicity in children / M. Peerboccus [et al.] // *Pediatric Radiology*. 2013. Vol. 43, No. 12. P. 1557–1565. DOI: org/10.1007/s00247-013-2748-4.
16. Гельдт В.Г., Кузовлева Г.И. Диагностика пороков мочевыделительной системы у новорожденных и грудных детей // *Педиатрия*. 2006. № 1. С. 87–94.

Е.В. Сибирская^{1,2,3,4}, д-р мед. наук, профессор, И.В. Караченцова¹, канд. мед. наук,
А.С. Аннакулиева³, В.Д. Ушакова¹

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗОЛИРОВАННОЕ ТЕЛАРХЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: клинический случай, изолированное телархе, преждевременное изолированное телархе, преждевременное половое развитие, другие нарушения полового созревания.

Keywords: clinical case, isolated thelarche, premature isolated thelarche, premature puberty, other disorders of puberty.

Резюме. Преждевременное изолированное телархе является важной и актуальной проблемой современной гинекологии, так же как и другие заболевания, связанные с преждевременным половым развитием. Детским гинекологам следует проводить дифференциальную диагностику между формами преждевременного полового развития с целью своевременной диагностики, лечения и предупреждения возможной врачебной ошибки. В статье представлен показательный клинический случай возникновения преждевременного изолированного телархе у девочки, требующего проведения дифференциальной диагностики с другими формами преждевременного полового развития. Пациентка Ш., 4 года, поступила в стационар. Причиной обращения пациентки к гинекологу по месту жительства послужили жалобы на увеличение молочных желез с 6 мес жизни. Пациентку направили в стационар для уточнения диагноза и дальнейшего лечения. В результате было проведено обследование пациентки, установлен диагноз, выбрана тактика лечения.

Summary. Premature isolated thelarche is an important and urgent problem of modern gynecology, as well as other diseases associated with premature sexual development. Pediatric gynecologists should conduct differential diagnostics between the forms of premature sexual development for the purpose of timely diagnosis, treatment and prevention of possible medical error. The article presents an illustrative clinical case of premature isolated thelarche in a girl, requiring differential diagnostics with other forms of premature sexual development. Patient Sh., 4 years old, was admitted to the hospital. The reason for the patient's visit to the gynecologist at her place of residence was complaints about the enlargement of the mammary glands since 6 months of life. The patient was sent to the hospital to clarify the diagnosis and further treatment. As a result, the patient was examined, the diagnosis was established, and the treatment tactics were chosen.

Для цитирования: Преждевременное изолированное телархе. Клинический случай / Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, А.С. Аннакулиева, В.Д. Ушакова // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 18–21.

For citation: Premature isolated thelarche. Clinical case / E.V. Sibirskaia, I.V. Karachentsova, A.S. Annakulieva, V.D. Ushakova // Pediatrician's practice. 2024;(3): 18–21. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное изолированное телархе – изолированное появление железистой ткани молочных желез у девочек до 8 лет без других клинико-лабораторных признаков преждевременного полового развития [2, 3, 5].

Данное заболевание встречается в среднем у 1% девочек [1]. В 90–92% случаев оно возникает изолированно и рассматривается как вариант нормы. Остальные случаи заболевания связывают с преждевременным половым развитием (ППР). Выделяют гонадотропин-зависимую (центральную, истинную), гонадотропин-независимую (периферическую) и парциальную формы ППР [2–5, 7].

Гонадотропин-зависимое ППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. К нему относятся:

- гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде);
- объемные образования головного мозга (глиомы и арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3-го желудочка);
- органическое поражение ЦНС;
- идиопатическое ППР.

Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие обусловлено активацией стероидсе-

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

² Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Московская область, Российская Федерация

³ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

кретирующих элементов гонад без участия гонадотропинов. У девочек встречается синдром МакКьюна – Олбрайта – Брайцева и персистирующие фолликулярные кисты, а у мальчиков – ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы) и тестотоксикоз [3–5, 7, 10, 11].

Изосексуальное ППР обусловлено секрецией андрогенов у мальчиков, эстрогенов у девочек. У девочек встречаются эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, у мальчиков – андрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников, а также врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы [3, 4, 7, 10, 11].

Гетеросексуальное ППР обусловлено повышенной секрецией андрогенов у девочек, эстрогенов у мальчиков. У девочек можно встретить андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, врожденную дисфункцию коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы, а у мальчиков – эстрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников [3, 4, 7, 10, 11].

Изолированные формы преждевременного полового развития включают в себя изолированное преждевременное телархе и изолированное преждевременное адренархе [3, 4, 7, 10].

Полные формы ППР характеризуются системным воздействием половых гормонов на организм ребенка, что проявляется прогрессирующим развитием вторичных половых признаков и ускорением костного созревания с увеличением скорости роста [3, 4, 7, 10].

Изолированные формы преждевременного полового развития представляют собой преждевременное изолированное увеличение молочных желез у девочек (изолированное преждевременное телархе) и преждевременное изолированное развитие полового оволосения (изолированное преждевременное адренархе) [3, 4, 7, 10].

Дифференциальная диагностика форм ППР происходит поэтапно. На первом этапе необходимо констатировать наличие преждевременного полового развития, выделить группу неполных форм, т. н. изолированное телархе и адренархе. На втором этапе у пациентов с подтвержденным преждевременным половым развитием необходимо установить нозологический вариант с целью определения тактики лечения [3, 4, 6].

Преждевременное изолированное телархе обусловлено повышением функциональной активности центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, которое сопровождается усиленным образованием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3, 4, 13].

Изолированное телархе характеризуется увеличением молочных желез, без ускорения костного возраста и прогрессии других вторичных половых признаков [3, 7, 8, 13, 14]. Чаще всего возникает в течение первых двух лет жизни и в большинстве случаев регрессирует [3, 9,

14]. После 2 лет также возможно возникновение изолированного телархе, однако в таких случаях повышен риск трансформации изолированного телархе в полную центральную форму ППР. У большинства пациенток (до 83%) наблюдается асимметричный рост молочных желез, только у 17% девочек одновременно развиваются обе железы [3, 9, 13, 14]. При этом родители могут замечать припухлость и покраснение ареолы, а прикосновение к этим участкам провоцирует болезненные ощущения, вызывает у ребенка беспокойство [6, 8, 9].

ДИАГНОСТИКА

Обследованием девочек занимается детский гинеколог в тесном сотрудничестве с эндокринологом. Для постановки диагноза используют следующие методы обследования: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные диагностические исследования, инструментальную диагностику [2, 3, 6, 12].

При проведении физикального обследования важны оценка роста, массы тела и индекса массы тела (ИМТ) в сопоставлении с параметрами центильных таблиц возрастных нормативов, определение стадии полового созревания по шкале Таннера с указанием балльной оценки состояния молочных желез (В1–5) и лобкового оволосения (Р1–5) [3, 4, 6, 9, 16]. Абдоминальная пальпация позволяет выявить вздутие живота, объемное образование органов брюшной полости или малого таза больших размеров. Наружный осмотр исключает образования и воспалительные заболевания вульвы, устанавливает правильность развития половых органов, их соответствие паспортному полу [3, 9, 12, 14, 16].

Лабораторные диагностические исследования включают анализ на половые гормоны. Обязательно измеряют уровни гипофизарных гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), а также содержание эстрогенов и тестостерона в крови. Чтобы отличить истинное преждевременное созревание от изолированного увеличения грудных желез, рекомендована проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном [3, 9, 12, 14, 16].

Инструментальная диагностика предусматривает проведение УЗИ органов малого таза. У ряда девочек выявляют раннее созревание фолликулов в яичниках, в некоторых случаях обнаруживают кисты, объемные новообразования. Также проводят сонографию молочных желез, позволяющую оценить состояние и развитие долек, исключить маститы, опухоли груди [3, 4, 9, 14]. Рентгенография кистей рук помогает определить костный возраст. Преждевременное изолированное телархе отличается соответствием количества точек окостенения на запястье паспортному возрасту девочки [3, 15, 16]. В случае более быстрого созревания врач определяет ускорение костного возраста на 1–2 года и более, раннее закрытие эпифизов, обеспечивающих рост костей в длину [3, 14, 15, 16].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ш., 4 года, с 6 мес мама отмечает рост молочных желез. Наблюдается эндокринологом, гинекологом по месту жительства. Находилась на стационарном лечении в хирургическом гинекологическом отделении «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с жалобами на выделения из половых путей с неприятным запахом, увеличение молочных желез с прогрессией железистой ткани.

Из анамнеза известно: в 6 мес жизни появилось увеличение молочных желез. Было проведено обследование у гинеколога по месту жительства. В гормональном профиле: ЛГ менее 0,9 МЕ/л, ФСГ 2,56 МЕ/л, Эстрадиол 70 пмоль/л. Рентгенография гипофиза – область турецкого седла не изменена. По УЗИ органов малого таза: матка и яичники больше возрастной нормы. В яичниках определяется фолликулярный аппарат – до 4–5 шт. в каждом яичнике, максимальный диаметр фолликула – 7 мм. Пациентка находилась на стационарном лечении в РДКБ, была проведена проба с диферелином 0,1 мг (отрицательная).

Методика проведения пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ крови, через внутривенный катетер вводится аналог ГнРГ короткого действия (в данном случае был введен препарат диферелин 0,1 мг), на фоне стимуляции которым определяется в динамике уровень ЛГ и ФСГ крови. Через 1 час и 4 часа после введения берутся повторные анализы на ЛГ и ФСГ, удаляется катетер. Повышение ЛГ более 6 Ед/л свидетельствует в пользу гонадотропинзависимого ППР. Отсутствие повышения ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропин-независимого ППР. Превышение уровня ФСГ над уровнем ЛГ свидетельствует в пользу преждевременного изолированного телархе [12, 14].

Пациентка была консультирована эндокринологом, рекомендована госпитализация в экстренном порядке при скачке роста на 6 см за 1 мес. Через полгода рост составлял 107 см, +3 см за 6 мес.

Находилась на стационарном лечении в хирургическом гинекологическом отделении. Было рекомендовано МРТ гипоталамо-гипофизарной системы с контрастированием. В связи с возникшими жалобами поступила повторно планово в хирургическое гинекологическое отделение.

По МРТ гипофиза – убедительных данных за наличие патологических изменений получено не было. Костный возраст соответствовал 2,5–3 годам.

Через 10 мес поступила повторно планово для обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Состояние пациента при поступлении средней тяжести, самочувствие удовлетворительное, сознание ясное, ребенок контактен, положение активное. Физическое развитие гармоничное, выше среднего: рост –

114 см (перцентиль 75–90%), масса тела – 19,5 кг (перцентиль 75–90%), индекс массы тела – 15 кг/м². Площадь поверхности тела: 0,79 м². Кожа чистая, бледно-розовая. Слизистые оболочки не изменены, влажные, розовые. Лимфатические узлы: периферические лимфоузлы пальпируются мелкие, подвижные, безболезненные. Кожа над ними не изменена. Суставы не изменены, движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Частота дыхания: 26 в мин. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, без наложений. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Дыхание пуэрильное, проводится равномерно во все отделы. Хрипов нет. ЧСС стоя: 90 в мин. Артериальное давление (правая рука): 90/65 мм.рт.ст. Тоны сердца ритмичные, ясные. Шум отсутствует. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание безболезненное, диурез адекватный. Симптом поколачивания отрицательный. Психическое развитие соответствует возрасту.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы развиты правильно, клитор не увеличен, гимен не эстрогенизирован, не гиперемирован. Выделения из половых путей светлые, слизистые. Матка, придатки с обеих сторон четко не пальпируются, область их безболезненна. Формула полового развития: Ax1 Ma2 Pb1 Me abs.

Биохимический анализ крови выявил понижение аланинаминотрансферазы до 8 Ед/л (референсное значение 10–45 Ед/л).

Анализ отделяемого из мочеполювых органов: показатели в пределах нормы.

По данным теста с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормоном лютеинизирующий гормон 0,08 МЕ/л (0 точка), 0,97 МЕ/л (60 мин), 1,04 МЕ/л (90 мин), 1,1 МЕ/л (4 часа); фолликулостимулирующий гормон 1,2 МЕ/л (0 точка), 10,24 МЕ/л (60 мин), 11,98 МЕ/л (90 мин), 21,52 МЕ/л (4 часа), что указывает на наличие изолированного преждевременного телархе.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: эхографические признаки преждевременного полового созревания.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) молочных желез: молочные железы развиты асимметрично (S > D) (рис.), представлены железистой тканью. Размеры пласта железистой ткани: справа – 60 × 15 мм, слева – 80 × 20 мм. Заключение: эхографическая картина телархе.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной и паращитовидных желез структурной патологии не выявлено.

Рентгенография костей кисти и запястья (костный возраст) в прямой проекции: костный возраст соответствует 6–6,5 годам. В дистальных метафизах лучевых костей отмечаются линии Лоозера (зоны патологической перестройки костной ткани, возникающие в

результате повышенной нагрузки на здоровую кость или обычной нагрузки на кость при ее поражении). Умеренный остеопороз.

Пациентке проводились МРТ гипоталамо-гипофизарной системы с контрастированием, УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез, УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, рентгенография костей кисти и запястья в прямой проекции, был проведен гинекологический осмотр, взят общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ отделяемого из мочеполовых органов, анализ крови на концентрацию половых гормонов и витаминов, исследование крови на обмен железа, проведена проба с диферелином (гонадотропин-рилизинг-гормоном). На основании результатов физикального и лабораторно-инструментального исследований в данной ситуации показано динамическое наблюдение.

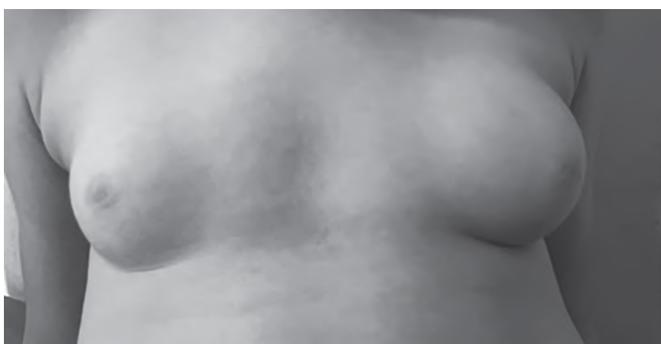


Рис. Увеличение молочных желез у пациентки Ш.

Рекомендовано наблюдение гинеколога, педиатра, эндокринолога по месту жительства; витамин Д по 500 МЕ 1 раз в день внутрь в течение 3 мес; плановая госпитализация в отделение гинекологии РДКБ через полгода с целью динамического наблюдения [3, 9, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай подтверждает необходимость проведения дифференциальной диагностики заболеваний, связанных с преждевременным развитием половой системы. В детской гинекологии очень важно разграничить изолированную форму преждевременного телархе и преждевременное половое развитие, поскольку они требуют разной лечебной тактики. Преждевременное изолированное телархе не представляет угрозы для здоровья и создает только эстетические неудобства, а преждевременное созревание – сигнал о серьезных нарушениях гормонального фона, и в данном случае имеются показания к длительному комплексному лечению. ■

Литература

1. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве / Е.В. Сибирская [и др.] // Проблемы репродукции. 2017. № 23 (6). С. 60–65.

2. Гинекология : учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. 4-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012.
3. Преждевременное половое развитие : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/648_1
4. Преждевременное половое развитие : клинические рекомендации / В.А. Петракова [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2021. № 67 (5). С. 84–103. DOI:org/10.14341/probl12821.
5. Савельева Г.М. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, В.Е. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
6. Карева М.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с преждевременным половым развитием // Проблемы эндокринологии. 2013. № 59 (6). С. 50–56 = Kareva MA. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s prezhdevremennym polovym razvitiem // Problemy endokrinologii. 2013. Vol. 59, No. 6. P. 50–56 (in Russ.).
7. Карева М.А., Семичева Т.В. Синдром преждевременного полового созревания // Эндокринология : национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016 = Kareva M.A., Semicheva T.V. Sindrom prezhdevremennogo polovogo sozrevaniya // Endokrinologiya : natsional'noe rukovodstvo // I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, eds. M. : GEOTAR-Media, 2016 (in Russ.).
8. Эндокринные заболевания у детей и подростков руководство для врачей / под ред. Е.Б. Башниной. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
9. Смирнов В.В., Накула А.А. Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение // Лечащий врач. 2017. № 1. С. 12–20 = Smirnov V.V., Nakula A.A. Premature sexual development: causes, diagnosis, treatment // Lechashchij vrach. 2017. Vol. 1. P. 12–20 (in Russ.).
10. Руководство по детской эндокринологии / ред. Ч.Г.Д. Брук, Р.С. Браун ; пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
11. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология : руководство для врачей. М., 2009.
12. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению пациентов с преждевременным половым развитием / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М. : Практика, 2014.
13. Преждевременное половое развитие : учебно-методическое пособие / Е.В. Плотникова [и др.] // Библиотека педиатрического университета. СПб., 2018.
14. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков : учебное пособие / под ред. Н.П. Шабалова. 3-е изд., испр. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2017.
15. Жуковский М.А., Бухман А.И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы / Детская эндокринология : руководство для врачей. М. : Медицина, 1995. С. 40.
16. Harrington J., Palmert M.R., Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations : an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty // Archives of Disease in Childhood. 2014. Vol. 99, No. 1. P. 15–20. DOI:org/10.1136/archdischild-2013-304414.

Э.Р. Самитова¹, канд. мед. наук, И.М. Османов¹, д-р мед. наук, профессор, Л.Н. Мазанкова², д-р мед. наук, профессор, Н.В. Каражас³, д-р биол. наук, профессор, Н.В. Короид¹, М.А. Меньшикова¹, И.В. Захарова⁴, Т.Н. Ермак⁵, д-р мед. наук, Л.О. Тарантов¹, Т.Н. Рыбалкина³, канд. мед. наук, Н.В. Лобань¹, О.Ф. Кабикова³, М.Н. Корниенко³, канд. биол. наук, А.А. Недостоев¹

ПНЕВМОЦИСТНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Ключевые слова: пневмоцистоз, пневмоцистная пневмония, *Pneumocystis jiroveci*, ВИЧ-инфекция, дети
Keywords: pneumocystosis, *Pneumocystis jiroveci*, *Pneumocystis*, HIV infection, children

Резюме. В статье на двух клинических примерах продемонстрирована манифестация пневмоцистной пневмонии у детей возрасте 5 лет и 7 лет с ВИЧ-инфекцией из одной семьи. В обоих случаях пневмоцистная пневмония (ПП) стала причиной обращения за экстренной медицинской помощью. В первом случае в течение последнего года перед госпитализацией у ребенка отмечались жалобы на регрессирование моторных навыков (речь, походка), которые заставили родителей обратиться к неврологам. Во втором случае за три года до госпитализации ребенку был поставлен диагноз «ВИЧ-инфекция» на основании лабораторного обследования, но родители за специализированной помощью не обращались и антиретровирусную терапию ребенок не получал.

Summary. The article demonstrates the manifestation of pneumocystis pneumonia in children aged 5 and 7 years with HIV infection from the same family using two clinical examples. In both cases, pneumocystis pneumonia (PP) was the reason for seeking emergency medical care. In the first case, during the last year before hospitalization, the child had complaints of regression of motor skills (speech, gait), which forced the parents to consult neurologists. In the second case, three years before hospitalization, the child was diagnosed with HIV infection based on a laboratory examination, but the parents did not seek specialized help and the child did not receive antiretroviral therapy.

Для цитирования: Пневмоцистная инфекция у детей. Клинические случаи из практики / Э.Р. Самитова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 22–29.

For citation: Pneumocystis infection in children. Clinical cases from practice / E.R. Samitova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(3): 22–29. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Пневмоцистоз в настоящее время является актуальной оппортунистической инфекцией у лиц с иммунодефицитными состояниями как у взрослых, так и у детей. Особое значение и распространение это заболевание получило после начала эпидемии ВИЧ-инфекции, когда в США первые случаи СПИДа диагностировали на основании наличия у больных пневмоцистной пневмонии (ПП) или саркомы Капоши. С тех пор пневмоцистная пневмония стала одним из важных маркеров ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа, и началась новая эра изучения этого тяжелого заболевания. Ранее возбудитель относили к простейшим, но в настоящее время *Pneumocystis jiroveci* относят к дрожжеподобным грибам-аскомицетам, хотя он имеет много свойств простейших микроорганизмов [6].

Важно отметить, что, с одной стороны, благодаря основному механизму передачи – воздушно-капельному, пневмоцистная инфекция преимущественно поражает дыхательные пути [7]. Отсутствие факторов инвазии и токсинов, которые могли бы обеспечить проникновение микроорганизма в другие системы органов, объясняет локализацию процесса в легочной ткани. Единичные случаи, описанные в отношении недоношенных новорожденных, когда возбудитель был обнаружен в других органах и тканях, были связаны с нарушением целостности альвеолярного эпителия [8]. С другой стороны, у больных ВИЧ-инфекцией описаны случаи генерализованного течения пневмоцистоза, что связано с выраженным иммунодефицитом [9].

Многими исследованиями подтверждено широкое распространение возбудителя, хотя офици-

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы»

⁵ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

альной статистики по распространенности пневмоцистоза у пациентов без ВИЧ-статуса не ведется из-за трудности диагностики и отсутствия специфической клинической картины. Заболевание развивается только в случаях сниженного иммунного ответа. В случае отсутствия нарушений со стороны иммунной системы заболевание протекает субклинически, бессимптомно и выражается только в обнаружении специфических антител. По данным ряда исследований, у 70% детей в возрасте до 5 лет выявляются IgG к *P.jiroveci* [7, 8].

Манифестные формы пневмоцистоза – это участь пациентов с иммунодефицитными состояниями, как врожденными, так и приобретенными в результате инфекционных заболеваний или ятрогенно, вследствие терапии иммуносупрессантами [4, 5].

При иммунодефиците не происходит элиминации возбудителя, и колонизация легких происходит дальше, приводя к длительному постепенному нарастанию клинической симптоматики и формированию характерной рентгенологической картины. *P.jiroveci* приводит к утолщению альвеолярно-капиллярной мембраны, блокируя диффузию кислорода в легочные капилляры. Таким образом формируется гипоксия, дыхательная недостаточность и проявление синдрома интоксикации, вызванного синтезом цитокинов и белков воспалительной реакции [3]. При этом инфильтрация на первых этапах не носит выраженный характер, чем объясняется отставание рентгенологической картины. В альвеолы проникают клетки иммунитета: макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки, что обеспечивает формирование вязкого экссудата, состоящего из пропотевших клеток, продуктов разрушения макрофагов и нейтрофилов, что приводит к образованию слизистого пенистого экссудата, который является патогномичным признаком пневмоцистной инфекции при проведении бронхоскопии и аутопсии [7, 8].

Среди характерных признаков, помимо гипоксии и интоксикации, характерным признаком пневмоцистной пневмонии является высокий показатель содержания ЛДГ, который связан с развивающейся гипоксией, ростом концентрации лактата в клетках вследствие анаэробного метаболизма, т. е. отражением дыхательной недостаточности. При отсутствии соответствующего лечения заболевание может завершиться летальным исходом. Лечение таких пациентов связано с большим количеством трудностей, так как в большинстве случаев это пациенты с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

Для этиотропного лечения пневмоцистоза в настоящее время в РФ эффективно применяется триметоприм в качестве перорального и парентерального препарата в сочетании с сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол, бисептол), в дозировке 15мг/кг/сут

по триметоприму, препарат зарегистрирован в РФ и применяется в качестве основного терапевтического средства при пневмоцистозе [7, 8]

При отсутствии иммунодефицитных состояний специфический иммунитет позволяет завершить элиминацию возбудителя и препятствует прогрессированию инфекционного процесса. После спонтанного излечения (при условии слабовыраженной клиники) может протекать в виде обычного респираторного вирусного заболевания с минимально выраженной интоксикацией) возможно повторное заражение, что, согласно проведенным исследованиям, связано не с реактивацией возбудителя, а с повторным заражением возбудителем с другой антигенной структурой [2]. Помимо повторного инфицирования разными штаммами *P.jiroveci*, возможно повторное заражение тем же штаммом, но по прошествии более длительного времени в связи с нестойкостью специфического иммунитета. Таким образом, формируется нестойкий, типоспецифический иммунитет.

В последние годы появляются исследования, посвященные проблеме пневмоцистоза в педиатрии [1], хотя ПП первоначально в годы Второй мировой войны и после нее диагностировали именно у детей первых лет жизни (дети с гипо- и агаммаглобулинемией, дети из домов ребенка с недостаточностью питания, пр.).

Таким образом, актуальность проблемы пневмоцистоза в последнее время растет и среди детей; своевременная диагностика и лечение помогут вовремя оказать медицинскую помощь, так как без лечения у иммунокомпрометированных детей за счет прогрессирования дыхательной недостаточности наступает летальный исход.

Приведенные клинические случаи демонстрируют развитие пневмоцистной пневмонии у иммунокомпрометированных детей с ВИЧ-инфекцией из одной семьи.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Мальчик М., 5 лет, младший ребенок в семье, ребенок от 3-й беременности, вторых самостоятельных домашних родов на сроке 39–40 недель, вес при рождении 3680 г, рост 53 см, до 4 лет развивался с отставанием физического развития. В течение последнего года перед госпитализацией врачами в поликлинике описан регресс моторных навыков (речь, походка). В связи с развитием неврологической симптоматики ребенка обследовали в плановом порядке: по направлению невролога выполнена ЭЭГ: признаки дисфункции на дизэнцефально-стволовом уровне. При консультации невролога Морозовской ДГКБ рекомендовано проведение МРТ головного мозга с целью исключения демиелинизи-

рующего заболевания нервной системы. По данным снимка отмечается умеренное расширение просветов желудочков, единичные очаговые изменения белого вещества, уплощение гипофиза. При повторной консультации невролога с результатами МРТ исключен демиелинизирующий процесс. Установлен диагноз «Умеренно выраженная гидроцефалия», назначены ацетазоламид, аспаркам. Консультирован генетиком, его заключение: поражение нервной системы неуточненное. Консультирован нейрохирургом НМИЦН им. Бурденко – показаний к хирургическому лечению нет. Рекомендовано обследование в НПЦ детской психоневрологии. Получал лечение в амбулаторных условиях в связи с течением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 в январе 2021 г. и феврале 2022 г.

Из анамнеза заболевания отмечено, что в течение последних двух недель дома, со слов родителей, отмечался подъем температуры тела до субфебрильных цифр, редкий сухой кашель. По причине длительного течения заболевания обратились в стационар по направлению врача-педиатра по месту жительства.

При поступлении в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ» (29.06.2022) длина тела 92 см ($n = 105-115$ см), масса тела 10 кг ($n = 16-21$ кг), ИМТ $11,8 \text{ кг/м}^2$ ($n = 14,2-17,3 \text{ кг/м}^2$) – очень низкие показатели по возрасту, менее 3 перцентиля по массе тела и длине тела. Состояние средней степени тяжести за счет выраженности симптомов интоксикации (подъем температуры тела до $37,2 \text{ }^\circ\text{C}$, снижение аппетита, вялость, слабость) и дыхательной недостаточности (одышка – ЧД $30/\text{мин}$ ($n = 22-27/\text{мин}$), снижение сатурации до 90% ($n = 95-100\%$)). Отмечается жесткое дыхание при аускультации, хрипов нет, при физикальном осмотре отмечается гепатомегалия, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги ($n = 1-1,5 \text{ см}$ из-под края реберной дуги).

По данным рентгенографии органов грудной клетки (рис. 1), инфильтративных и очаговых изменений нет. На УЗИ отмечается гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, пиелонефрит справа. ЭХО-КГ патологических отклонений функционирования и анатомии сердца не выявила.

Уровень маркеров воспалительной реакции значительно превышал референсные значения: С-реактивный белок $6,1 \text{ мг/л}$ ($n = 0-5 \text{ мг/л}$), лейкоциты $6,5 \text{ тыс.}$ ($n = 4,5-10 \times 10^9$), ферритин 715 нг/мл ($n = 20-350 \text{ нг/мл}$). По данным общего и биохимического анализа крови, отмечается железодефицитная анемия средней степени тяжести: гемоглобин 79 г/л ($n = 110-150 \text{ г/л}$), железо сыворотки $3,7 \text{ мкмоль/л}$ ($n = 9-21,5 \text{ мкмоль/л}$), трансферрин $1,41 \text{ мг/л}$ ($n = 2,04-3,36 \text{ мг/л}$), ОЖСС 32 мкмоль/л ($n = 38,5-85,9 \text{ мкмоль/л}$). Выявлено поражение гепатоцитов, по данным ла-

бораторных исследований зафиксировано, не было, отмечалось изолированное повышение АСТ до 165 Ед/мл ($n = 0-36 \text{ Ед/мл}$). Также отмечается высокий уровень ЛДГ до 1470 МЕ/мл ($n = 0-650 \text{ МЕ/мл}$). Методом ПЦР в крови определена ДНК возбудителей герпесвирусных инфекций – цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, при этом уровень антител не превышал референсных значений: IgM Cytomegalovirus – $0,04 \text{ МЕ/мл}$ (отр. $< 0,85$ $< \text{сомн.}$ $< 1,0$ $< \text{пол.}$), IgG Cytomegalovirus – $12,6 \text{ МЕ/мл}$ (отр. < 6 $< \text{сомн.}$ < 15 $< \text{пол.}$), анти-VCA EBV IgM – $< 0,2 \text{ ИА}$ (отр. $< 0,81$ $< \text{сомн.}$ $< 1,1$ $< \text{пол.}$), анти-VCA EBV IgG – $6,9 \text{ ИА}$ (отр. $< 0,81$ $< \text{сомн.}$ $< 1,1$ $< \text{пол.}$).

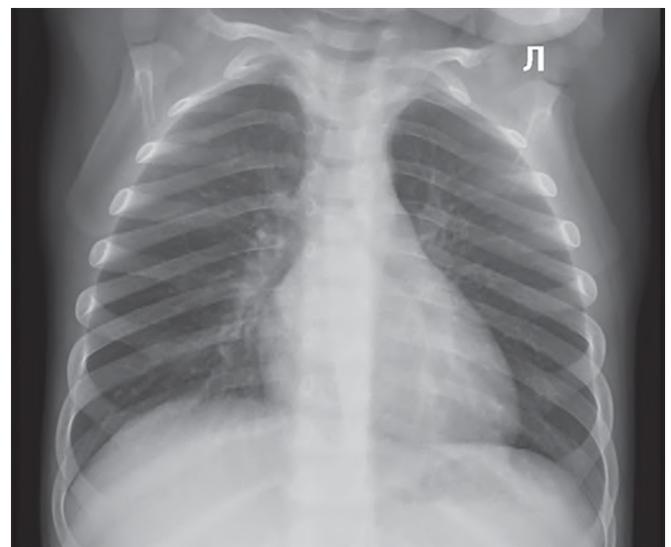


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки (мальчик М.) от 29.06.2022 (при поступлении)

Ребенку поставлен предварительный клинический диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция, бронхит, средней степени тяжести. ДН 0–1. Сочетанная цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна – Барр инфекция в стадии активации. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность 2–3 степени».

В связи с диагнозом вирусной инфекции ребенку назначена терапия рекомбинантным интерфероном-альфа-2b с антиоксидантами $150\,000 \text{ МЕ}$ 2 раза в сутки, в суппозитории; противовирусная терапия: ганцикловир 100 мг ($10 \text{ мг} \times \text{кг/сут}$) в сутки внутривенно капельно и симптоматическая терапия (ингаляции увлажненным кислородом со скоростью потока 3 л/мин , инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами).

В течение 5 дней (с 29.06.22 по 03.07.22) проведения терапии состояние без выраженной динамики: сохраняется субфебрильная лихорадка (температура ежедневно в диапазоне $37,2-37,6 \text{ }^\circ\text{C}$), гипоксия (в течение суток колебания сатурации по данным пульсоксиметрии – $88-92\%$ и оценки газового состава

ва крови – рО₂ 55–60 мм рт. ст. (n = 65–96 мм рт. ст.), sO₂ 80–85% (n = 90–97%), одышка, появились подкашливание и жалобы на жидкий стул. Проведен консилиум с участием специалистов в области инфекционных болезней, неврологии, гастроэнтерологии, интенсивной терапии. Принято решение о проведении повторной оценки маркеров воспалительной реакции для оценки динамики, свертываемости крови, обследования на инфекционные и неинфекционные заболевания кишечника, повторного проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки, обследования на пневмоцистоз и ВИЧ-инфекцию. Показана консультация фтизиатра. В терапию добавлена антибактериальная терапия: цефепим (из расчета 100 мг х кг/сут) по 500 мг х 2 раза в сутки внутривенно, терапия вифероном продолжена.

Выявлено нарастание маркеров воспалительной реакции: СРБ – 18,75 мг/л, прокальцитонин 0,93 нг/мл (n до 0,5 нг/мл). В общем анализе крови сохраняется анемия средней тяжести – гемоглобин 76 г/л, отмечается снижение уровня лейкоцитов ниже референсных значений – 4,4 тыс., нарастание уровня Д-димера 2022 нг/мл (n < 500 нг/мл), нарастание АЧТВ 53,3 сек. (n = 26,4–37,5 сек.), прирост уровня ЛДГ – 1595 Ед/л, умеренное снижение АСТ 145 Ед/мл. Возбудители кишечных инфекций не обнаружены. Выявлены цисты *P.jiroveci* в мокроте количеством 8–10 цист, при высоком титре IgM – 1:690 (n = 0), и отсутствии специфических IgG (отр. < 100 < анамнестические < 200 < пол.) в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, что предполагает наличие острой пневмоцистной инфекции.

В динамике на рентгенограмме органов грудной клетки от 06.07.2022 (рис. 2) определяются инфильтративные изменения легочной ткани с двух сторон. Рентгенологически нельзя исключить наличие незначительного количества жидкости в плевральной полости справа. При УЗИ плевральных полостей описана жидкость 2–4 мм с обеих сторон.

07.07.2022, на 9-й день лечения в стационаре, в связи со снижением уровня гемоглобина в динамике, нарастания дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома ребенок был переведен в отделения интенсивной терапии, где была определена группа крови: А(II), Rh-, Kell-, CcEe и проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы без осложнений и нежелательных реакций. Консультирован фтизиатром, проведен диаскинтест, течение туберкулеза исключено.

На основании полученных результатов в ходе лечения и повторно проведенной рентгенографии органов грудной клетки поставлен клинический диагноз: «Пневмоцистная пневмония средней степени тяжести, ДН 1–2 ст. Манифестная герпес-вирусная



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки от 06.07.2022 (Мальчик М.). Рентгенологические признаки двусторонней пневмонии, с отрицательной динамикой, в сравнении с исследованием от 29.09.2022

инфекция, вызванная цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна – Барр. Пневмоцистная пневмония. ДН 1 ст. Тяжелая железодефицитная анемия, скорректирована (07.07.2022). Белково-энергетическая недостаточность 2–3 ст. Проведена коррекция схемы антибактериальной терапии: добавлен линезолид (из расчета 30 мг х кг/сут) 100 мг х 3 раза в сутки внутривенно капельно, триметоприм + сульфаметоксазол, из расчета 10 мг/кг/сут по триметоприму, 2 раза в сутки внутривенно капельно. В связи с признаками гиперкоагуляции назначена антикоагулянтная терапия гепарином из расчета 10 ЕД х кг/час. При осмотре также отмечено появление белого налета на слизистой оболочке полости рта, в связи с чем в схему включен флуконазол, из расчета 12 мг х кг/сут, внутривенно капельно. В связи с длительным течением микст-инфекции проведено обследование на клеточный иммунный статус. Выявлены антитела к ВИЧ (ИФА, подтверждение в ИБ).

За период нахождения в ОРИТ (с 07.07.22 по 10.07.22, четверо суток) состояние с положительной динамикой на фоне проводимой терапии: симптомы интоксикации менее выражены, не лихорадит, симптомы дыхательной недостаточности, гипоксия в отсутствие дотации кислорода с положительной динамикой – до 91–93%. Учитывая положительную динамику состояния, ребенок переведен в инфекционное отделение для дальнейшего лечения. На следующие сутки, 11.07.22, ребенок переведен в ГБУЗ «ИКБ № 2» ДЗМ в связи с положительным результатом исследования на ВИЧ-инфекцию.

При поступлении в ГБУЗ «ИКБ № 2» ДЗМ, 11.07.2022 состояние тяжелое за счет выраженной

дыхательной недостаточности (сатурация O₂ – 78%, ЧД 66/мин), симптомов интоксикации (слабость, вялость). При осмотре отмечается акроцианоз, нарастание гепатомегалии до 5 см из-под края реберной дуги, налет белого цвета на слизистой оболочке ротовой полости.

12.07.2022, на четвертые сутки лечения триметоприм-сульфаметоксазолом в легких описаны инфилтративные полисегментарные изменения легочной ткани с двух сторон. На эхокардиографии признаки нарушения сократительной способности миокарда левого желудочка в условиях тахикардии (160 уд/мин) и дыхательной недостаточности, без признаков объемной перегрузки. При УЗИ плевральных полостей сохраняется умеренно выраженный выпот справа (3,5–4 мм), по данным УЗИ органов брюшной полости – гепатоспленомегалия, увеличение линейных размеров поджелудочной железы. Обследование почек методом УЗИ показало наличие диффузных изменений паренхимы.

Лабораторные данные свидетельствовали о течении острого воспалительного процесса: С-реактивный белок 18,2 мг/л, лейкоцитоз $12,6 \times 10^9$. Сохраняется анемия, однако в динамике, после коррекции (трансфузии эритроцитарной массы) уровень гемоглобина соответствует анемии легкой степени тяжести – 104 г/л. Показатели обмена железа с нарастанием – сывороточное железо 4,3 мкмоль/л. ЛДГ с нарастанием до 1829 Ед/л, ферритин выше нормальных значений, с нарастанием в динамике – 868,3 нг/мл. В коагулограмме отмечена положительная динамика уровня Д-димера – 365 нг/мл. В клиническом анализе крови снижение числа лимфоцитов до $1,03 \times 10^9$ (8%, $n = 1,60 - 7,10 \times 10^9$ (30–60%)). Методом ПЦР обнаружена РНК Norovirus G2 В иммунном статусе отмечается снижение Т-хелперов ($n = 0,5-1,8 \times 10^9$ /л): CD4⁺ – 17 кл/мкл (2%, $n = 600-1900$ кл/мкл (35–65%)), CD8⁺ – 614 кл/мкл (74%, $n = 300-800$ (12–30%)), снижен иммунорегуляторный индекс 0,03 ($n = 1,2-2,5$). 12.07.2022 количество копий РНК ВИЧ – 161 378 копий/мл.

На основании результатов обследования поставлен окончательный клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В: иммунодефицит тяжелой степени, анемия легкой степени (коррекция от 07.07.2022), кахексия. Генерализованная ЦМВ-инфекция с поражением легких, ЦНС, ЖКТ. Активная ВЭБ-инфекция. Внебольничная двусторонняя полисегментарная интерстициальная плевропневмония, смешанной этиологии (ЦМВ + пневмоцистная), прогрессирование вне АРВТ. Острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк G2».

Продолжена терапия сульфаметоксазолом + триметопримом, антибактериальная (цефепим, линезолид) с учетом воспалительных лабораторных

изменений, противовирусная (ганцикловир) и противогрибковая (флуконазол) терапия. Проводилось парентеральное введение аминокислот, ВВИГ и симптоматическая терапия. Назначена антиретровирусная терапия с 14.07.2022 из трех препаратов: абакавир (из расчета 8 мг х кг) по 75 мг (3,8 мл) х 2 раза в сутки, ламивудин (из расчета 5 мг х кг) по 48 мг (4,8 мл) х 2 раза в сутки и калетра (лопинавир + ритонавир, 80 + 20 мг/мл из расчета 12 + 3 мг х кг) по 1,4 мл х 2 раза в сутки. В течение первых 7 дней госпитализации (11–17.07.2022) находился на респираторной поддержке увлажненным кислородом через лицевую маску с потоком 2 л/мин.

На фоне лечения дата 08.08.2022 (28-е сутки госпитализации в КИБ № 2) состояние с положительной динамикой: маркеры воспаления в динамике со снижением, отмечалась прибавка веса +1,0 кг (масса тела при выписке 11 кг), симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности купированы. Выписан под наблюдение врачей МГЦ СПИД с продолжением антиретровирусной терапии и вторичной профилактики пневмоцистоза: сульфаметоксазол + триметоприм 480 мг х 2 раза в сутки (по схеме) до нормализации иммунного статуса).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Мальчик Е., 7 лет, старший ребенок в этой же семье, ребенок от 1-й беременности, первых самостоятельных родов в срок. Раннее развитие без особенностей, установлена аллергическая реакция на белок коровьего молока, глютен, пыльцу березы. В декабре 2019 г. диагностирована ВИЧ-инфекция, терапию не получал. Родители о ВИЧ-статусе у старшего ребенка скрывали при сборе анамнеза.

Анамнез заболевания

Поступил в инфекционное отделение № 5 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» 08.07.2022 (на шестые сутки заболевания) в связи с неэффективностью лечения на амбулаторном этапе. В течение шести дней догоспитального этапа беспокоил редкий влажный кашель, одышка, субфебрильная лихорадка. На пятые сутки (07.07.2022) присоединилась катаральная симптоматика в виде заложенности носа и слизистого отделяемого из носовых ходов.

Состояние при поступлении средней степени тяжести за счет выраженности симптомов интоксикации (субфебрилитет (температура 37,2–37,6 °С), слабость, снижение аппетита). Масса тела 17 кг ($n = 21,3-25,5$ кг), длина тела 109 см ($n = 117-125$ см), ИМТ 14,3 кг/м² ($n = 14,3-17$ кг/м²): очень низкие показатели длины и массы тела, менее 3 перцентиля, ИМТ на уровне нижней границы нормальных значений. При осмотре данных за наличие дыхательной недостаточности, симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, гепатомегалии не выявлено.

По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки отмечаются диффузные инфильтративные изменения легочной ткани с обеих сторон, усиление сосудистого рисунка (рис. 3).

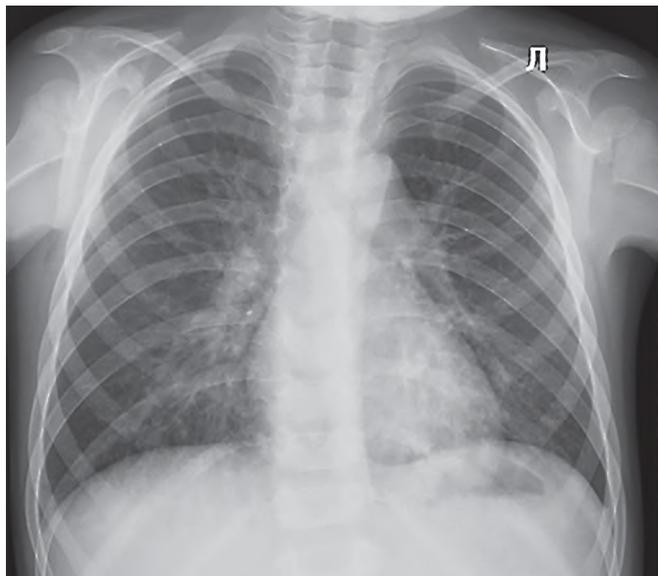


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки от 08.07.2022. Мальчик Е.

Результаты лабораторных исследований свидетельствовали о течении воспалительного процесса (СОЭ 49 мм/ч ($n = 2-10$ мм/ч), при нормальном уровне лейкоцитов – $8,4 \times 10^9$ ($n = 4,3-9,5 \times 10^9$)), а также наличии анемии легкой тяжести (гемоглобин 93 г/л ($n = 115-150$ г/л)). В биохимическом анализе крови умеренное изолированное повышение АСТ 89 Ед/л ($n < 35$ Ед/л). Методом ИФА антитела к возбудителям микоплазмоза и хламидофилизы не обнаружены.

Установлен клинический диагноз: «Двусторонняя внебольничная очаговая пневмония ДН 0–1 ст., острое течение, средней степени тяжести. Анемия легкой степени».

Назначена антибактериальная терапия: цефтриаксон (из расчета 100 мг х кг/сут) 850 мг х 2 раза в сутки внутривенно струйно, симптоматическая терапия: амброксол 15 мг х 3 раза в сутки внутрь, оксиметазолин по 2 кап. х 3 раза в сутки.

Состояние в динамике

На фоне проводимой терапии состояние без отрицательной динамики, температура тела не повышалась, симптомы интоксикации с положительной динамикой, признаков дыхательной недостаточности не отмечено, сохраняется субфебрильная лихорадка в течение всего периода заболевания. На шестые сутки (15.07.2022) проведена контрольная КТ органов грудной клетки, описаны инфильтративные изменения с двух сторон, затемнения по типу матового стекла, множественные мелкоочаговые тени.

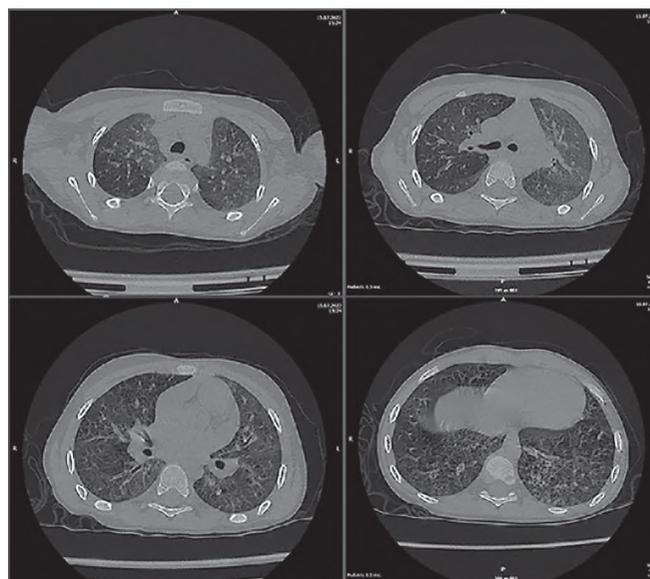


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки от 15.07.2022. Мальчик Е.

На шестые сутки госпитализации (15.07.2022) получены положительные результаты обследования младшего брата на ВИЧ-инфекцию, пневмоцистоз. В связи с выявлением у младшего брата в мокроте пневмоцист (само по себе это не значит о ПП и может быть носительством) и высокого титра специфических антител М, назначена этиотропная терапия – сульфаметоксазол + триметоприм по 160 мг по триметоприму внутривенно капельно х 2 раза в сутки. В связи с диагнозом ПП и ВИЧ-инфекции у младшего брата ребенок переведен в ИКБ № 2 для дальнейшего обследования и лечения.

Госпитализация в ИКБ № 2

При поступлении в ИКБ № 2 состояние средней степени тяжести за счет выраженности симптомов интоксикации (снижение аппетита, субфебрильная лихорадка 37–37,3 °С). При осмотре отмечается жесткое дыхание с влажными хрипами по всей поверхности легких. Гепатомегалия (печень выступает на 5 см из-под реберной дуги ($n = +1-1,5$ см ниже реберной дуги)), спленомегалия (селезенка выступает на 2 см ниже реберной дуги, в норме не определяется).

При рентгенологическом исследовании выявлены двусторонние интерстициальные изменения в легочной ткани. При УЗИ органов брюшной полости отмечались диффузные изменения паренхимы печени и почек.

Результаты лабораторных исследований не свидетельствуют о течении выраженной воспалительной реакции: СРБ 1 мг/л, лейкоциты 3,8 тыс. В общем анализе крови отмечается тромбоцитопения 79 тыс. ($n = 208-360$), анемия средней степени: гемоглобин 101 г/л ($n = 115-155$ г/л). В биохимическом анализе

крови уровень трансаминаз без выраженной динамики, уровень ферритина в пределах нормальных значений. Проведена оценка иммунного статуса Т-цитотоксические клетки CD8⁺ – 1433 кл/мкл (68%, n = 300–800 кл/мкл (12–30%)), Т-хелперы CD4 – 87 кл/мкл (4%, n = 600–1900 кл/мкл (35–65%)), иммунорегуляторный индекс 0,06 (n = 1,2–2,5). Вирусная нагрузка (количество РНК ВИЧ) 190 703 копий/мл. Методом ИФА обнаружены высокие титры IgG к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна – Барр, а также IgM к токсоплазме в высоком титре. Методом ПЦР ДНК *P. jiroveci* в мокроте не обнаружена.

На основании клинической картины, лабораторно-инструментальных данных поставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний: анемия легкой степени, лейкопения, иммунодефицит тяжелой степени, дефицит веса. Острый токсоплазмоз. Двусторонняя пневмоцистная пневмония, средней тяжести, ДН1. Персистирующая микст-герпетическая инфекция (ЦМВ + ВЭБ). Кандидоз ЖКТ».

В связи с течением инфекционного заболевания скорректирована антибактериальная терапия: продолжен ранее начатый курс сульфаметоксазол + триметоприм до выписки курсом 21 день, антибактериальная терапия (цефтриаксон курсом 10 дней), дополненный кларитромицином по схеме по 250 мг x 2 раза в сутки, внутрь противогрибковая терапия – флуконазол по 100 мг в сутки внутрь, метронидазол 250 мг x 3 раза в сутки внутрь, доксициклин 100 мг x 2 раза в сутки внутрь. Проводилась иммунозаместительная терапия препаратом ВВИГ из расчета 0,5 г/кг № 3. Назначена специфическая антиретровирусная терапия: абакавир 6,7 мл x 2 раза в сутки, ламивудин 8,4 мл x 2 раза в сутки, ралтегравир 100 мг x 2 раза в сутки. Назначено симптоматическое лечение: лактобактерии ацидофильные, домперидон, метоклопрамид, омепразол. Проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами.

На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой: симптомы интоксикации были купированы, лабораторные показатели нормализовались, рентгенологическая картина с положительной динамикой. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение в МГЦ СПИД с проведением АРВТ и вторичной профилактики ПП.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе присутствует достаточно обширный материал об особенностях пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также у взрослых с хроническими заболеваниями легких. Однако в отношении детского населения материал о течении пневмоцистоза при сопутствующих нарушении

иммунного ответа (иммунодефицитные состояния, связанные с приемом иммуносупрессивной терапии, ВИЧ-инфекцией) недостаточен.

Многими исследователями отмечается необходимость изучения методов ранней, своевременной диагностики и способов профилактики на фоне иммуносупрессивной терапии. Также многими исследованиями подтверждается необходимость изучения новых методов диагностики и их диагностической значимости, в частности ПЦР исследования в количественном методе. Данная методика, при сравнительно более коротких сроках выполнения, по сравнению с классическими методиками подтверждения пневмоцистной инфекции, может позволить своевременно направлять клиницистов в сторону диагноза пневмоцистоза и назначения этиотропной терапии.

Как правило, у детей ВИЧ-инфекция передается от матерей, которые в период беременности не получали перинатальную профилактику АРВТ. После рождения эта категория детей в течение 12 месяцев состоит на учете в территориальном Центре по профилактике СПИД. В дальнейшем стало известно, что мать детей была инфицирована вирусом иммунодефицита.

Итак, мы представили случай семейной вспышки ПП. К сожалению, не проведено обследования на пневмоцистоз и неизвестен ВИЧ-статус родителей мальчиков. В данном клиническом примере стоит отметить значимость факта родов на дому, и отказа от наблюдения в амбулаторной сети. В связи с этим данная группа пациентов с риском по ВИЧ-инфекции выпала из поля видимости медицинских работников. Сложность диагностики в данном случае также связана с сокрытием факта наличия ВИЧ-инфекции родителями.

При этом манифестная форма пневмоцистной пневмонии и неврологических осложнений развивалась в отсутствии антиретровирусной терапии, что привело к возрастанию объема терапевтического вмешательства в виде дополнительной антибактериальной, противовирусной, антипневмоцистной терапии, проведения интенсивных мер лечения, проведения мероприятий по кислородной поддержке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на накопленный опыт в изучении пневмоцистной пневмонии, у детей с ВИЧ-инфекцией выявляются случаи пневмоцистоза, связанные, вероятно, с формированием семейного очага пневмоцистоза.

Отсутствие патогномичных клинических признаков, а также трудности при сборе анамнеза у родителей ВИЧ-инфицированных детей или сокрытие ими этого диагноза представляют собой риски в от-

ношении диагностики оппортунистических заболеваний и определения тактики ведения таких пациентов в стационаре. ■

Литература

1. Бочкова Л.Г., Эйберман А.С., Гасанова Т.А. Клинические особенности пневмоцистной пневмонии у новорожденных детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 8 (4). С. 962–965.
2. Strain typing methods and molecular epidemiology of Pneumocystis pneumonia / C.B. Beard [et al.] // Emerging Infectious Diseases. 2004. Vol. 10, No. 10. P. 1729–1735. DOI: 10.3201/eid1010.030981. PMID: 15504257; PMCID: PMC3323257.
3. Hoving J.C. Pneumocystis and interactions with host immune receptors // PLoS Pathogens. 2018. Feb. 22. Vol. 14, No. 2. P. e1006807. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006807. PMID: 29470553; PMCID: PMC5823455.
4. Clinical Characteristic, Diagnosis and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Combined with Pneumocystis Carinii Pneumonia in Children / S.F. Lin [et al.] // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2022. Vol. 30, No. 4. P. 1079–1085. Chinese. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2022.04.016. PMID: 35981365.
5. Previous corticosteroid exposure associates with an increased Pneumocystis jirovecii pneumonia mortality among HIV-negative patients: a global research network with a follow-up multicenter case-control study / L. Vargas Barahona [et al.] // Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2023. Vol. 14, No.10:20499361231159481. DOI: 10.1177/20499361231159481. PMID: 36938147; PMCID: PMC10017958.
6. Ермак Т.Н., Ласеева М.Г. Генерализованный пневмоцистоз с поражением кожи при ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни. 2017. № 4. С. 91–94.
7. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н. Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) : методические рекомендации. МР 3.2.0003-10. М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 31 с.
8. Каражас Н.В. Пневмоцитоз у детей, его диагностика и лечение : методические рекомендации № 2. М., 2014.
9. Внутриутробная пневмоцистная инфекция / Э.Р. Самитова [и др.] // Терапевтический архив. 2016. № 11. С. 99 –102.



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>



К.Л. Каболова¹, О.Ю. Латышев¹, канд. мед. наук, Г.Ф. Окминян¹, канд. мед. наук,
Е.В. Киселева¹, канд. мед. наук, Д.С. Ромайкина¹, Л.Н. Самсонова¹, д-р мед. наук, профессор,
И.М. Османов^{2, 3}, д-р мед. наук, профессор

СТРУКТУРА ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК

Ключевые слова: гипергонадотропный гипогонадизм, гипогонадотропный гипогонадизм, девочки, функциональный гипогонадизм, конституциональная задержка пубертата

Keywords: hypergonadotropic hypogonadism, hypogonadotropic hypogonadism, girls, functional hypogonadism, constitutional delayed puberty

Резюме. Исследование посвящено изучению структуры задержки полового созревания у девочек в зависимости от этиологии и клинической картины. Анализ результатов проведенного исследования показал, что структура задержки полового созревания у девочек в равной степени представлена перманентной и транзиторной формами. В перманентной форме значительно преобладает гипергонадотропный гипогонадизм, тогда как гипогонадотропный гипогонадизм встречается в 1/6 случаев. Среди пациенток с транзиторной формой задержки полового созревания конституциональная задержка пубертата и функциональный гипогонадизм встречались с одинаковой частотой. Причиной обращения девочек с перманентной формой чаще являлась первичная аменорея, тогда как в группе с транзиторной формой – отсутствие вторичных половых признаков. Знание структуры задержки полового созревания помогает понять причину данного состояния и выбрать правильную траекторию диагностического поиска, что способствует более быстрой постановке диагноза и выбора дальнейшей тактики ведения.

Summary. The study is devoted to studying the structure of delayed puberty in girls depending on the etiology and clinical picture. Analysis of the results of the study showed that the structure of delayed puberty in girls is equally represented by permanent and transient forms. In the permanent form, hypergonadotropic hypogonadism significantly predominates, while hypogonadotropic hypogonadism occurs in 1/6 of cases. Among patients with a transient form of delayed puberty, constitutional delayed puberty and functional hypogonadism occurred with equal frequency. The reason for treatment of girls with the permanent form was more often primary amenorrhea, while in the group with the transient form it was the absence of secondary sexual characteristics. Knowledge of the structure of delayed puberty helps to understand the cause of this condition and choose the correct trajectory of the diagnostic search, which contributes to a faster diagnosis and choice of further management tactics.

Для цитирования: Структура задержки полового созревания у девочек / К.Л. Каболова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 30–36.
For citation: The structure of girls' delayed puberty / K.L. Kabolova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(3): 30–36. (in Russ.)

Половое созревание – важный период физического, психологического и социального развития человека. Это пролонгированный во времени процесс, состоящий из серии сложных событий, которые начинаются внутриутробно, активируются в неонатальном периоде, а затем, после относительного покоя в детстве, реактивируются в начале пубертатного развития. Процесс полового созревания рассматривается как «биологический сенсор», а изменения в его сроках служат потенциальным биомаркером соматического и психического здоровья человека, а также негативного влияния окружающей среды на его развитие [1].

Задержка полового созревания является распространенным явлением и, по данным литературы, встречается у 2–3% населения, чаще у мальчиков, чем у девочек. Главным для старта полового созревания необходимо наличие нормально функционирующей системы «гипоталамус – гипофиз – гонады». Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), секретируемый нейронами гипоталамуса, стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которые, в свою очередь, способствуют созреванию половых желез и активируют выработку половых стероидов [2]. Под задержкой полового созревания у девочек по-

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

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

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

Причины задержки полового созревания у девочек

| | | |
|---|--|---|
| <p>Гипергонадотропный гипогонадизм</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Генетические синдромы: <ul style="list-style-type: none"> - синдром Тернера - синдром Нунан и связанные с ним расстройства • Синдром ломкой X хромосомы • Дисгенезия гонад | <ul style="list-style-type: none"> • Химиотерапия / лучевая терапия • Инфекции • Аутоиммунный оофорит • Дефекты стероидогенеза • Нечувствительность к андрогенам |
| <p>Гипогонадотропный гипогонадизм</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Опухоли • ЦНС/инфильтративные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - астроцитомы - герминома - глиома - краниофарингиома - пролактинома - ганглиоэпителиома • Киста кармана Ратке • Генетические дефекты: <ul style="list-style-type: none"> - синдром Каллмана (<i>KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8, HS6ST1, CHD7</i>) - изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (<i>KAL1, GNRHR, GNRH1, GPR54, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, HS6ST1, NELF, CHD7</i>) | <ul style="list-style-type: none"> - формирования оси «гипоталамус – гипофиз – гонады» (<i>DAX1, SF-1, HESX-1, LHX3, PROP-1</i>) - ожирение и гипогонадотропный гипогонадизм (<i>LEP, LEPR, PC1</i>) • Синдромы: <ul style="list-style-type: none"> - Прадера – Вилли - Барде – Бидля - CHARGE • Болезнь Гоше • Инфекционные поражения ЦНС • Дефекты средней линии <ul style="list-style-type: none"> - септооптическая дисплазия - врожденный гипопитуитаризм • Химиотерапия / лучевая терапия ЦНС • Травма ЦНС |
| <p>Функциональный гипогонадизм</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Системные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - муковисцидоз - астма - воспалительные заболевания кишечника - целиакия - ювенильный ревматоидный артрит - нервная анорексия/булимия - серповидно-клеточная анемия - гемосидероз - талассемия | <ul style="list-style-type: none"> - ХБП - СПИД • Эндокринопатии: <ul style="list-style-type: none"> - сахарный диабет - гипотиреоз - гиперпролактинемия - дефицит гормона роста - синдром Кушинга • Чрезмерные физические нагрузки • Недостаточность питания |

нимают отсутствие или выраженное недоразвитие вторичных половых признаков в возрасте, который превышает средний статистический показатель на 2–2,5 стандартных отклонения (SD) [3]. Принято считать, что критериями задержки полового созревания у девочек являются: отсутствие вторичных половых признаков в возрасте 13 лет и старше, отсутствие менархе в возрасте 15 лет, отсутствие менархе в течение 3 лет и более от начала развития молочных желез. Для более точной оценки соответствия полового созревания возрасту разработаны нормограммы полового созревания для девочек с использованием шкалы Таннер (рис. 1) [4].

В зависимости от причин, приводящих к задержке полового созревания, различают перманентную форму, включающую в себя гипергонадотропный и гипогонадотропный гипогонадизм и транзиторную форму, которая представлена конституциональной задержкой полового созревания и функциональным гипогонадизмом (см. табл.) [5].

Гипергонадотропный гипогонадизм является результатом первичной недостаточности яичников, что приводит к блокировке отрицательной обратной связи и повышению уровня гонадотропинов. Гипергонадотропный гипогонадизм может быть приобретенным или врожденным и в совокуп-

ности чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. К приобретенным причинам относят лучевую терапию для лечения рака и злокачественных новообразований, инфекции, аутоиммунное разрушение яичников. К врожденным причинам – генетические синдромы, дисгенезию гонад, дефекты стероидогенеза и другие (см. табл.) [2, 5, 6].

Гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен нарушением функции нейронов гипоталамуса или гипофиза и характеризуется низким уровнем ЛГ и ФСГ. Состояния, вызывающие гипогонадотропный гипогонадизм, также разделяются на врожденные и приобретенные (табл.). Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм – генетическое заболевание, возникающее в результате нарушения миграции нейронов гипоталамуса или нарушения секреции ГнРГ или инактивации специфических рецепторов гипофиза. В редких случаях причиной может являться нарушение генов, отвечающих за секрецию ЛГ и ФСГ [5–8]. И если у мальчиков врожденный гипогонадотропный гипогонадизм можно заподозрить еще в период новорожденности по таким клиническим признакам, как микропенис, крипторхизм, то у девочек данное состояние начнет проявлять себя лишь в хронологическом пубертатном возрасте в виде отсутствия своевременного стар-

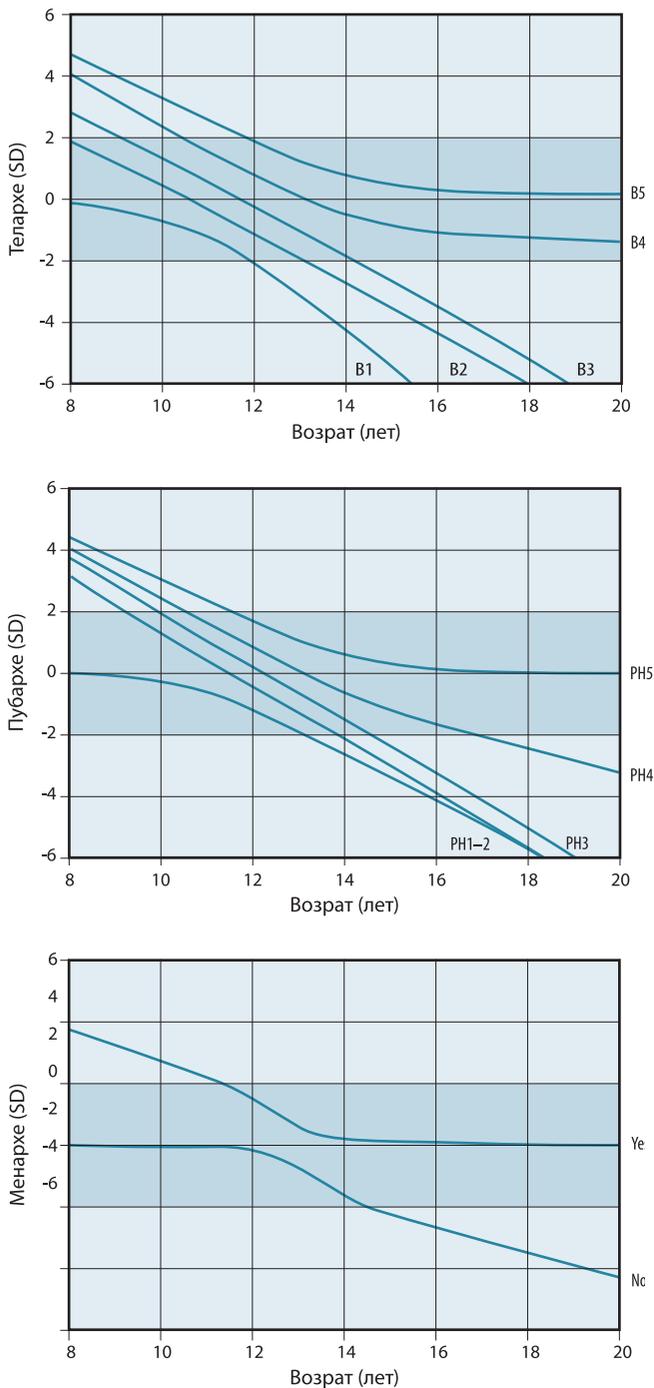


Рис. 1. Нормограмма соответствия полового созревания возрасту с использованием шкалы Таннер. Заштрихованная область показывает диапазон среднего значения ± 2 SD

та полового созревания. На сегодняшний день известно о мутациях примерно 50 генов, отвечающих за функционирование гипоталамо-гипофизарной системы [9]. Дефекты генов, влияющие на развитие передней доли гипофиза, в некоторых случаях вызывают гипопитуитаризм, включая гипогонадотропный гипогонадизм. Например, аутомно-рецессивные мутации в гене *PROPI*, участвующем в формировании гипофиза, являются наиболее рас-

пространенной причиной гипопитуитаризма [10]. Причинами приобретенного гипогонадотропного гипогонадизма, в основе которого лежит нарушение синтеза или секреции ГнРГ, являются опухоли или инфекционное поражение ЦНС, травмы, лучевая/химиотерапия, аутоиммунные заболевания [11].

Наиболее частой причиной позднего старта пубертата у обоих полов является конституциональная задержка полового созревания, и по неизвестной причине чаще встречается у мальчиков, чем у девочек (30% девочек и до 65% мальчиков) [12, 13]. По определению конституциональная задержка полового созревания является диагнозом исключения и характеризуется самостоятельным стартом полового созревания, нормальным его прогрессированием и завершением к 18 годам. Причина конституциональной задержки полового созревания неизвестна, но она имеет генетическую основу, что находит подтверждение в том, что 50–75% пациентов с конституциональной задержкой полового созревания имеют семейный анамнез задержки полового созревания, которая наследуется по аутомно-доминантному типу с разной степенью пенетрантности [12–14].

Функциональный гипогонадизм обнаруживается примерно у 20% девочек с задержкой полового созревания или неполным половым созреванием [15, 16]. В основе патофизиологии лежит задержка созревания оси «гипоталамус – гипофиз – гонады», вторичная по отношению к хроническим заболеваниям (нервной анорексии, хроническим заболеваниям почек, воспалительным заболеваниям кишечника, серповидно-клеточной анемии и талассемии, целиакии, гипотиреозу и гиперпролактинемии, сахарному диабету, муковисцидозу), недостаточному питанию, психологическому или эмоциональному стрессу, интенсивным физическим нагрузкам (см. табл.). В этом случае воздействие на основной патогенетический механизм, включающий в себя лечение основного заболевания, оптимизацию питания, контроль физической активности восстанавливает функцию системы «гипоталамус – гипофиз – гонады» [4].

В отличие от мальчиков, функционирование женской репродуктивной системы носит циклический характер в виде менструального цикла. В связи с этим при анализе структуры задержки полового созревания у девочек необходимо учитывать такой ее нозологический вариант, как первичная аменорея, которая остается одной из трудноразрешимых проблем современной гинекологии и эндокринологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, аменорея является шестой наиболее распространенной причиной бесплодия, а первичной аменореей страдает около 2–5% девочек-подростков [17].

Первичная аменорея может возникнуть вследствие нарушений функции гипофиза при гипогонадотропном гипогонадизме, конституциональной задержке полового созревания, функциональном гипогонадизме, заболеваниях половых желез как причине гипергонадотропного гипогонадизма, аномалиях матки и влагалища [18].

Цель исследования: изучить структуру задержки полового созревания у девочек в зависимости от этиологии и клинической картины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 63 девочки в возрасте 14,92 ± 0,89 лет с задержкой полового созревания, прошедшие комплексное обследование на базе эндокринологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач д-р мед. наук, профессор И.М. Османов). Критерии включения: возраст <18 лет, отсутствие вторичных половых признаков в возрасте ≥13 лет и/или отсутствие менархе в возрасте ≥15 лет, и/или отсутствие менархе в течение трех лет и более от начала появления эстрогензависимых признаков полового созревания. Критерии невключения: возраст >18 лет, неправильное строение наружных половых органов.

Всем пациенткам оценивали стадию полового созревания по шкале Таннер, антропометрические показатели, костный возраст по методу Грейлиха – Пайля, генитометрические показатели (данные УЗИ органов малого таза трансабдоминальным доступом), содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ; 1,9–14,2 мМЕ/мл), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ; 2,5–11,2 мМЕ/мл), эстрадиола (Э2; 30–393 пмоль/л), ингибина В (20–177 пг/мл, n = 50), антимюллерова гормона (АМГ; <8,9 нг/мл, n = 55), пролактина (70–600 мМЕ/л), тестостерона (0,29–1,67 нмоль/л), инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР-1; 188,4–509,9 нг/мл), тиреотропного гормона (ТТГ; 0,465–4,680 мМЕ/мл), свободного Т4 (7,86–14,41 пмоль/л) в сыворотке крови, результаты теста с аналогом ГнРГ (трипторелин 0,1 мг, n = 39). Показатели оценивали по нормативам девочек. Проводили цитогенетическое исследование (n = 24), молекулярно-генетический анализ методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (n = 33, панель custom Ampliseq_DSD (нарушения формирования пола): гены *AKRIC2, AKRIC4, AMH, AMHR2, AR, ARX, ATRX, CBX2, CYB5A, CYP11A1, CYP17A1, DHCR7, DHH, EMX2, ESR2, FGD1, FGF9, FGFR2, FKBP4, FOXF2, FOXL2, HOXA13, HSD1733, HSD382, ICK, LHCGR, LHX1, LHX9, MAMLD1, MAP3K1, MID1, NROB1, NR5A1, POR, PTGDS, SOX9, SRD5A2, SRY, STAR, SUPT3H, TSPYL1, WNT4, WT1, ZFPM2* и панель custom Ampliseq_HP (гипопитуитаризм): гены

NELF, SEMA3A, KISS1, KAL2, KAL1, TACR3, WDR11, GREAT, GNRH1, TAC3, KAL4, NROB1, LHB, PROKR2, GNRHR, KISSIR, CHD7, HSEST1, INSL3, IL17RD, SPRY4, FGF17, DUSP6, FLRT3, DNMTBL, POLRA3A, POLR3B, RBM28, MKRN3, около 106 000 пар оснований, общее покрытие 96,6%), собирали сведения о соматических заболеваниях, изучали наследственность по задержке полового созревания в семье.

Согласно дизайну исследования, каждые 6 месяцев проводился телефонный контакт для оценки темпов полового созревания. Законными представителями пациенток было подписано информированное согласие на обследование и обработку полученных результатов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Пациенты были отнесены к группе гипергонадотропного гипогонадизма на основании высокого содержания базальной концентрации гонадотропных гормонов в сыворотке крови, диагноз уточнялся путем выполнения цитогенетического исследования и молекулярно-генетического анализа. К группе гипогонадотропного гипогонадизма относили девочек с низкой базальной концентрацией гонадотропинов в сыворотке крови, уровнем ингибина В <20 пг/мл, максимальным подъемом ЛГ по данным теста с аналогом ГнРГ <10 мМЕ/мл, или с подтвержденной патологией ЦНС / генетическим дефектом, а также при отсутствии спонтанного прогрессирования полового созревания в течение периода наблюдения до возраста 18 лет. В качестве диагностических критериев конституциональной задержки полового созревания считали максимальный подъем ЛГ по данным теста с аналогом ГнРГ > 10 мМЕ/мл, отягощенный анамнез по наличию позднего пубертата в семье, а также отсутствие клинических, биохимических и визуализирующих данных, которые могли указывать на патологические причины, лежащие в основе задержки полового созревания. Диагноз функциональный гипогонадизм устанавливался в том случае, если у пациенток было выявлено основное заболевание, которое, вероятно, задерживало половое созревание, при этом отмечалось спонтанное прогрессирование вторичных половых признаков во время наблюдения, при отсутствии лабораторных данных, указывающих на наличие перманентной формы задержки полового созревания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура задержки полового созревания в зависимости от этиологической причины представлена в 38% (24/63) случаев гипергонадотропным гипогонадизмом, в 25,4% (16/63) – конституциональной задержкой полового созревания, в 20,6% (13/63) случаев функциональным гипогонадизмом и в 16% (10/63) – гипогонадотропным гипогонадизмом (рис. 2). В целом группы перманентной и транзиторной форм сопоставимы по количеству пациенток (54% (34/63) vs 46% (29/63) соответственно, $p = 0,380$).

По результатам цитогенетического анализа 45,8% (11/24) пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом имели вариации кариотипа, соответствующего диагнозу синдром Шерешевского – Тернера, 29,2% (7/24) пациенток имели кариотип 46, XY, 25% (6/24) – кариотип 46, XX.

Среди девочек с моносомией по X-хромосоме по результатам цитогенетического анализа у 27% (3/11) выявлен кариотип 45, X/46, XX, что соответствует мозаичному варианту синдрома Шерешевского – Тернера.

Молекулярно-генетический анализ группы девочек с мужским кариотипом выявил у двух пациенток с отсутствием дериватов мюллерова протока – полную нечувствительность к андрогенам, обусловленную гемизиготной мутацией гена *AR*. В оставшихся четырех случаях установлена тотальная дисгенезия гонад, в двух случаях *SRY* негативный вариант, в двух случаях *SRY* позитивный, в одном случае – обусловленный гетерозиготной мутацией гена *WT1*.



Рис. 2. Структура задержки полового созревания (n = 63)

В группе девочек с кариотипом 46, XX точные причины гипергонадотропного гипогонадизма не установлены.

Гипогонадотропный гипогонадизм в 20% (2/10) случаев входил в состав гипопитуитаризма (в одном наблюдении носил приобретенный характер – после удаления краниофарингиомы, во втором – врожденный, вследствие дефекта гена *PROPI*. В остальных 80% (8/10) случаев имела место изолированная форма заболевания, у 50% (4/8) девочек диагноз подтвержден выявлением патогенных мутаций в гене *GNR*: в одном случае выявлены гетерозиготные варианты *c.21T>C:p.M1T* и *c.416G>A:p.R139H*; во втором случае выявлен гомозиготный вариант *c.416G>A:p.R139H*; в третьем случае обнаружена компаунд-гетерозиготная мутация; в четвертом случае в 1 экзоне обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии, ранее описанный как патогенный.

Анализ структуры функционального гипогонадизма показал, что задержку полового созревания вследствие декомпенсации сахарного диабета типа 1 имели 46,2% (6/13), в результате белково-энергетической недостаточности – 46,2% (6/13), целиакии – 7,6% (1/13) пациенток.

При изучении структуры задержки полового созревания у девочек в зависимости от клинических проявлений в группе гипергонадотропного гипогонадизма причинами обращения было отсутствие вторичных половых признаков у 70,8% (17/24) пациенток, первичная аменорея у 29,2% (7/24).

В группе гипогонадотропного гипогонадизма отсутствие вторичных половых признаков наблюдалось у 60% (6/10) пациенток, первичная аменорея у 40% (4/10).

Среди девочек с конституциональной задержкой полового созревания отсутствие вторичных половых признаков имели 31,3% (5/16) пациенток, первичную аменорею 68,7% (11/16) пациенток.

В группе функционального гипогонадизма причинами обращения было отсутствие вторичных половых признаков у 38,5% (5/13) пациенток, первичная аменорея у 61,5% (8/13) пациенток.

При сравнении перманентной и транзиторной форм задержки полового созревания в структуре перманентной формы значимо чаще пациентки обращались с жалобами на отсутствие вторичных половых признаков, тогда как в группе с транзиторной формой задержки полового созревания основной причиной обращения была первичная аменорея (68% (23/34) vs 66% (19/29) соответственно, $p = 0,009$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования ведущей причиной задержки полового созревания являлся гипергонадотропный гипогонадизм. Однако, по

данным литературы, в структуре задержки полового созревания у девочек преобладает конституциональная задержка полового созревания или функциональный гипогонадизм [12, 13, 19–21].

В свою очередь, среди причин гипергонадотропного гипогонадизма лидировал синдром Шерешевского – Тернера. Значительно реже встречалось нарушение формирования пола 46, XY, представленное в большей степени тотальной дисгенезией гонад и нарушением формирования пола 46, XX, что соответствует частоте распространения данных состояний в популяции [22].

Второй по частоте причиной задержки полового созревания, по результатам исследования, являлась конституциональная задержка полового созревания, на ее долю приходилось более четверти всех проанализированных случаев.

На третьем месте – функциональный гипогонадизм, обусловленный одинаково часто хронической декомпенсацией сахарного диабета тип 1 и белково-энергетической недостаточностью.

Наиболее редким патологическим состоянием, приводящим к задержке полового созревания, являлся гипогонадотропный гипогонадизм, установленный в 16% всех случаев, что также соответствует данным литературы [5]. В структуре гипогонадотропного гипогонадизма лишь один случай приобретенной формы, вследствие удаления краниофарингиомы, в остальных наблюдениях имела место врожденная форма, которая в половине случаев генетически подтверждена.

Если говорить о причинах обращения, то жалобы на отсутствие вторичных половых признаков чаще предъявляли девочки с гипогонадотропным и гипергонадотропным гипогонадизмом, тогда как с жалобами на первичную аменорею чаще обращались девочки с транзиторной формой задержки полового созревания.

ВЫВОДЫ

Задержка полового созревания является частой причиной обращения к детскому эндокринологу. Знание структуры задержки полового созревания помогает понять причину данного состояния и выбрать правильную траекторию диагностического поиска, что способствует более быстрой постановке диагноза и оптимальной тактике ведения.

Результаты проведенного исследования показали, что структура задержки полового созревания у девочек в равных долях представлена транзиторной и перманентной формами. Ведущей этиологической причиной задержки полового созревания является гипергонадотропный гипогонадизм, наиболее редкой – гипогонадотропный гипогонадизм. Среди пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом у

каждой второй девочки диагностирован синдром Шерешевского – Тернера, у каждой третьей – выявлен мужской кариотип, что чаще всего соответствовало диагнозу «чистая дисгенезия гонад 46, XY», а каждая четвертая имела нормальный женский кариотип. Среди пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом изолированная форма встречалась наиболее часто и в равных долях подтверждение диагноза было представлено генетической мутацией и данными динамического наблюдения. Функциональный гипогонадизм в равной степени представлен декомпенсацией сахарного диабета тип 1 и белково-энергетической недостаточностью, и лишь в одном случае целиакией. Клиническая картина заболевания, характеризующаяся отсутствием вторичных половых признаков, чаще встречалась в структуре перманентной формы задержки полового созревания, а в случаях первичной аменореи – в структуре транзиторной формы. ■

Литература

1. Charles Sultan MD, PhD, Pr, Laura Gaspari MD, Laurent Maimoun PhD, Nicolas Kalfa MD, PhD, Pr, Françoise Paris MD, PhD, Pr Disorders of puberty. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 48, April 2018, Pages 62–89
2. Palmert MR & Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty // New England Journal of Medicine. 2012. Vol. 366. P. 443–453. DOI:10.1056/NEJMcp1109290.
3. Raivio T., Miettinen P.J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates // Best Practice 2 & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019. Vol. 33. P. 101316/
4. Pubertal Progression and Reproductive Hormones in Healthy Girls With Transient Thelarche / M.L. Johansen [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017. Vol. 102, Issue 3, 1. P. 1001–1008. DOI: org/10.1210/jc.2016-2871.
5. Ines L. Sedlmeyer, Mark R. Palmert, Delayed Puberty: Analysis of a Large Case Series from an Academic Center // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. Vol. 87. Issue 4, 1. P. 1613–1620. DOI: org/10.1210/jcem.87.4.8395.
6. Tang C., Zafar Gondal A., Damian M. Delayed Puberty. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544322>.
7. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment / U. Boehm [et al.] // Nat Rev Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 547–564.
8. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism / J. Young [et al.] // Endocrine Reviews. 2019. Vol. 40. P. 669–710.
9. Topaloglu A.K. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism // Journal of Clinical Research

- in *Pediatric Endocrinology*. 2017. Dec. 30. Vol. 9 (Suppl 2). P. 113–122. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S010. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280744; PMCID: PMC5790323.
10. Heritable disorders of pituitary development / J.S. Parks [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, No. 12. P. 4362–4370.
 11. Howard S.R., Dunkel L. Delayed puberty – phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries // *Endocrine Reviews*. 2019. Vol. 40. P. 1285–1317.
 12. Sedlmeyer I.L., Hirschhorn J.N., Palmert M.R. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. Vol. 87. P. 5581–5586.
 13. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care / K. Wehkalampi [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93. P. 723–728.
 14. Genetic determinants of pubertal timing in the general population / Z.K. Gajdos, K.D. Henderson, J.N. Hirschhorn, M.R. Palmert // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010. Vol. 324. P. 21–29.
 15. Howard S.R., Dunkel L. Delayed puberty – phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries // *Endocrine Reviews*. 2019. Vol. 40. P. 1285–1317.
 16. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center / T. Varimo [et al.] // *Human Reproduction*. 2017. Vol. 32. P. 147–153.
 17. Primary Amenorrhea with hypothyroidism: Finding the Cause / A.M. Alvi [et al.] // *Cureus*. 2021. Dec. 8. Vol. 13, No. 12. P. e20285. DOI: 10.7759/cureus.20285. PMID: 35018272; PMCID: PMC8742137.
 18. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty / S. Seppä, T. Kuirri-Hänninen, E. Holopainen, R. Voutilainen // *European Journal of Endocrinology*. 2021. Vol. 184. P. 0–42.
 19. Timing of Pubertal Onset in Girls and Boys With Constitutional Delay / E. Jonsdottir-Lewis [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. Vol. 106. Issue 9. P. e3693–e3703. DOI: org/10.1210/clinem/dgab270.
 20. Palmert, Pedigree Analysis of Constitutional Delay of Growth and Maturation: Determination of Familial Aggregation and Inheritance Patterns / L. Ines [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. Vol. 87. Issue 12, 1 December. P. 5581–5586. DOI: org/10.1210/jc.2002-020862.
 21. Tang C., Zafar Gondal A., Damian M. Delayed Puberty. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544322>.
 22. Bondy C.A. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. Vol. 92, No. 1. P. 10–25.

М.В. Субботина¹, канд. мед. наук, доцент, М.И. Пыков², д-р мед. наук, профессор

ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН СТРИДОРА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ

Ключевые слова: ультразвуковое сканирование, эхография гортани, стридор, дети раннего возраста, ларингомалация, парез гортани, папилломатоз гортани

Keywords: ultrasound scanning, laryngeal echography, stridor, young children, laryngomalacia, laryngeal paresis, laryngeal papillomatosis

Резюме. Цель исследования – определить диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) при стридоре у детей раннего возраста.

Материал и методы. Проведено проспективное слепое когортное обследование 23 детей со стридором в возрасте от 0 до 3 лет (средний возраст 14 ± 11 мес) и 10 детей без патологии гортани с соблюдением этических норм. Девочек было 70%. Всем пациентам проводили сбор жалоб, анамнеза, УЗИ гортани в В-режиме и в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) линейным датчиком с частотой 7,5–15 МГц. После УЗИ диагноз верифицировали с помощью фиброларингоскопии. Оценивали диагностическую эффективность, чувствительность и специфичность УЗИ по формулам.

Результаты. Предложен алгоритм диагностики причин стридора у детей раннего возраста. В норме у младенцев эхогенные черпаловидные хрящи при вдохе расходились в стороны, при выдохе сближались, при крике смыкались по средней линии. При парезе гортани неподвижная половина гортани не двигалась в В-режиме, а при ЦДК эта половина была окрашена слабее. Папилломы и рубцы в гортани выявлялись лучше в режиме ЦДК. Ларингомалацию диагностировали при парадоксальном сближении складок в момент шумного вдоха с помощью эхографии гортани. Эффективность УЗИ при диагностике причин стридора составила 88% у детей раннего возраста, чувствительность 91% специфичность – 80%.

Заключение. УЗИ гортани в сочетании с доплерографией может применяться для обследования детей раннего возраста наряду с фиброларингоскопией, в ряде случаев успешно ее заменяя при диагностике пареза или объемного образования гортани, а также при ларингомалации, проявляющейся парадоксальными дыхательными движениями.

Summary. The aim of the study was to determine the diagnostic capabilities of laryngeal ultrasound (LUS) in young children stridor.

Material and methods. A prospective blind cohort examination of 23 children with stridor aged 0 to 3 years (average age 14 ± 11 months) and 10 children without laryngeal pathology was conducted in compliance with ethical standards. There were 70% of girls. Complaints, anamnesis, and LUS were collected in all patients in B-mode and color Doppler mapping (CDM) mode with a linear transducer with a frequency of 7.5–15 MHz. After ultrasound, the diagnosis was verified using fibrolaryngoscopy.

Results. An algorithm for diagnosing the causes of young children stridor is proposed. Normally, in infants, echogenic arytenoid cartilages diverged apart when inhaled, converged during exhaled. With laryngeal paresis, the stationary half of the larynx did not move in B-mode, and with CDM, this half was less colored. Laryngeal papillomas and scars were detected better by CDM. Laryngomalacia was diagnosed due to paradoxical convergence of folds at the noisy inhalation by LUS. The effectiveness of ultrasound in diagnosing the causes of stridor was 88% in young children, sensitivity 91% specificity – 80%.

Conclusion. BUS with CDM can be used to examine young children with stridor, to diagnosis of laryngeal paresis, tumors and manifested by paradoxical respiratory movements laryngomalacia.

Для цитирования: Субботина М.В., Пыков М.И. Диагностика причин стридора у детей раннего возраста с помощью ультразвукового сканирования // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 37–41.

For citation: Subbotina M.V., Pykov M.I. Diagnosis of the causes of stridor in young children using ultrasound scanning // Pediatrician's practice. 2024;(3): 37–41. (in Russ.)

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром врожденного стридора был описан в 1897 г. G.A. Sutherland и H.L. Lack как шумное дыхание у младенцев за счет коллапса гортанных структур во время вдоха. В последнее время такое состояние называют ларингомалацией, она объясняет 50–97% всех случаев инспираторного стридора у детей раннего возраста, а связывают ее с незрелостью структур вестибулярного отдела гортани, благодаря своей избыточности и мягкости попадающих в просвет органа при вдохе [1, 2]. Наряду с этим к ларингомалации относят и парадоксальное сближение голосовых складок при вдохе, что может быть связано с неврологической патологией или незрелостью дыхательных путей [2, 3]. Другими более редкими причинами стридора могут быть: парез гортани как врожденный, так и после оперативного лечения [4], гемангиома [5], киста [6], хотя они встречаются гораздо реже. Грозными причинами затрудненного дыхания у младенцев может быть аномалия крупных сосудов, образующих кольцо вокруг трахеи, аномалии нервной системы, опухоли гортани, рубцовый стеноз после интубации [1, 2, 7]. Проявляется стридор шумным дыханием и может начинаться не сразу после рождения, а спустя несколько дней или недель. Диагностика причины врожденного стридора обязательна, как и определение тяжести дыхательных расстройств, чтобы не пропустить угрожающий жизни стеноз гортани. Для этого в качестве золотого стандарта применяют фиброларингоскопию, МСКТ, МРТ, реже ультразвуковую диагностику [8]. Ультразвуковое исследование дыхательных путей (УЗИ) – это легкодоступный, портативный, не требующий облучения метод визуализации для быстрой, неинвазивной динамической оценки состояния гортани без применения седативных препаратов.

Цель исследования – определить диагностические возможности УЗИ при заболеваниях гортани у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное слепое когортное обследование 23 детей с дисфонией и/или стридором в возрасте от 0 до 3 лет (средний возраст 14 ± 11 мес) и 10 детей без патологии гортани, обратившихся в городскую детскую поликлинику № 3 г. Иркутска, Ивано-Матренинскую и областную детские клинические больницы, в ООО «Байкал медикл», ООО «Дали Мед» с соблюдением этических норм. Мальчиков было 30%, девочек 70%. У всех пациентов проводили сбор жалоб, анамнеза: сроки появления проблем с дыханием или голосом, проведение интубации, перенесенные операции или травмы в ранний неонатальный период. УЗИ в В-режиме и доплерография (режим цветовой доплеровского картирования, ЦДК) старались проводить до прямой или фиброларингоскопии (ФЛС) на аппаратах Aloka 500, Aloka 1100, Logiq P9, Hitachi Hi Vision Ascendus, линейным и

конвексным датчиком с частотой 7,5–15 МГц. Детей обследовали лежа и полусидя на руках у мамы с несколько запрокинутой головой, чтобы датчик касался передней поверхности шеи ребенка в поперечном направлении. Старались проводить исследование после кормления, когда ребенок спал. Если ребенок сильно беспокоился, то осмотр был затруднен – картинка постоянно двигалась из-за смены уровней сканирования. После УЗИ диагноз верифицировали с помощью фиброларингоскопии, которую проводили с помощью фиброскопов фирмы Olympus чаще под премедикацией – в указанных лечебных учреждениях. Оценивали диагностическую эффективность, чувствительность и специфичность УЗИ по сравнению с ФЛС по известным формулам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У младенцев без дыхательных и голосовых нарушений при поперечном сканировании гортани в В-режиме определялся экзогенный щитовидный хрящ в виде дуги, экзогенные черпаловидные хрящи и пониженной экзогенности голосовые складки, движение которых можно было заметить: при вдохе они расходились в стороны, при выдохе несколько сближались, при крике они смыкались по средней линии (рис. 1).

По данным литературы, УЗИ дыхательных путей позволяет оценить степень раскрытия голосовой щели, движение голосовых складок во время вдоха и выдоха, при спокойном дыхании и сильном плаче, возможна динамическая оценка дыхательных путей [9, 10]. Результаты нашего исследования представлены в таблице.

У четырех младенцев при сканировании было обнаружено ограничение подвижности одной голосовой складки и соответствующего черпаловидного хряща, что визуализировалось при спокойном дыхании, при вдохе после плача или задержки дыхания, когда фиксировался асимметричный в виде прямоугольного треугольника просвет гортани. Не двигающаяся складка выглядела несколько повышенной экзогенности. Просвет гортани при этом был эконегативным. При ЦДК цветовой сигнал преимущественно локализовался на здоровой стороне, неподвижная



Рис. 1. УЗИ здоровой гортани ребенка раннего возраста (эхограмма и схема)

Распределение пациентов по виду ларингеальной патологии и методы ее диагностики

| Диагноз, количество пациентов | УЗИ выявило патологию гортани, количество пациентов | ФЛС выявило патологию гортани, количество пациентов |
|--|---|---|
| Папилломатоз гортани (n = 5) | 5 | 5 |
| Парез одной половины гортани (n = 4) | 4 | 4 |
| Парадоксальное сближение складок во время вдоха (ларингомалация) (n = 5) | 5 | 5 |
| Ларингомалация (избыточная ткань в вестибулярном отделе) (n = 5) | 3 (2 случая были ЛО) | 5 |
| Рубцовые изменения (мембрана) гортани (n = 3) | 3 | 3 |
| Лимфангиома шеи (n = 1) | 1 | 1 |
| Объемное образование в гортани (густая мокрота) | 2 (ЛП) | 0 |
| Итого пациентов с патологией (n = 23) | 21 (ИП) | 23 |
| Здоровые дети (n = 10) | 8 (ИО) | 10 |

ИП – истинно положительные; ИО – истинно отрицательные; ЛП – ложноположительные случаи; ЛО – ложноотрицательные случаи. Расчеты проводили по формулам: чувствительность: ИП / (ИП + ЛО); специфичность: ИО / (ЛП + ИО); положительная прогностическая значимость: ИП / (ИП + ЛП); отрицательная прогностическая значимость: ИО / (ИО + ЛО); Точность или эффективность: (ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО).

была окрашена слабее или не окрашивалась при дыхании и фонации (рис. 2). Фиброларингоскопия определила парез одной (чаще левой) половины гортани. В трех случаях он был связан с перенесенными операциями в грудной полости (на сердце, пищеводе), в одном – причины пареза выявить не удалось.

Папилломы гортани у детей раннего возраста определялись в В-режиме как экзогенные образования в просвете органа у всех пяти пациентов с данным заболеванием. Рубцы в гортани также выявлялись на УЗИ как экзогенные образования чаще линейной формы, соответствующие дистальному краю мембраны или рубцового инфильтрата. Допплерография при папилломатозе и рубцах гортани показывала два различных варианта: подчеркивание выявленного при УЗИ экзогенного образования цветом при дыхании, если оно находилось в середине складки или просвета гортани; либо обтекание цветом по типу дефекта наполнения, если оно локализовалось в передних отделах (рис. 3).

Ларингомалация при УЗИ гортани была представлена в двух видах: у пяти детей отмечалось парадоксальное сближение складок в момент шумного вдоха с формированием голоса, как будто кто-то удивился и сказал: «А!» (рис. 4).

При этом, если не знать о сближении складок, то клинически можно принять это состояние за стеноз гортани. Фиброларингоскопия при этом выявляла ларингомалацию – сближение укороченных черпало-надгортанных и голосовых складок и сужение ими просвета гортани на вдохе, что и приводило к возникновению шума. Подобное же парадоксальное сближение голосовых складок при вдохе отмечали другие исследователи во время эхографии при ларингомалации у детей, когда отмечался коллапс черпаловидных хрящей и сужение дыхательных путей на вдохе [11, 12]. Второй вид лучше выявлялся у пяти детей при ФЛС: избыточные мягкие

ткани вестибулярного отдела попадали в просвет гортани, порой его суживая значительно, чем вызывали шумовой эффект, как описано в литературе [2, 13]. УЗИ у наших пациентов в таких случаях показывало периодическое повышение эхогенности в задних или передних (надгортанник) отделах гортани и изменение размеров этой эхогенности при дыхании, но эта эхографическая картина не была стабильной: в другой момент осмотра все выглядело как норма, что привело к двум ложноотрицательным результатам. В двух случаях, напротив, эхография у детей контрольной группы выявляла экзогенные образования в просвете гортани, позже оказавшиеся при ФЛС густой вязкой мокротой на голосовых складках, которую дети позже откашливали – ложноположительные результаты. По данным литературы, редкими причинами стридора у детей раннего возраста являются валлекулярные кисты, дающие свистящее дыхание, иногда дисфагию, задержку роста и веса, опасную для жизни обструкцию дыхательных путей. Такую кисту G.X. Wang и соавторы успешно выявляли с помощью УЗИ как анэхогенное округлое образование в области корня языка, не имеющее кровотока в полости по данным доплерографии, что позволяло отличить ее от солидного поражения. Параллельное с этим обнаружение щитовидной железы на своем месте с помощью сканирования позволяло исключить ее редкую эктопию в корень языка [14]. Также редкой причиной дыхательных нарушений во младенчестве являются гемангиомы гортани, которые с помощью ЦДК хорошо визуализировались [15]. Еще более грозными, но редкими причинами шумного дыхания у детей первого года жизни являются сосудистые аномалии: сдавление трахеи удвоенной дугой аорты, добавочной правой подключичной вены, петель легочной артерии [7]. Трудности в нашей работе при выполнении УЗИ и ФЛС детям раннего возраста были связаны с тем, что в бодрствующем состоянии

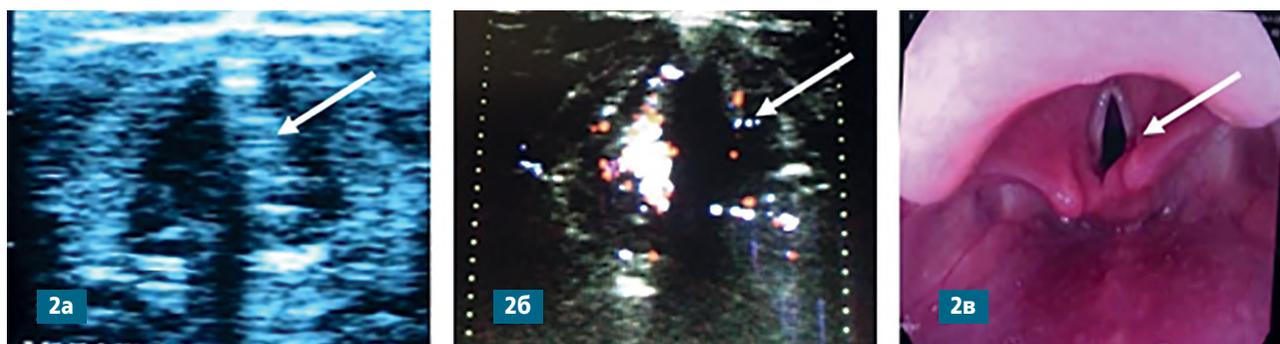


Рис. 2. Парез правой половины гортани (стрелка) неясной этиологии у девочки 2 лет: а – УЗИ гортани: эхогенность повышена на парализованной правой половине; б – доплерография гортани: окрашивание неподвижной правой половины гортани значительно меньше, чем левой; в – ФЛС: увеличение правой черпалонадгортанной складки и приближение к передней комиссуре правого черпаловидного хряща

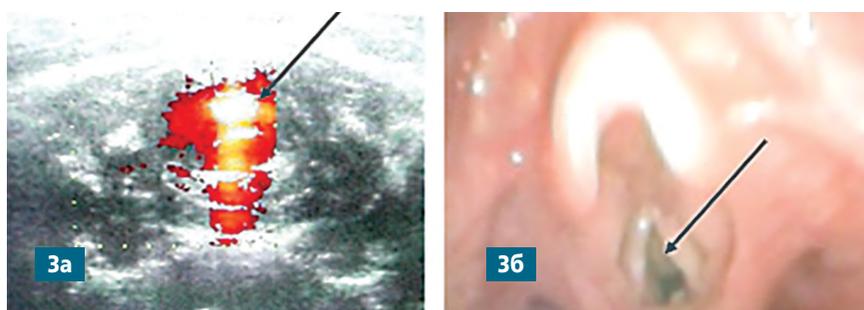


Рис. 3. Рубцовый процесс в подскладковом отделе гортани: а – доплерография гортани: дефект наполнения цветом передних отделов при дыхании (область рубца, стрелка); б – ФЛС гортани: рубцовый инфильтрат под складками (стрелка)

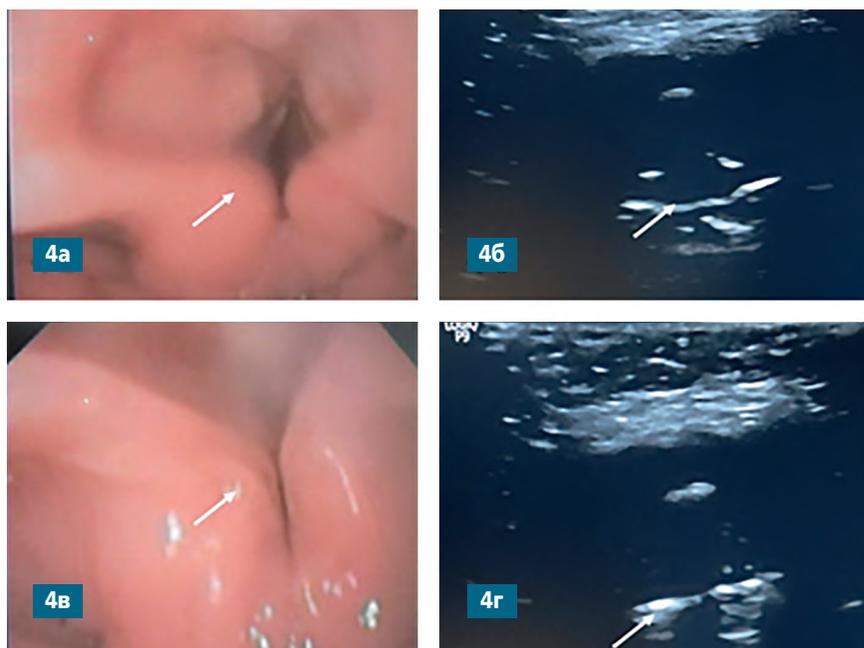


Рис. 4. Ларингомалация в виде парадоксального сближения складок, совпадающего с шумным вдохом у девочки В., 6 месяцев: а, б – ФЛС и УЗИ во время выдоха (расхождение складок); в, г – ФЛС и УЗИ во время вдоха (сближение складок, частичная обтурация просвета гортани (черпаловидные хрящи помечены стрелками))

ребенок все время что-то лепетал, говорил или плакал, вертелся, происходило смещение датчика на шее с уровня сканирования. Трудностей удавалось избегать, если проводился осмотр во время физиологического сна, оценивалась кинопетля УЗИ исследования, а также просмотр записи фиброларингоскопии в замедленном режиме. Чувствительность УЗИ, рассчитанная по формулам в таблице, составила 91% по сравнению с ФЛС, специфичность – 80%, положительная прогностическая значимость – 91%, отрицательная прогностическая зна-

чимость УЗИ – 80%. Точность или эффективность УЗИ составила 87,9%. На основании наших исследований мы несколько изменили предложенный ранее алгоритм обследования детей со стридорозным дыханием в раннем возрасте [16] – рис. 5.

Наши данные согласуются с данными других исследователей [17] в отношении того, что УЗИ гортани является ценным, но недостаточно используемым методом обследования детей раннего возраста с жалобами на дисфонию и стридор.



Рис. 5. УЗИ-алгоритм диагностики стридора/нарушения голоса у детей раннего возраста

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ гортани в сочетании с доплерографией может применяться для обследования детей раннего возраста наряду с фиброларингоскопией, в ряде случаев успешно ее заменяя при диагностике пареза или объемного образования гортани, а также при ларингомалации, проявляющейся парадоксальными дыхательными движениями. ■

Литература

1. К вопросу о ранней диагностике нарушений голоса у детей / М.Р. Богомильский, Е.Ю. Радциг, Я.Е. Булышко, О.С. Орлова // Российская оториноларингология. 2022. Т. 21. № 3 (118). С. 25–31.
2. Петруничев А.Ю. Педиатрические и хирургические аспекты врожденного стридора гортани // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2014. Vol. 17, No. 4. P. 10–29.
3. Hypertrophic olivary degeneration associated with bilateral vocal cord adductor dystonia / M. Lycett [et al.] // BMC Neurology. 2023. Vol. 23, No. 1. P. 105. DOI: 10.1186/s12883-023-03123-8.
4. Ongkasuwan J., Ocampo E., Tran B. Laryngeal ultrasound and vocal fold movement in the pediatric cardiovascular intensive care unit // Laryngoscope. 2017. Vol. 127, No. 1. P. 167–172. DOI: 10.1002/lary.26051.
5. Stridor due to a subglottic hemangioma compressing the trachea / I. Gimenez-Laso [et al.] // Revue Medicale de Liege. 2024. Vol. 79, No. 2. P. 65–67.
6. Congenital subglottic cyst: a rare cause for sudden airway compromise in a newborn / S.P. Last [et al.] // Journal of Medical Case Reports. 2023. Vol. 16, No. 2. P. e253750. DOI: 10.1136/bcr-2022-253750.
7. Persistence of aerodigestive symptoms after vascular ring repair / D. Farje [et al.] // American Journal of Otolaryngology. 2024. Vol. 45, No. 2. P. 104147. DOI: 10.1016/j.amjoto.2023.104147.
8. Friedman E.M. Role of ultrasound in the assessment of vocal cord function in infants and children // The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1997. Vol. 106, No. 3. P. 199–209. DOI: 10.1177/000348949710600304.
9. Pre-extubation ultrasound measurement of in situ cuffed endotracheal tube laryngeal air column width difference: single-center pilot study of relationship with post-extubation stridor in subjects younger than 5 years old / L. Burton [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. 2024. Vol. 25, No. 3. P. 222–230. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003377.
10. Субботина М.В. Диагностическая эффективность ультразвукового сканирования и доплерографии при патологии гортани // Вестник оториноларингологии. 2023. Т. 88. № 5. С. 27–33.
11. The role of laryngeal ultrasound in the assessment of pediatric dysphonia and stridor / Sh. Friedman [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2019. Vol. 122. P. 175–179. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.04.017.
12. Bedside airway ultrasound in the evaluation of neonatal stridor / I. Oulego-Erroz [et al.] // The Journal of Pediatrics. 2020. Vol. 227. P. 321–323. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.011.
13. Ультразвуковые аспекты диагностики заболеваний гортани у детей младшего возраста / Л.И. Петухова, Ю.Л. Солдатский, В.П. Быковский, Д.В. Романов // Эхография. 2000. Т. 1. № 3. С. 330–334.
14. Minimally invasive procedure for diagnosis and treatment of vallecular cysts in children: review of 156 cases / G.X. Wang [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2020. Vol. 277, No. 12. P. 3407–3414. DOI: 10.1007/s00405-020-06163-9.
15. Applied value of color Doppler flow imaging in diagnosis of congenital subglottic haemangioma in infant / X. Sun [et al.] // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2021. Vol. 35, No. 4. P. 321–324. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.008.
16. Стридорозное дыхание у детей первого года жизни / Ю.Л. Солдатский [и др.] // Лечение и профилактика. 2013. № 1 (5). С. 67–72.
17. Ultrasound in Causes of Stridor in Children / T. Kaur [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. 2024. Vol. 43, No. 4. P. 801–806. DOI: 10.1002/jum.16390.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Б.Д. Бабаев^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, И.Ф. Острейков^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
М.К. Штатнов², канд. мед. наук, Д.В. Якушев³, С.Ф. Пилютник¹, К.Р. Толасов^{1,2}, канд. мед. наук, Е.А. Шавлохова²

СЕДАЦИЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: седация, детская реанимация, седация в отделении реанимации, седация ингаляционными анестетиками

Keywords: sedation, pediatric intensive care, sedation in an intensive care unit, sedation using inhalational anesthetics

Резюме. Седация является одной из составных частей интенсивной терапии у детей. У адекватно седатированного и обезболенного пациента снижено восприятие боли, снижен стрессовый ответ пациента на различные инвазивные и неинвазивные воздействия. В этом описательном обзоре излагается подход к различным методам седации детей в отделении реанимации, а также будут рассмотрены методы проведения седации ингаляционными анестетиками.

Summary. Sedation is one of the components of pediatric intensive care. An adequately sedated and analgesized patient has lower pain perception and demonstrates lower stress response to various invasive and non-invasive procedures. In this review, we describe our approach to various sedation techniques used in an intensive care unit, and also consider sedation techniques using inhalational anesthetics.

Для цитирования: Седация в отделении реанимации у детей / Б.Д. Бабаев [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 42–52.

For citation: Sedation in the intensive care unit for children / B.D. Babaev [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(3): 42–52. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время множество препаратов доступно для седации и анальгезии в детском ОРИТ. Но до сих пор нет идеального средства, сочетающего в себе все необходимые преимущества и лишённого побочных эффектов. Седация является одной из составных частей интенсивной терапии. Интенсивист, назначающий седацию, решает множество проблем и ограждает маленького пациента от «издержек» терапии, проводимой в ОРИТ. У адекватно седатированного и обезболенного пациента снижено восприятие боли, снижен стрессовый ответ на различные инвазивные и неинвазивные воздействия. Адекватная седация предохраняет от дислокации или непреднамеренного удаления интубационной трубки, дренажей, зондов, устройств мониторинга, внутривенных катетеров и артериальных линий.

Глубокая седация может привести к кардиодепрессии, снижению моторики ЖКТ, является помехой при проведении оценки неврологического статуса, увеличивает количество проведенных койко-дней в ОРИТ [1].

По современным представлениям препарат для седации должен обладать быстрым началом действия, минимальной токсичностью, низким кардиодепрессивным эффектом, коротким периодом полувыведения, не вызывать толерантности, зависимости, синдром отмены [1].

Во время проведения седации и анальгезии, перед медперсоналом встает ряд задач: оценка адекватности анальгезии и глубины седации, принятие решения о продолжении или отмене седации, профилактика толерантности к седатирующим и обезболивающим препаратам, борьба с синдромом отмены.

Даже несмотря на адекватную седацию, у пациентов остаются воспоминания о пребывании в ОРИТ. Часто вспоминают о наличии у них эндотрахеальной трубки и искусственной вентиляции легких, случаях возникновения галлюцинаций в ОРИТ [3].

В детской популяции также описываются воспоминания о пребывании в реанимации, более 66% помнят свою госпитализацию. Из них 18% имеют негативные впечатления, 16% вспоминают тревожность во время проведения ИВЛ и 29% помнят болевые ощущения различной степени во время процедур или при смене положения тела [4].

Психически здоровые дети, проходившие лечение в реанимации, рассказывают про бредовые воспоминания, чаще всего описывающиеся как визуальные галлюцинации. Это наиболее типично для длительного совместного применения опиоидов и бензодиазепинов [5]. Кроме того, применение бензодиазепинов является независимым фактором риска возникновения делирия [6, 7]. Сон во время седации качественно отличается от естественного.

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»

Бензодиазепины укорачивают период медленного сна и сна с быстрым движением глаз. А нормальный циркадный ритм с неизменным по качеству сном снижает риск возникновения делирия, который в свою очередь повышает смертность в ОРИТ [8].

ОЦЕНКА ГЛУБИНЫ СЕДАЦИИ

Дозировку препаратов подбирают в соответствии с необходимым уровнем седации. Глубину седации определяют по верифицированным шкалам или инструментальным методом, например BIS. Несколько шкал валидированы для использования у детей: ричмондская шкала агитации и седации (RASS), педиатрическая шкала состояния седации (PSSS), «шкала состояния поведения» (State Behavioral Scale) [2].

RASS представляет собой 10-балльную шкалу, описывающую глубину седации или уровень возбуждения пациента. Данная шкала ранее применялась только у взрослой популяции. Это уникальный и удобный инструмент, позволяющий оценивать не только глубину седации, но и уровень агитации, что важно для ранней диагностики гипоактивного и гиперактивного делирия. RASS -2, -3 является показателем идеальной глубины седации, когда спящего пациента можно пробудить небольшим внешним воздействием. Глубокая седация (RASS -4) необходима для некоторых пациентов, получающих миорелаксанты, для предупреждения бодрствования во время нейромышечного блока, а также для детей с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Керсоном и др. RASS была протестирована 100 раз на 50 уникальных пациентах возрастом от 2 мес до 21 года. 27% находились на ИВЛ, остальные дети на спонтанном дыхании. SBS, в отличие от RASS, валидирована исключительно для детей на ИВЛ [9].

PSSS – это шестибалльная шкала, разработанная для измерения эффективности и качества седации во время манипуляций, включая контроль боли, беспокойства, движений и неблагоприятных побочных эффектов у педиатрических пациентов. Система подсчета баллов отличается от других шкал седации, поскольку она позволяет оценить состояние пациента во время манипуляций независимо от наличия или отсутствия седации. Например, эта шкала может быть использована при выполнении люмбальной пункции у ребенка с применением нефармакологических способов борьбы с болью, но при наборе определенного количества баллов может быть спрогнозирована реакция ребенка на боль в виде резких движений, мешающих проведению процедуры [11].

Использование оценочных шкал положительно влияет на процесс лечения в ОРИТ, т. к. влияет на длительность пребывания на ИВЛ и длительность нахождения в реанимации в целом. Это улучшает исходы и снижает расходы на лечение [10].

Несмотря на очевидные преимущества, балльная оценка уровня седации имеет недостаток – это субъективность. Таким образом, объективные методы оценки могут быть более полезны.

Биспектральный индекс (BIS) – одна из технологий, используемых для контроля глубины анестезии. Она использует алгоритм для анализа ЭЭГ, для контроля гипнотического эффекта анестетиков и седативных средств. Этот метод валидирован для мониторинга глубины анестезии и седации, как для взрослых, так и для детей [12, 13].

Монитор BIS оценивает глубину анестезии от 0 до 100. Оценка представляет собой интегрированную меру электрической активности мозга. Число 100 по шкале BIS указывает на то, что пациент полностью бодрствует, в то время как число менее 40 предполагает глубокий гипнотический эффект. У пациентов, которых во время оперативного вмешательства значение BIS не поднималось выше 60, после пробуждения не было никаких воспоминаний о проведенном вмешательстве [14].

Использование BIS-мониторинга во время анестезии у взрослых и у детей старшего возраста снижало потребность в анестетиках и, как следствие, приводило к более быстрому пробуждению. У критических пациентов во взрослой ОРИТ оценка по BIS показывала хорошую корреляцию с различными системами оценки глубины седации [15].

У популяции детей в ОРИТ, получающей миорелаксанты (нейромышечный блок), применение BIS представляется наиболее полезным. Пациенты с НМБ находятся в зоне повышенного риска по пробуждению во время анестезии [16].

Однако не все так однозначно. Еще одной потенциальной проблемой, связанной с использованием монитора BIS, является его релевантность и надежность для педиатрической популяции. Исследования до сих пор не показывают корреляции с множеством систем оценки седации, используемых в детской ОРИТ. Кроме того, отсутствие оценки седативного эффекта в режиме реального времени с помощью этих систем, как это возможно с BIS, затрудняет сравнение. Также неясно, применимы ли алгоритмы анализа ЭЭГ, используемые в мониторе BIS, к детскому мозгу. Этот вопрос нуждается в дальнейшей оценке, прежде чем мониторинг BIS можно будет считать стандартным в педиатрической реанимации. В настоящее время доступны специальные детские BIS-датчики, которые целесообразно использовать у детей старше года [17].

Неточность показаний BIS у детей младшего возраста была продемонстрирована во время проведения ТВВА с применением пропофола и ремифентанила, где значения BIS у детей младшего возраста (1–12 лет), как правило, были выше (>60), чем у де-

тей старшего возраста, получавших пропофол и ремифентанил в идентичной дозировке. В этом исследовании не было показано никакого преимущества BIS-ориентированной анестезии в скорости пробуждения по сравнению со стандартной дозоориентированной анестезией. Фактически детям младшего возраста потребовалось больше времени для пробуждения из-за сравнительно высоких доз анестетика, полученных ими в попытке сохранить показатель BIS менее 60. Таким образом, концепция о том, что оценка BIS должна быть меньше 60 баллов для обеспечения адекватной анестезии у детей младшего возраста, может быть неверной [18].

ОПИОИДЫ И АНАЛЬГЕЗИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Сочетание бензодиазепинов и опиоидов наиболее распространенная схема для достижения адекватной анальгезии и седации в детских ОРИТ [8]. Опиоиды – синтетические вещества, сходные по своим фармакологическим свойствам с опиатами – алкалоидами опиумного мака *Papaver somniferum*. Эти термины часто используются взаимозаменяемо, поскольку фармакологические эффекты относятся к одной и той же категории.

Опиоиды являются агонистами различных опиоидных рецепторов, для которых существует несколько эндогенных лигандов. Есть три основных класса рецепторов: мю (m), каппа (k) и дельта (d). Существуют подтипы каждого рецептора (например, m1, m2), а также менее хорошо охарактеризованные опиоидные рецепторы, такие как ноцицептин. Большинство терапевтических и побочных эффектов можно объяснить за счет активности агониста на мю-рецепторе, который отвечает за обезболивание, угнетение дыхания, сужение зрачков и эйфорию. На клеточном уровне активация мю-рецептора через связанный G-белок ингибирует аденилатциклазу, что приводит к ингибированию потенциал-зависимых кальциевых каналов и активации калиевых каналов. Это приводит к потере калия из нейрона, вызывая гиперполяризацию и снижение возбудимости в нервной системе. На уровне спинного мозга болевые рефлексы (ноцицептивные) подавляются рецепторами в желатинозной субстанции, которые в основном являются пресинаптическими и ингибируют высвобождение вещества P из нервных окончаний C-волокон и объясняют эффективность опиоидов, вводимых интратекально и эпидурально. В среднем мозге обезболивающий эффект опосредуется в периакведуктальное серое вещество через восходящие волокна и нисходящие волокна, которые модулируют функцию задних рогов спинного мозга. Ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), норадреналин и серотонин также являются медиаторами в ноцицептивных

путях. Периферические опиоидные рецепторы также существуют и могут экспрессироваться в ответ на воспаление [19].

МОРФИН

Морфин является опиатом, его основными терапевтическими действиями являются седативное и обезболивающее действие; также для него характерны анксиолизис и эйфория. Эти действия опосредуются через периакведуктальное серое вещество, вентромедиальный продолговатый мозг. Блокировка ноцицепции на уровне спинного мозга происходит на всем его протяжении, даже ниже полностью пересеченного спинного мозга. Седативные эффекты морфина проявляются в снижении когнитивных функций коры, вызывают трудности с концентрацией внимания и вызывают чувство сонливости. Более высокие дозы могут вызвать потерю сознания вплоть до комы. Частота дыхания снижается, что приводит к снижению минутной вентиляции, несмотря на сопутствующее увеличение глубины дыхания. Этот эффект связан со снижением чувствительности к углекислому газу.

Миоз возникает вследствие центрального действия морфина на ядро глазодвигательного нерва. Воздействие на хемотриггерную зону вызывает другой побочный эффект морфина и всех опиоидов – рвоту. Однако иногда опиоиды ингибируют рвотный центр, таким образом конечный эффект после введения не всегда предсказуем. Морфин может изменять нейроэндокринный ответ на стресс, снижает выработку АКГГ, АДГ, пролактина, гормона роста и эпинефрина. Нейроэндокринная стресс-реакция – это нормальный ответ на хирургическую агрессию или травму. Гистаминолиберация, вызываемая морфином, может приводить к зуду [1].

Морфин широко изучен при применении у доношенных и недоношенных новорожденных. Период полувыведения морфина составляет 2 часа у детей старше года, 6,5 часов у доношенных и 9 часов у недоношенных новорожденных. Эта разница в длительности периода полувыведения связана со сниженным клиренсом у новорожденных, в особенности недоношенных. Объем распределения не варьирует с возрастом.

Согласно отечественным рекомендациям, используются следующие стартовые дозы морфина:

- подкожно болюсно или внутривенно струйно (в течение минимум 5 минут) детям в возрасте до 1 мес – по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 1–6 мес – по 100 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 6 мес – 12 лет – по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимальная разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте 12–18 лет – по 2,5–5 мг каждые 4 часа (болюсный путь использу-

ется только в стационаре, требует мониторинга состояния, максимальная суточная доза при болюсном введении – 20 мг в сутки);

- продолжительная подкожная или внутривенная инфузия со скоростью детям в возрасте до 1 мес – по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте 1–6 мес – по 10 мкг/кг в час, детям в возрасте 6 мес – 18 лет – по 15–20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа);
- внутрь детям в возрасте 1–3 мес – по 50 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 3–6 мес – по 100 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 6 мес – 12 лет – по 200 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 12–18 лет – по 5–10 мг каждые 4 часа [19, 20].

ФЕНТАНИЛ

Фентанил – это синтетическое производное меперидина, лишенный многих нежелательных эффектов. Это мю-агонист в 100 раз более мощный, чем морфин. Имеет короткое время начала действия и из-за его высокой растворимости в липидах. Фентанил может вводиться несколькими путями, включая внутривенное, внутримышечное, трансмукозальное, подкожное введение. Фентанил можно вводить интраназально. Он использовался для премедикации, седации и для лечения одышечно-цианотических приступов при тетереде Фалло [21]. Существует также трансдермальный пластырь для детей в дозе 12,5 мкг, предназначенный для высвобождения 12,5 мкг/ч фентанила в течение приблизительно трех дней [22]. Он показан детям с хроническим болевым синдромом; однако преимущество по сравнению со стандартными пероральными опиоидами не установлено.

В литературе описывается ригидность скелетных мышц после болюсного введения фентанила, но может наблюдаться и при применении других синтетических опиоидов. Этот эффект опосредуется через ЦНС и представляет собой идиопатическую реакцию, обычно связанную с большой болюсной дозой (5 мкг/кг). Купируется при введении миорелаксантов или налоксона. Фентанил оказывает ограниченное действие на сердечно-сосудистую систему; наиболее распространенной является умеренная брадикардия. Фентанил не вызывает высвобождения гистамина. В отделении интенсивной терапии применяют либо болюсно (1–2 мкг/кг), либо в виде продленной инфузии (1–4 мкг/кг в час с повышением дозы по мере развития толерантности) [1, 23, 24].

ТРИМЕПЕРИДИН

Тримеперидин относится к агонистам опиоидных рецепторов (преимущественно мю-рецепторов). Активирует эндогенную антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уров-

нях центральной нервной системы, а также изменяет эмоциональную окраску боли, воздействуя на высшие отделы мозга. По фармакологическим свойствам тримеперидин близок к морфину: повышает порог болевой чувствительности при болевых стимулах различной модальности, угнетает условные рефлексы, обладает умеренным снотворным действием. В отличие от морфина в меньшей степени угнетает дыхательный центр и реже вызывает тошноту и рвоту. Обладает умеренным спазмолитическим и утеротонизирующим действием [25].

При парентеральном введении анальгезирующее действие развивается через 10–20 минут, достигает максимума через 40 минут и продолжается 2–4 часа и более.

Препарат можно использовать в виде болюсных введений (внутримышечно или внутривенно) с интервалами между введениями 4–6 часов.

В детской анестезиологии-реаниматологии тримеперидин является одним из распространенных препаратов, причем его распространение в 2–5 раз выше, чем более эффективный морфин.

Стартовая разовая доза для детей: внутривенно (медленно за 1–3 минуты) 0,1–0,25 мг/кг каждые 4–6 часов; внутривенная длительная инфузия – начать со стартовой болюсной дозы внутривенно струйно 0,1–0,25 мг/кг (за 1–3 минуты), затем проводить инфузию со скоростью 0,05–2,5 мг/кг/ч. Следует помнить, что дальнейшее повышение дозы препарата может провоцировать респираторные расстройства. Согласно официальной инструкции, противопоказан для детей до 2 лет, хотя в клинических рекомендациях по обезболиванию взрослых и детей рекомендован для детей с рождения [19].

ПРИМЕНЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ДЛЯ СЕДАЦИИ У ДЕТЕЙ

Бензодиазепины индуцируют функцию ГАМК-рецептора типа А на постсинаптической мембране. Этот пентаморфный белок контролирует хлоридный канал, открытие которого приводит к ингибирующему эффекту из-за гиперполяризации клеточной мембраны [26, 27]. Периферические рецепторы к бензодиазепинам не являются ГАМК-рецептором типа А, но с ним имеют сродство мидазолам и диазепам [28]. Эти рецепторы связаны с регуляцией клеточной пролиферации, иммуномодуляцией, транспортом порфирина, биосинтезом гема и переносом анионов. В частности, они, по-видимому, играют важную роль в регуляции синтеза стероидов и оказывают значительное влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [29].

Подтипы ГАМК-рецепторов оказывают различное действие. Рецепторы 1-го подтипа отвечают за седативный эффект и антеградную амнезию, в то время как рецепторы 2-го подтипа опосредуют анк-

сиолизис. Общими фармакологическими эффектами бензодиазепинов являются седативный эффект, анксиолизис, эйфория, противосудорожный, миорелаксация (через спинальные бензодиазепиновые рецепторы) и нейроэндокринный эффекты. Они не обладают никакими анальгезирующими свойствами и почти не влияют на ВЧД. Фармакологическое действие бензодиазепинов является дозозависимым. На фармакодинамику бензодиазепинов влияют возраст пациента, сопутствующие заболевания и сопутствующая седативная терапия. Сердечно-сосудистые эффекты у здоровых пациентов выражены крайне слабо, тогда как у коморбидных пожилых пациентов отмечается выраженное кардиодепрессивное действие [1].

ДИАЗЕПАМ

Один из самых широко используемых бензодиазепинов. Из-за его плохой растворимости в воде он выпускается в форме раствора в пропиленгликоле как препарат для внутривенного и внутримышечного введения. При введении в периферическую вену возникает болевое ощущение, вплоть до тромбозов. Липидная эмульсия, обладающая меньшим количеством побочных эффектов, доступна в Великобритании. Диазепам является недорогим и эффективным средством для кратковременной седации; в таких случаях кумулятивный эффект клинически не значим. Из-за своей липофильности хорошо всасывается в ЖКТ, поэтому может быть назначен перорально, но при ректальном или внутримышечном введении абсорбция менее предсказуема. Имеет длительный период полувыведения (24 часа). Метаболизм путем окислительной биотрансформации приводит к образованию нескольких активных метаболитов с длительным периодом полувыведения, включая оксазепам (период полувыведения 10 часов) и N-диметилдиазепам (период полувыведения 93 часа). Пролонгирование эффектов происходит у пациентов, когда клиренс снижается из-за печеночной дисфункции и когда метаболизм ингибируется такими препаратами, как циметидин и омепразол. Диазепам применяется ректально или внутривенно для профилактики и лечения судорожного синдрома у детей [30, 31]. Последние данные подтверждают, что другие бензодиазепины (мидазолам и лоразепам) являются более эффективными, чем диазепам, для лечения судорожных приступов или эпилептического статуса [32–34].

МИДАЗОЛАМ

Мидазолам имеет короткий период полувыведения – 2 часа и растворим в воде, что означает, что внутривенное введение не вызывает болевых ощущений. Интраназально (0,2 мг/кг), мидазолам оказался столь

же эффективным в борьбе с судорогами, как внутривенный диазепам (0,3 мг/кг) [35]. Мидазолам подвержен эффекту первого прохождения через печень и поэтому не столь эффективен перорально. Несмотря на это, данный способ часто успешно используется для премедикации детей перед общей анестезией в дозах от 0,5 до 0,75 мг/кг (максимум 20 мг). При рефрактерном эпилептическом статусе мидазолам используют как терапию первой линии в виде продленной инфузии. В начале применяют болюсную дозу от 0,1 до 0,5 мг/кг с последующей непрерывной инфузией от 0,06 до 0,5 мг/кг/ч (макс. 1,5 мг/кг/ч) или от 1,0 до 8,3 мкг/кг/мин (макс. 25 мкг/кг/мин) [36]. Мидазолам внутривенно и интраназально эффективен и безопасен для кратковременной седации во время МРТ [37]. Мидазолам примерно в восемь раз более эффективен, чем диазепам, при этом рекомендации по начальной дозе для седации включают болюсную дозу от 0,05 до 0,1 мг/кг и инфузию от 1 до 6 мкг/кг/мин [38].

Период полувыведения мидазолама у пациентов в отделении интенсивной терапии может быть увеличен по сравнению с относительно здоровыми пациентами [39]. При длительном применении бензодиазепинов возможно длительное восстановление сознания после окончания введения за счет насыщения периферических тканей, преимущественно при печеночной, почечной недостаточности и в пожилом возрасте. Особенно большой длительностью действия обладает диазепам.

ЛОРАЗЕПАМ

Лоразепам является альтернативным водорастворимым средством, которое хорошо всасывается как после перорального, так и внутримышечного введения. Он вызывает седативный эффект в течение 4–8 часов после однократного приема. У лоразепама более медленное начало действия, чем у мидазолама. Период полувыведения составляет около 14 часов. Метаболизм осуществляется глюкуронилтрансферазой, а не цитохромом P450, и активных метаболитов нет. У пациентов с почечной недостаточностью длительный период полувыведения обусловлен снижением связывания с белками, поскольку клиренс остается неизменным. Метаболизм лоразепама не зависит от таких факторов, как коморбидность, возраст и др. Лоразепам можно вводить болюсно (0,05–0,10 мг/кг каждые 2–4 часа) или путем инфузии (0,05 мг/кг/час). Лоразепам для внутривенного применения содержит пропиленгликоль в качестве растворителя; таким образом, существует риск метаболического лактоацидоза при длительном применении или высоких суточных дозах. Некоторые другие препараты, применяемые в интенсивной терапии, могут использовать пропиленгликоль в качестве растворителя,

в том числе некоторые внутривенные препараты фенитоина и фенобарбитала, нитроглицерин, дигоксин и этomidата. Сообщалось о токсичности пропиленгликоля у взрослых, которые получали инфузии нескольких препаратов, содержащих пропиленгликоль [40]. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном введении лоразепама с этими препаратами. У тяжелобольных детей концентрация пропиленгликоля хорошо коррелирует с дозой введенного лоразепама; однако никаких метаболических нарушений обнаружено не было [41]. Гемодиализ успешно применяется для лечения токсичности пропиленгликоля, связанной с введением лоразепама [42].

Применение лоразепама длительного действия может исключить необходимость в дополнительной дозировке при повторных приступах. Однако может возникнуть повышенный риск угнетения дыхания, особенно при превышении рекомендуемой дозировки. Некоторые более ранние исследования показали безопасность лоразепама по сравнению с диазепамом, и одно исследование показало, что внутривенное применение лоразепама (0,1 мг/кг) так же безопасно и эффективно, как и внутривенное введение диазепама (0,2 мг/кг) у педиатрических пациентов с эпилептическим статусом. Внутримышечный лоразепам может быть идеальным выбором для детей с трудностями с внутривенным доступом. Недавнее ретроспективное описательное исследование сообщило о разрешении эпилептического статуса в 68,5% случаях после однократного внутримышечного введения лоразепама от 0,05 до 0,1 мг/кг [43].

АГОНИСТЫ АЛЬФА-2 АДРЕНорецепторов

В последние годы все больше возрастает популярность клонидина и дексмедетомидина в качестве седативных средств в ОРИТ [65]. Этот класс препаратов обеспечивает сон, анальгезию, седативный эффект, но не вызывает амнезии. Альфа-2-агонисты являются привлекательным выбором для седации, поскольку они не угнетают дыхательный центр. Недостатком этого класса является возможность развития брадикардии и артериальной гипотензии, что может ограничить использование этих препаратов в качестве средства первой линии для седации, особенно у маленьких детей и кардиологических пациентов [2].

КЛОНИДИН

Этот препарат доступен в различных лекарственных формах, как для приема внутрь, так и для парентерального введения. Однако в российской инструкции к препарату клонидин в показаниях к применению седация отсутствует.

Систематический обзор, в котором Hanning и соавт. сравнили биодоступность и эффективность

различных лекарственных форм, показал, что форма для внутривенного введения обладает наиболее предсказуемой биодоступностью [45]. Данные об эффективном использовании клонидина как адъюванта ограничены. Hayden и соавт. провели систематический обзор для оценки эффективности альфа-2-агонистов для седации в детских отделениях интенсивной терапии. Они обнаружили шесть рандомизированных контрольных исследований, в которых сравнивалась эффективность альфа-2-агонистов либо с другим препаратом, либо с плацебо. В трех испытаниях был использован клонидин – в двух он сравнивался с плацебо, а в одном – с мидазоломом. Авторы обнаружили, что у новорожденных клонидин обладал опиоид- и бензодиазепиносберегающим потенциалом при использовании в качестве адъюванта. Это преимущество не было подтверждено у детей более старших возрастных групп. И не было доказано, что уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких связано с применением клонидина.

Kleiber и соавт. оценили гемодинамическую стабильность при применении клонидина в широкой популяции пациентов в возрасте 0–18 лет. Они пришли к выводу, что, хотя прием клофелина часто ассоциировался с брадикардией и гипотензией, эти осложнения редко были клинически значимыми, несмотря на высокую степень тяжести заболевания [46].

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН

Является селективным агонистом альфа-2-адренорецепторов, но не обладает селективностью к А, В и С подтипов альфа-2-адренорецепторов. Препарат обладает седативным, обезболивающим и симпатолитическим эффектами, но без противосудорожного действия, позволяет снизить потребность в опиоидах. Седация при назначении дексмедетомидина имеет определенные особенности. Пациенты, получающие инфузию дексмедетомидина, легко просыпаются и способны к взаимодействию с персоналом, а признаки угнетения дыхания выражены минимально. Альфа-2-агонисты вызывают активацию альфа-2А-адренорецепторов в голубом пятне (*locus coeruleus*) и стволе мозга. Это, в свою очередь, приводит к ингибированию выброса норадреналина и гиперполяризации возбудимых нейронов, что вызывает седативный эффект [47]. Поэтому седация, вызванная применением дексмедетомидина, близка к естественному сну [48].

Педиатрический исследовательский консорциум по седации провел ретроспективный обзор для оценки безопасности применения дексмедетомидина для кратковременной седации [49]. В пяти процентах всех седаций в течение периода исследования использовался дексмедетомидин. Из них

дексмететомидин применялся одновременно с бензодиазепинами в 61% случаев, кетамином в 6% случаев и опиоидами в 4% случаев. Большинство применений дексмедетомидина для седации были для рентгенологической визуализации, учитывая его ограниченные обезболивающие свойства. Общая частота нежелательных явлений составила 4%, а частота тяжелых нежелательных явлений была очень низкой – 0,34%, при этом обструкция дыхательных путей была наиболее распространенным.

Исследование RESTORE показало, что дексмедетомидин, по-видимому, не обладает преимуществом в качестве адъюванта и не обеспечивает адекватную седацию и контроль боли [50]. В детской популяции с врожденными пороками сердца метаанализ результатов показал, что применение дексмедетомидина было связано с более короткой продолжительностью искусственной вентиляции легких, снижением реакции на стресс и снижением риска делирия.

КЕТАМИН

Кетамин, антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), диссоциативный анестетик, который обеспечивает обезболивание с минимальным угнетением дыхания и стабильной гемодинамикой. Эти свойства сделали его популярным для использования в кратковременной седации при проведении манипуляций. Педиатрический исследовательский консорциум по седации (PSRC) опубликовал данные о 22 645 седациях, проведенных кетамином, вне операционной с 2007 до 2015 г. [51]. Седации были проведены в основном при процедурах визуализации (65%), 12% в отделении неотложной помощи и 7% в отделении интенсивной терапии. Кетамин использовался в монотерапии в 17% случаев; бензодиазепины и пропофол были наиболее часто назначаемыми препаратами (58% и 35% соответственно). Авторы обнаружили низкую частоту серьезных нежелательных явлений (2%) и общую частоту нежелательных явлений, составляющую 7%. Ни один пациент не умер, хотя у троих в отделениях радиологии были остановки сердца, связанные с ларингоспазмом. Стomatологические процедуры составляли небольшую долю случаев (0,6%), но имели значительно более высокий риск развития серьезных нежелательных явлений. Дозы, превышающие 2,5 мг/кг, были связаны со значительным увеличением нежелательных явлений (7% против 5%; $p = 0,008$) и дозировки, превышающие 5 мг/кг были связаны со статистически более высоким процентом НЯ и СНЯ. Мета-анализ показал, что общая доза более 5 мг/кг связана с развитием дыхательных расстройств [52]. PSRC позже провел отдельный анализ исходов, связанных с использованием кетамина и пропофола у педиатрических пациентов за пределами операционной [53].

Авторами было обнаружено, что частота серьезных нежелательных явлений была выше при использовании кетамина с антихолинэргическими или бензодиазепиновыми препаратами, нежели при использовании пропофола и кетамина по отдельности. Не было ни одного смертельного случая, ни одной остановки сердца, а СНЯ проявлялись в основном в виде обструкции дыхательных путей. Авторы также обнаружили более высокие шансы развития НЯ при одновременном применении антихолинэргических препаратов, оценку по АСА превышающем или равном III и сопутствующей патологии ЖКТ.

ПРОПОФОЛ

Гипнотик короткого действия. Механизм действия достаточно сложен и обусловлен воздействием на различные рецепторы центральной нервной системы, в том числе рецепторы γ -аминомасляной кислоты, глицина, никотиновой кислоты и M1-мускариновые рецепторы. Препарат обладает седативным, снотворным, амнестическим, противорвотным и противосудорожным действием, но лишен анальгетического эффекта [54, 55]. Пропофол хорошо растворяется в липидах и проникает через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает быстрое наступление седативного эффекта. Пробуждение после применения пропофола происходит быстро из-за его короткого периода полувыведения, и он быстро метаболизируется печенью у здоровых пациентов после коротких инфузий, что делает его идеальным для коротких процедур. Период полувыведения составляет 2 часа, но контекст-чувствительный период полувыведения колеблется от 1 до 3 дней после проведения 10-дневной инфузии, из-за накопления пропофола в периферических тканях. Индукционная доза для детей составляет 2,5–3,5 мг/кг; большая доза требуется для индукции у детей до года и подростков. Седация поддерживается внутривенной инфузией, глубиной ее легко управлять. Скорость инфузии 25–150 мкг/кг/мин обычно обеспечивает адекватную седацию [1]. Первоначально описанный в 1992 г. синдром инфузии пропофола продолжает беспокоить врачей детских ОРИТ [56]. Хотя инфузионный синдром был выявлен у 84% небольшой когорты пациентов, получавшей пропофол в дозах, превышающих 4 мг/кг/ч (67 мкг/кг/мин) и продолжительностью более 48 часов [57]. Для ранней диагностики во время длительной седации пропофолом рекомендуется ЭКГ-мониторинг и динамическое определение уровня лактата, триглицеридов, креатинкиназы, сывороточного креатинина и печеночных ферментов [58].

В литературе описывается возможность применения пропофола как антиконвульсанта в лечении эпилептического статуса [59].

В России, согласно официальной инструкции, применение пропофола противопоказано у детей до 3 лет, а продленная седация до 16 лет [60].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ В ОРИТ

Ингаляционные анестетики наиболее широко используются в операционной. Они редко применяются для седации в отделении интенсивной терапии, но в последнее время завоевывают все большую популярность. Применение продленной ингаляционной седации в отделении реанимации пациентам, находящимся в критическом состоянии, способствует ранней активизации и реабилитации благодаря хорошей управляемости, сокращает время пребывания на искусственной вентиляции легких, оказывает нейропротекторное, кардиопротекторное, противовоспалительное, антиконвульсантное, бронходилатирующее действие, обеспечивая ряд положительных эффектов при относительно простой и безопасной технике выполнения [61, 62, 76]. В настоящее время в клинической практике используются следующие препараты: энфлуран, изофлуран, севофлуран и десфлуран. Изофлуран остается наиболее рациональным выбором ингаляционного анестетика в отделении интенсивной терапии ввиду его экономичности. Все эти препараты представляют собой фторированные углеводороды. За исключением галотана, который представляет собой этилметилловый эфир. Каждый агент имеет различные физико-химические характеристики, которые в некоторой степени определяют его фармакологические свойства. Эффективность препаратов представлена МАК – минимальной альвеолярной концентрацией. Это концентрация ингаляционного анестетика, необходимая для предотвращения реакции 50% пациентов на хирургический разрез. Для всех ингаляционных анестетиков самый высокий МАК у детей в возрасте от 1 до 12 мес; МАК снижается с возрастом. У новорожденных МАК несколько снижен по сравнению с младенцами. Растворимость в жире/воде определяет степень накопления агента в жировой клетчатке организма. Высокорастворимый в жире агент будет иметь больший кумулятивный эффект, следовательно, пробуждение будет более длительным [1, 23, 63].

Все ингаляционные анестетики оказывают значительное воздействие на кардиореспираторную систему. Есть исследование, показывающее относительную стабильность гемодинамики у детей в ОРИТ [62]. Севофлуран и десфлуран имеют профиль побочных эффектов, аналогичный профилю изофлурана, за исключением того, что севофлуран частично метаболизируется до потенциально токсичного метаболита, соединения А, в результате реакции с гидроксидом натрия в абсорбирующей CO₂ натронной извести. Чтобы свести к миниму-

му накопление соединения А в контуре, следует использовать поток свежего газа более 2 л/мин. Этот побочный эффект ограничивает использование севофлурана для продленной седации в ОРИТ. Существуют адсорбенты CO₂, основанные на гидроксиде лития, которые не образуют соединения А [64].

Все ингаляционные анестетики вызывают расширение сосудов головного мозга, что приводит к увеличению кровотока в головном мозге и повышению ВЧД. У детей с повышенным ВЧД не было различий между изофлураном, десфлураном и севофлураном в отношении увеличения ВЧД и мозгового кровотока [65]. Следовательно, нужно с осторожностью использовать ингаляционные анестетики у детей с риском повышения ВЧД (дети с тяжелыми черепно-мозговыми травмами, с ОНМК, нейрохирургические пациенты).

Данные одного исследования показали, что влияние артериальной гипотензии на мозговой кровоток превысило эффект увеличения ВЧД в 3 раза [66]. Учитывая эти потенциальные эффекты на мозговой кровоток, следует тщательно рассмотреть вопрос о применении изофлурана у пациентов с риском повышения ВЧД. Тем не менее изофлуран был безопасно использован в нейроанестезиологии с концентрацией, не превышающей 1 МАК и тщательно контролируемой нормакапнией [67].

В ОРИТ используется устройство для ингаляционной седации The Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa) [61], которое было зарегистрировано в России в 2013 г.

Устройство представляет собой модифицированный бактериальный фильтр с отражателем анестетика и пористый испаритель. Концентрация ИА в конце выдоха контролируется с помощью газового анализатора. В качестве ИА рекомендовано использование изофлурана или севофлурана. В российской инструкции по использованию севофлурана отсутствуют показания к седации, однако в настоящее время эффективность и безопасность АСД подтверждена рядом исследований, в том числе рандомизированных [68–71]. Использование ингаляционных анестетиков в ОРИТ вошло в рекомендации по проведению седации в Германии [72].

Рекомендуемая концентрация севофлурана на выдохе колеблется от 0,5% (при этом скорость инфузии севофлурана через шприцевую помпу составляет от 1,5 до 2,5 мл/ч) до 1% (скорость инфузии составляет 5–6 мл/ч). Для достижения уровня седации 2–3 балла по шкале RASS применяется скорость введения севофлурана 2,5–5,0 мл/ч, при этом концентрация анестетика в конце выдоха составляет около 0,75%. Скорость введения изофлурана несколько меньше и не превышает 3 мл/ч [39, 61].

AnaConDa – это одноразовое устройство. Производитель рекомендует смену девайса каждые 24 ч. Воз-

можно использование седации с помощью AnaConDa как в течение нескольких часов в послеоперационном периоде до экстубации, так и для длительной седации [61, 70, 72].

В литературе имеются данные о проведении ингаляционной седации севораном у коморбидного пациента на ЭКМО – 2-летней девочки с врожденной диафрагмальной грыжей, БЛД. Данный метод показал себя отличной альтернативой внутривенной седации и анальгезии. Была достигнута удовлетворительная глубина седации, чего не позволяли сделать внутривенные препараты ввиду резистентности пациентки к их действию [73].

Мета-анализ, в который было включено 13 исследований с 1027 пациентами, показал преимущества ингаляционной седации через ACD перед внутривенной в сокращении времени пробуждения и экстубации. Также был показан кардиопротективный эффект ингаляционной седации: уровень сывороточного тропонина у пациентов после ингаляционной седации был ниже по сравнению с теми, кто седатировался внутривенно [74].

Возможность возникновения ятрогенного синдрома отмены была подтверждена крупным (n = 300) исследованием, в которое были включены как взрослые, так и дети. Было показано, что примерно у 40% детей в возрасте 4 лет и младше развилась обратимая психомоторная дисфункция (непроизвольные движения, тремор и галлюцинации). У взрослых после использования изофлурана более 24 часов частота таких реакций насчитывала около 1%. Проявления абстиненции купировались самостоятельно, в среднем через 3 дня. Абстиненция, возникающая при применении изофлурана, часто проявлялась при совместном использовании с другими седативными препаратами [1].

Седация с помощью AnaConDa является отличной альтернативой внутривенной седации. Метод отлично показал себя в клинической практике. Глубина седации, проводимой с помощью AnaConDa, легко управляема, время пробуждения короче, что можно использовать в подходящих клинических ситуациях. ■

Литература

1. Furhman and Zimmerman's Pediatric critical care, sixth edition / S.B. Robert [et al.] // Elsevier, 2022. P. 1583–1609.
2. Tracie Walker, Kudchadkar S.R. Pain and Sedation Management: 2018. Update for the Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care // Pediatric Critical Care Medicine. 2018. January 2019. Vol. 20, Issue 1. P. 54–61.
3. Incidence of recall, nightmares, and hallucinations during analgosedation in intensive care / I. Rundshagen, K. Schnabel, C. Wegner, Schulte] am Esch // Intensive Care Medicine. 2002. Vol. 28, No. 1. P. 38–43.
4. Playfor S., Thomas D., Choonara I. Recollection of children following intensive care // Archives of Disease in Childhood. 2000. Vol. 83. P. 44.
5. Colville G., Kerry S., Pierce C. Children's factual and delusional memories of intensive care // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2008. Vol. 177. P. 976–982.
6. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients / P. Pandharipande [et al.] // Anesthesiology. 2006. Vol. 104. P. 21–26.
7. Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam / M.S. Aydogan [et al.] // Paediatric Anaesthesia. 2013. Vol. 23, No. 5. P. 446–452.
8. Kudchadkar S.R., Yaster M., Punjabi N.M. Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community // Critical Care Medicine. 2014. Vol. 42. P. 1592–1600.
9. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children / A.G. Kerson [et al.] // The Journal of Intensive Care Medicine. 2016. Vol. 4. P. 65.
10. Effect of scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit / G. Brattebø [et al.] // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 1386–1389.
11. Validation of the Pediatric Sedation State Scale / J.P. Cravero [et al.] // Pediatrics. 2017. Vol. 139. P. e2016–2897.
12. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effects / P.S. Sebel [et al.] // Anesthesia & Analgesia. 1997. Vol. 84. P. 891–899.
13. Berkenbosch J.W., Fichter C.R., Tobias J.D. The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit // Anesthesia & Analgesia. 2002. Vol. 94. P. 506–511.
14. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating target effect-site concentration / M. Struys [et al.] // Anesthesia. 1998. Vol. 53. P. 4–12.
15. Courtman S.P., Wardurgh A., Petros A.J. Comparison of the bispectral index monitor with the comfort score in assessing level of sedation of critically ill children // Intensive Care Medicine. 2003. Vol. 29. P. 2239–2246.
16. Moerman N., Bonke B., Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia // Anesthesiology. 1993. Vol. 79. P. 454–464.
17. The power of N-PASS, aEEG, and BIS in detecting different levels of sedation in neonates: a preliminary study / V. Giordano [et al.] // Pediatric Anesthesia. 2018. Vol. 28. P. 1096.
18. Impact of bispectral index for monitoring propofol remifentanyl anaesthesia. A randomised clinical trial / P. Bresil [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2013. Vol. 57. P. 978–987.
19. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи / Г.Р. Арбузова [и др.] // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Москва, 2016. 94 с.
20. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Александрович И.В. Седация и анальгезия во время манипуляций у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 10. № 1. С. 103–112.

21. Kart T., Christrup L.L., Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1 – pharmacokinetics // *Pediatric Anesthesia*. 1997. Vol. 7. P. 5–11.
22. Zhernikow B., Michel E., Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review // *Journal of Pain*. 2007. Vol. 8. P. 187–207.
23. Мартов В.Ю. Лекарственные средства в анестезиологии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. лит., 2013. 400 с.: ил. С.104–112.
24. Калвин Т.Н., Уильямс Н.Е. Фармакология для анестезиолога / пер. с англ. М.: Изд-во «БИОНОМ», 2007. 176 с.: ил.
25. Основы интенсивной терапии: руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) / ред. Б. Маккормик; пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. Архангельск, 2016. 457 с.: ил. С. 125–135.
26. Katz R., Kelly H.W., His A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion // *Critical Care Medicine*. 1994. Vol. 22. P. 763–767.
27. Comparative modeling of GABA(A) receptors: limits, insights, future developments / M. Ernst [et al.] // *Neuroscience*. 2003. Vol. 119. P. 933–934.
28. The peripheral benzodiazepine receptors: a review / A. Beurdeley-Thomas [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. 2000. Vol. 46. P. 45–56.
29. Casellas P., Galiegue S., Basile A.S. Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function // *Neurochemistry International*. 2002. Vol. 40. P. 475–486.
30. Trends in antiepileptic drug use in children and adolescents with epilepsy / X. Liu [et al.] // *Pediatric Neurology*. 2017. Vol. 74. P. 32–40.
31. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society / T. Glauser [et al.] // *Epilepsy Currents*. 2016. Vol. 16, No. 1. P. 48.
32. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children / A.A. Momen [et al.] // *European Journal of Pediatric Neurology*. 2015. Vol. 19, No. 2. P. 149–154.
33. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / F. Brigo [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. 2016. Vol. 64. P. 29–36.
34. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis / J. McMullan, C. Sasson, A. Pancioli, R. Silbergleit // *Academic Emergency Medicine*. 2010. Vol. 17, No. 6. P. 575–582.
35. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study / E. Lahat [et al.] // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 83–86.
36. Wilkes R., Tasker R.C. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children: systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 15, No. 7. P. 632–639.
37. The use of intranasal dexmedetomidine and midazolam for sedated magnetic resonance imaging in children: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium / C. Sulton, P. Kamat, M. Mallory, J. Reynolds // *Pediatric Emergency Care*. 2020. Vol. 36, No. 3. P. 138–142.
38. Blumer J.L. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children // *Clinical Pharmacokinetics*. 1998. Vol. 35. P. 37–47.
39. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: клинические рекомендации ФАР / В.И. Потиевская [и др.] // *Российский журнал анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Vol. 63, No. 2, P. 165–175.
40. Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole / M. Hayman [et al.] // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23. P. 1190–1194.
41. Propyleneglycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients / M. Chicella [et al.] // *Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 30. P. 2752–2756.
42. Removal of propylene glycol and correction of increased osmolar gap by hemodialysis in a patient on high dose lorazepam infusion therapy / M.G. Parker [et al.] // *Intensive Care Medicine*. 2002. Vol. 28. P. 81–84.
43. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis / Z.Y. Zhao [et al.] // *Journal of Child Neurology*. 2016. Vol. 31, No. 9. P. 1093–1107.
44. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens // *Critical Care Medicine*. 1998. Vol. 26. P. 947–956.
45. CloSed Consortium: A mini-review of non-parenteral clonidine preparations for paediatric sedation / S.M. Hanning [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017. Vol. 69. P. 398–405.
46. Efficacy of α_2 -agonists for sedation in pediatric critical care: A systematic review / J.C. Hayden [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 17. P. e66–e75.
47. Hemodynamic tolerance to IV clonidine infusion in the PICU / N. Kleiber [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 19. P. e409–e416.
48. Dexmedetomidin vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation / S.M. Jakob [et al.] // *JAMA*. 2012. Vol. 307, No. 11. P. 1151–1160.
49. Keating G.M., Sheritan M.H., Williamson K.A. Dexmedetomidin: a guide to its use for sedation in the US // *Clinical Drug Investigation*. 2012. Vol. 32, No. 8. P. 561–567.
50. Perineural dexmedetomidine added to roopivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current / C.M. Brumett [et al.] // *Anesthesiology*. 2011. Vol. 115, No. 4. P. 836–843.
51. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: A systematic review / M. Cruickshank [et al.] // *Health Technology Assessment*. 2016. Vol. 20, v-xx. P. 1–117.

52. Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group: Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: An individual-patient data meta-analysis of 8,282 children / S.M. Green [et al.] // *Annals of Emergency Medicine*. 2009. Vol. 54. P. 171.e–80.e1.
53. Pediatric procedural sedation using the combination of ketamine and propofol outside of the emergency department: A report from the Pediatric Sedation Research Consortium / J.R. Grunwell [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 18. P. e356–e363.
54. Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures / D. Cohen, K. Horiuchi, M. Kemper, C. Weissman // *Critical Care Medicine*. 1996. Vol. 24, No. 4. P. 612–617.
55. Mirski M.A., Hemstreet M.K. Critical care sedation for neuroscience patients // *Journal of Neurosurgery*. 2007. Vol. 261. P. 16–34.
56. Bray R.J. Propofol infusion syndrome in children // *Pediatric Anesthesia*. 1998. Vol. 8. P. 491–499.
57. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit / A.E. Rigby-Jones [et al.] // *Anesthesiology*. 2002. Vol. 97. P. 1393–1400.
58. Timpe E.M., Eichner S.F., Phelps S.J. Propofol-related infusion syndrome in critically ill pediatric patients: coincidence, association, or causation? // *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2006. Vol. 11. P. 17–42.
59. Propofol as a bridge to extubation for high-risk children with congenital cardiac disease / S.N. Teng [et al.] // *Cardiology in the Young*. 2011. Vol. 21. P. 46–51.
60. Инструкция к препарату пропофол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
61. Ингаляционная седация в отделениях интенсивной терапии. AnaConDa – устройство для хранения анестетика : руководство по клиническому использованию. 2013. 28 с. : ил.
62. Применение ингаляционных анестетиков для седации в отделении реанимации у детей / Б.Д. Бабаев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. № 60 (3). С. 19–22.
63. Морган-мл. Эдвард Дж., Михаил Мэвид С., Марри М. Дж. Клиническая анестезиология. Изд. 4-е, испр. / пер. с англ. М. : Издательский дом «БИНОМ», 2018. 1216 с. : ил.
64. Absorbents differ enormously in their capacity to produce compound A and carbon monoxide / C.R. Stabernack // *Anesthesia & Analgesia*. 2000. Vol. 90. P. 1428–435.
65. Effects of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressures in children / S. Sponheim [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003. Vol. 47. P. 932–938.
66. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia / K.D. Petersen [et al.] // *Anesthesiology*. 2003. Vol. 98. P. 329–336.
67. The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patients with supratentorial brain tumors / M. Fraga [et al.] // *Anesthesiology*. 2003. Vol. 98. P. 1085–1090.
68. Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients / M. Bellgardt [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. 2015. Vol. 32. P. 1–8.
69. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam / M. Mesnil [et al.] // *Intensive Care Medicine*. 2011. Vol. 37, No. 6. P. 933–941.
70. Use of the AnaConDa (Anesthesia Conserving Device) with sevoflurane in critical care patients / M. Soro, F.J. Belda, R. Badenes, M.J. Alcantara // *European Journal of Anaesthesiology*. 2004. Vol. 21 (Suppl. 32). P. 708a.
71. Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients: a prospective randomized controlled trial / A. Jerath [et al.] // *Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 43, No. 5. P. 1062–1069.
72. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version / J. Martin [et al.] // *German Medical Science*. 2010. Vol. 8. Doc02.
73. Intellectual disability is a risk factor for delayed emergence from total intravenous anaesthesia: Intellectual disability and emergence / H. Higuchi [et al.] // *Journal of Intellectual Disabilities*. 2018. Vol. 62. P. 217–224.
74. Sevoflurane Sedation with AnaConDa-S Device for a Child Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation / S. Yohan [et al.] // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 10.5005/jp-journals-10071-23487.
75. Volatile sedation in the intensive care unit. A systematic review and meta-analysis / Kim Ha Yeon, Lee Ja Eun, Kim Ha Yan, Kim Jeongmin // *Medicine*. 2017. Vol. 96, Issue 49.
76. Перспективы применения ингаляционной седации в интенсивной терапии / О.А. Гребенчиков [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. 2022. № 3. С. 84–94.

А.А. Мартынов¹, А.Я. Ильина², д-р мед. наук, профессор, А.Л. Мищенко³, д-р мед. наук, профессор, М.В. Шаблий⁴, канд. мед. наук, А.С. Рогова², Е.А. Ахалова²

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ С ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Ключевые слова: гемостаз, тромбофилия, тромбоз, кровоизлияние, тромбоэластография, коагулограмма, генетические полиморфизмы, дети

Keywords: hemostasis, thrombophilia, thrombosis, hemorrhage, thromboelastography, coagulogram, genetic polymorphisms, children

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященный гемостазиологической диагностике в педиатрической практике. Актуальность и значимость проведения оптимального гемостазиологического обследования обусловливается развитием этиопатогенетического подхода в диагностике тромбогеморрагических осложнений. Приведены данные отечественной и зарубежной литературы, отмечающие важность генетического обследования и роль тромбофилии, а также данные, подтверждающие значимость специальных методов исследования (тромбоэластография, агрегатометрия и др.). В обзоре обсуждаются особенности и механизмы развития патологических состояний системы гемостаза и освещаются перспективные методы коррекции. Кроме того, в статье намечен вектор для дальнейших исследований, а также даются рекомендации для совершенствования системы оказания помощи детям из групп риска по развитию тромбогеморрагических осложнений.

Summary. The article presents a literature review of hemostasis diagnosis in pediatric practice. The relevance and importance of optimal hemostasis examination is determined by new attitudes on etiopathogenetic diagnosis of thrombohemorrhagic events in children. The materials of Russian and foreign literature noting the importance of genetic examination and the role of thrombophilia, and some materials confirming the significance of special research methods (thromboelastography, aggregometry and others) are presented in our work. The review discusses the features and mechanisms of the development of hemostasis system pathological conditions and methods of therapeutic correction. In addition, the article outlines a vector for further research, as well as recommendations for improving the healthcare system to children with risk for the thrombohemorrhagic complications development.

Для цитирования: Современные аспекты гемостазиологической диагностики у детей с тромбогеморрагическими осложнениями / А.А. Мартынов [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 53–60.

For citation: Modern aspects of hemostatic diagnosis in children with thrombohemorrhagic complications / A.A. Martynov [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(3): 53–60. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Болезни, связанные с нарушением системы гемостаза, достаточно широко распространены у детей и имеют высокую социальную значимость. По актуальным данным федеральной службы государственной статистики, в 2021 г. в детском возрасте было диагностировано 244,1 тыс. случаев болезней, связанных с нарушением системы крови, в том числе системы гемостаза. В 2021 г. диагностика отдельных патологических состояний, возникающих в перинатальном периоде,

в том числе геморрагических и гематологических нарушений, составила 181,3 тыс. случаев. Большинство этих патологий обусловлено скрытыми причинами и требуют комплексного изучения состояния системы гемостаза, включающего оценку прегравидарной подготовки, течения беременности и перинатального периода для определения факторов риска реализации тромбозов и кровотечений.

Тромбоз – это процесс патологического формирования тромбов внутри сосудистого русла вслед-

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

⁴ ООО «Биопрестиж-медицина», г. Москва

ствие реализации тромбгеморрагического риска и заболеваний сердечно-сосудистой системы, потенциально приводящий к ишемизации тканей и органов, повреждению и нарушению их функций. При этом тромботические осложнения патогенетически могут перейти в геморрагические.

Кровотечение – это патологический процесс, сопровождающийся излитием содержимого кровеносных сосудов в окружающие ткани и органы. При этом принято выделять понятия кровоизлияние и диapedезное кровотечение. В первом случае речь идет о формировании скопления крови в тканях или полостях организма при нарушении целостности сосудистой стенки, а во втором случае – о снижении резистентности и нарушении проницаемости сосудистой стенки и диффузии содержимого сосудистого русла в ткань. Этиопатогенетически в обоих случаях не исключено травматическое воздействие минимальной силы.

По российским данным, частота диагностики внутричерепных кровоизлияний у новорожденных детей в некоторых случаях достигает 25% [1, 2].

При этом у недоношенных новорожденных внутричерепные кровоизлияния встречаются в 60–90% случаев [3]. Исходя из актуальных данных федеральной службы статистики за 2021 г., количество таких случаев может в среднем достигать 63,2 тыс.

По данным зарубежной литературы, геморрагические осложнения, такие как легочные и желудочно-кишечные кровотечения, а также внутричерепные кровоизлияния чаще всего встречаются у новорожденных с внутриутробной гипоксией [4].

При этом частота субдуральных кровоизлияний составляет примерно 2,9 случаев на 10 000 самопроизвольных родов, частота субарахноидальных кровоизлияний составляет 1,3 на 10 000 самопроизвольных родов, 6,7 на 100 000, частота внутримозговых кровоизлияний составляет примерно 17,5% среди новорожденных весом менее 1500 г [5].

По нашим данным, частота диагностики тромбозов у новорожденных детей за 2014–2018 гг. составила 5,4 на 100 детей, госпитализированных во II отделение патологии новорожденных ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ [6].

По зарубежным данным, в структуре тромбозов у новорожденных детей преобладают тромбозы в системе воротной вены (57,37%), тромбозы церебральных вен диагностируются в 5,98% случаев, вен сердца в 4,78%, почечных вен – 2%, сосудов верхних и нижних конечностей в 16%, а артериальные тромбозы диагностируются в 5,18% случаев [7].

Нарушение (дезорганизация) системы гемостаза – всеобъемлющее понятие, которое включает различные клинические симптомы, а также лабораторные и инструментальные проявления. При этом сам по себе гемостаз – это изменяющийся в динами-

ке процесс, определяемый множеством первичных и вторичных факторов с внутриутробного периода [8], и характеризующийся рядом гемостазиологических показателей, относящихся как к рутинным, так и к специальным методам исследования.

ГЕМОСТАЗ КАК СИСТЕМА

Система гемостаза включает в себя плазменные, клеточные (в основном тромбоцитарные) и сосудистые компоненты, пребывающие у здоровых людей в состоянии баланса. Неразрывное слаженное функционирование системы обуславливает реологическое постоянство крови, структурную целостность сосудистой стенки, потенциал свертывания крови, а также внутреннюю адаптацию всех компонентов системы гемостаза. Гемостатический баланс достигается в том случае, если про- и антикоагулянтные процессы, а также процессы фибринообразования и фибринолиза функционируют совместно, не вызывая чрезмерной активации того или иного компонента гемостаза. При нарушении баланса возникает риск неконтролируемого тромбообразования и кровотечения.

Важно подчеркнуть, что, помимо плазменных элементов, важнейшую роль в организации системы гемостаза играют клетки эндотелия сосудов [9]. Во-первых, интактный эндотелий обладает антикоагулянтной и антиагрегантной активностью, подавляющей тромбообразование. Во-вторых, функционально поврежденный эндотелий обладает прокоагулянтными и протромбогенными свойствами. У здорового человека последнее обуславливает гемостатическую функцию, но в случае дезорганизации системы гемостаза может вызвать диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Основные механизмы гемостаза закладываются и начинают функционировать в системе «мать – плацента – плод». Течение беременности само по себе предрасполагает женщину к геморрагическим осложнениям, а плод и новорожденных детей – к тромбгеморрагическим. Гестационная адаптация предполагает физиологическое увеличение активности факторов свертывания крови, функциональной активности тромбоцитов и прогрессирующую блокаду фибринолиза по мере течения беременности. В физиологических условиях эти реакции обуславливают функцию остановки кровотечения в послеродовом периоде, а также защиту от тромбгеморрагических осложнений. Плацента, будучи насыщенной кровеносными сосудами, способствует развитию геморрагий благодаря структурным особенностям. В то же время для плацентарной ткани характерна прокоагулянтная активность и свойство подавлять процесс фибринолиза за счет ингибитора активатора плазминогена (tPA), PAI-1, а далее по мере развития плаценты – за счет PAI-2. Таким образом, состояние системы гемостаза у беременных женщин характеризу-

ется особым защитным механизмом – компенсаторной гиперкоагуляцией, обусловленной, с одной стороны, повышением уровня фибриногена, локальным действием тромбина, нарастанием факторов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (кратное увеличение фактора VIII:C, фактора Виллебранда vWF), а с другой – угнетением процесса фибринолиза и снижением ингибиторной активности протеина С и протеина S [10].

Педиатрической особенностью изучения закономерностей и принципов системы гемостаза является тот факт, что сама система пребывает в процессе созревания и уязвима перед дестабилизирующими факторами.

Известно, что основные субстраты свертывания (тромбоциты и фибриноген), а также фактор Виллебранда и фактор VIII образуются на ранних сроках беременности, в то время как витамин К-зависимые факторы (протромбин, VII, IX и X) и факторы контакта (XII, XI, высокомолекулярный кининоген, прекалликреин) созревают с задержкой [10].

Инициация генерации тромбина у новорожденных детей также снижена вследствие низкой активности фактора XII (Хагемана), сниженной функциональной активности тромбоцитов, а также низкой концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания. При этом у здоровых новорожденных детей подобное снижение потенциала свертывания крови присутствует одновременно со снижением фибринолитической активности и физиологическим дефицитом коагуляционных факторов как возрастной феномен [8].

Дезорганизация гемостаза в системе «мать – плацента – плод» приводит к тяжелым осложнениям беременности, включая преэклампсию, задержку роста плода, преждевременную отслойку плаценты и преждевременные роды [6, 10].

Лабораторные данные свидетельствуют о том, что активность факторов свертывания крови постепенно нарастает во время беременности, при этом отмечается, что концентрация факторов свертывания крови у недоношенных детей значительно ниже по сравнению с доношенными [8].

Хроническая внутриутробная гипоксия является одним из факторов, провоцирующим развитие тромбоцитопении, и как следствие, состояния гипокоагуляции. Также установлено, что реологические изменения в бассейне воротной вены и нарушение кровоснабжения ткани печени в целом способствуют развитию коагулопатии из-за недостаточности синтеза факторов свертывания крови [4].

Основными факторами риска, определяющими развитие венозных тромбозов у тяжелобольных и недоношенных новорожденных, являются наследственно обусловленные нарушения гемостаза, перинатальное инфицирование, а также постановка периферического и центрального катетеров [6, 11].

По нашим данным, у новорожденных прослеживается состояние гиперкоагуляции, даже несмотря на низкий коагуляционный потенциал большинства факторов свертывания в условиях снижения антикоагулянтных компонентов свертывания крови (АТ-III, протеин С, протеин S, достаточно активный альфа-2 макроглобулин).

Важно подчеркнуть, что в отдельных случаях риск развития тромботических осложнений коррелирует с риском развития геморрагий. Установлено, что у пациентов с тромбофилией при активации системы свертывания крови образование тромбина происходит более интенсивно, что связано с развитием тромбоза. Процесс генерации тромбина также связан с усилением превращения плазминогена в плазмин, что вторично приводит к развитию сперва фибринолиза, а затем патологического гиперфибринолиза, приводящего к нарушению целостности сосуда и развитию кровоизлияния [12].

По нашим данным, для проведения диагностики системы гемостаза можно опираться на соответствие параметров системы гемостаза у новорожденных, аналогичным параметрам взрослых: концентрация фибриногена, активность FVIII:C (vWF и FVIII:RCO), ТЭГ/РОТЕМ параметры общей свертываемости, количество тромбоцитов, максимальная агрегация (АДФ, ристомидин), коагулянтная активность тромбоцитов, максимальное содержание маркеров тромбинемии и фибринообразования.

Таким образом, обследование пациентов, имеющих нарушения системы свертывания крови и противосвертывающей системы, а также факторы риска развития тромбогеморрагических осложнений, должно быть комплексным и включать тщательный сбор анамнеза (в частности, репродуктивный, тромботический и генеалогический анамнез), клиническую оценку состояния, лабораторно-инструментальную диагностику (в частности, генетическое исследование, клинический анализ крови, коагулографическое исследование, специальные методы оценки гемостаза). Данные мероприятия способствуют своевременному выявлению таких значимых гемопатологий, как тромбофилия, которая обусловлена клинической реализацией состояния тромботической готовности. Принято выделять первичную (D68.5) (генетическую) и другую тромбофилию (D68.6) (антифосфолипидный синдром, волчаночный антикоагулянтный синдром, антикардиолипиновый синдром и другие вторичные состояния гиперкоагуляции).

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ведущим фактором риска развития тромбогеморрагических осложнений является наличие генетической предрасположенности к дезорганизации системы гемостаза [13]. Речь идет о выявлении первичной

тромбофилии (D68.5), обусловленной мутантными вариациями генов системы гемостаза.

Традиционно диагноз «наследственная (первичная) тромбофилия (D68.5)» верифицируется с помощью обнаружения мутаций генов фактора V Лейдена, протромбина G20210A, мутаций генов PROC, PROS1, SERPINC1 и характеризуется резистентностью к активированному протеину С, дефицитом АТ-III, дефицитом протеина С и протеина S [13–15].

Установлено, что наследственный дефицит антипротромбина ассоциирован с наиболее высоким риском тромбообразования. Антипротромбин (АТ-III) – физиологический природный антикоагулянт, ингибирующий прокоагулянтные сериновые протеазы (факторы Па, IXa, Ха и XIa). Низкий уровень активности АТ нарушает гемостатический баланс и, следовательно, способствует тромбообразованию. Мутация гена SERPINC1 является наиболее частой генетической мутацией, встречающейся при недостаточности АТ-III [16].

Также к первичной, генетически обусловленной тромбофилии (D68.5) относится выявление полиморфизмов системы гемостаза и генов ферментов фолатного цикла.

По зарубежным данным, с венозными тромбозами связывают следующие варианты: гетеро- и гомозиготный вариант гена MTHFR и гетерозиготный вариант FXIII; гетеро- и гомозиготный вариант PAI-1 [17].

В другом зарубежном исследовании также подтверждается, что полиморфизмы MTHFR и наследственная тромбофилия ассоциированы с гомозиготными вариантами гена PAI [4].

По данным отечественных ученых, развитие тромбогеморрагических осложнений ассоциировано со следующими вариантами: гомозиготный вариант гена PAI-1, гетерозиготный вариант гена MTHFR, гетеро- и гомозиготный варианты гена MTRR, гетерозиготный вариант гена FGB [18–21].

По нашим данным, PAI-1 способствует увеличению массы фибрина при наличии других мутаций системы гемостаза и полиморфизмов (фолатного цикла) или факторов тромбогенного риска (дефицит АТ-III, дефицит протеина С).

При определении пациента в группу тромбогеморрагического риска генетическое исследование следует проводить у всех ближайших родственников, а для минимизации риска реализации тромбогеморрагических осложнений необходимо соответствующее лечение/профилактика [16, 22].

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Тромбоциты являются значимыми клеточными элементами, участвующими в свертывании крови, основными функциями которых являются реализация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, регуляция отдельных иммунных реакций и поддержание состояния

эндотелия. Онтогенетический подход к изучению роли тромбоцитов в гемостазиологии представляет практический смысл и позволит не только оптимизировать схемы переливания тромбоцитарной массы, но и профилактировать тромбогеморрагические осложнения у детей из групп риска, например внутрочерепные кровоизлияния у недоношенных новорожденных [23].

Количество тромбоцитов – первый этап исследования тромбоцитарного звена гемостаза. При этом тромбоциты являются одним из основных субстратов свертывания крови, определяющих начальные этапы свертывания крови. Недоношенность, внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития, отягощенный анамнез матери оказывают угнетающее воздействие на тромбопоэз. Установлено, что у детей с ЗВУР количество тромбоцитов сравнительно ниже, чем у доношенных детей, при этом самые тяжелые тромбоцитопенические состояния выявляются на третий день жизни. При этом, по зарубежным данным, тромбоцитопения отмечается у каждого второго (42%) ребенка со ЗВУР III ст. [24].

Коагулограмма. Архаичным методом оценки риска патологии гемостаза является «время кровотечения». Анализ подразумевает прокол участка кожи и регистрацию времени остановки кровотечения.

Время кровотечения – лабораторный показатель сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, отражающий взаимодействие тромбоцитов и эндотелия – у здоровых новорожденных он ниже, чем у взрослых, что, вероятно, связано с высоким гематокритом, наличием крупных ядросодержащих эритроцитов, повышенной концентрацией и усилением функции фактора фон-Виллебранда (vWF) и больших мультимеров vWF. Физиологически более низкий в сравнении со взрослыми показатель времени кровотечения у здоровых новорожденных важен – факт для диагностики коагулопатии потребления, которая проявляется отсутствием свертывания крови и удлинением времени кровотечения [8].

В настоящее время тест на время кровотечения в значительной степени заменен коагулографическим исследованием, использующим кровь, взятую через венепункцию, для оценки ряда других факторов плазменного звена гемостаза. В частности, это протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, АТ-III и тромбиновое время. Они позволяют более точно определить потенциал свертывания крови, но при этом не учитывают вклад тромбоцитарного звена системы гемостаза. Для оценки внешнего пути свертывания оцениваются показатели, обусловленные активностью тромбопластина – протромбиновое время (протромбиновый индекс, протромбин по Квику), МНО. Протромбиновое время увеличивается при формировании дефицита факторов I, II, V, VII, X. При этом показатель МНО обратно

пропорционален показателю ПВ (ПТИ, протромбин по Квику). Показатель АЧТВ характеризует состояние внутреннего и общего пути свертывания, отклоняясь от референсных значений при дефиците XIII, XII, XI, X, VIII, V фибриногена, протромбина и фибриногена, при этом повышение показателя является косвенным свидетельством состояния гипокоагуляции.

Фибриноген является основным субстратом свертывания крови, синтезирующимся в тканях печени. Дисфибриногенемия может быть вызвана первичной недостаточностью фибриногена или повышенным потреблением в процессе фибринообразования. Снижение уровня фибриногена свидетельствует о риске формирования состояния гипокоагуляции, а повышение связано с повышенным потенциалом свертывания крови вследствие дезорганизации системы гемостаза или активным воспалительным процессом, вовлекающим систему свертывания крови.

Тромбиновое время характеризует конечный этап коагуляции, обусловленный тромбином (фактор IIa) – фибринообразование (скорость превращения фибриногена в фибрин). Показатель ТВ используется в связке с показателем фибриногена для дифференциальной диагностики дисфибриногенемий.

Антитромбин (АТ-III) является естественным антикоагулянтом, компонентом системы естественных антикоагулянтов, ингибирующим прокоагулянтные сериновые протеазы, такие как IIa, IXa, Xa и XIa. Дефицит АТ-III может быть связан с его первичной недостаточностью и потреблением в ходе ДВС-синдрома. Важно подчеркнуть, что АТ-III является балансирующим компонентом системы гемостаза, и низкий уровень активности АТ-III нарушает гемостатический баланс и, следовательно, способствует тромбообразованию и прогрессированию потребления основных субстратов свертывания и их ингибиторов [16].

Об активности фибринолитической системы свидетельствует уровень Д-димера как продукта деградации фибрина. Также косвенно данный показатель характеризует выраженность предшествующего процесса фибринообразования. Д-димер повышается при генерализованных воспалительных реакциях (в том числе при течении инфекционного процесса), ассоциированных с внутрисосудистым макро- и микротромбозированием, а колебания Д-димера являются опорными признаками при проведении антикоагулянтной и тромболитической терапии.

В то же время недостатком традиционного коагулографического исследования является невозможность оценки других критических факторов: гидродинамики кровотока, взаимодействие форменных элементов крови и плазмы с эндотелиальным матриксом. Кроме того, современные лабораторные схемы, используемые для диагностики в гемостазиологии, лишь косвенно оценивают состояние системы гемостаза, констатируя

повышение или снижение потенциала свертывания крови. Исследование гемостаза «в моменте», то есть прямой анализ текущего кровотока или тромбообразования для оценки и прогнозирования гемостатической ситуации, – это перспективное научное направление. Разработка лабораторного метода исследования системы гемостаза, который объединял бы все основные компоненты гемостаза – плазменное и тромбоцитарное звенья, включая повреждение эндотелиальных клеток и разрушение сосудов, позволит в корне изменить тактику ведения пациентов и существенно оптимизировать оказываемую помощь [9].

Недоношенные новорожденные, дети с задержкой внутриутробного развития являются группой риска по формированию нарушений системы гемостаза. Об этом свидетельствуют проведенные, в частности зарубежные, коагулографические исследования. У детей с задержкой внутриутробного развития отмечается тенденция к тромбоцитопении, повышение ПВ, ТВ, АЧТВ и ПДФ (продукты деградации фибрина) (Д-димеры). Отмечается, что ТВ и уровень продуктов деградации фибрина имеют более сильную корреляционную связь с тяжестью задержки внутриутробного развития [22].

Установлено, что концентрация в плазме крови факторов II, VII, IX и X, протеина С, протеина S и АТ-III была снижена у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными [24].

Протеин С (РС) и протеин S (PS) являются витамин К-зависимыми естественными антикоагулянтами. Свободно циркулирующие формы белков, взаимодействуя друг с другом, непосредственно угнетают процесс тромбообразования, воздействуя на V и VIII факторы. При этом PS обладает кофакторной активностью по отношению к протеину С. Снижение показателей следует связывать с первичной недостаточностью или с повышенным потреблением в процессе активации систему ингибиторов свертывания крови (в основном АТ-III) и фибринолиза [25].

Дефицит РС у детей играет ключевую роль в гемостатических процессах. При физиологическом возрастном, относительном дефиците у детей активированный РС нейтрализует FVa и только частично FVIIIa, что поддерживает относительно высокий прогеморрагический потенциал крови у детей.

Как отмечают зарубежные авторы, при врожденном дефиците РС у новорожденных детей внутриутробно могут возникать тромбозы сосудов сетчатки и головного мозга, что приводит к слепоте, ишемизации паренхимы головного мозга и вторичным кровоизлияниям, к формированию гидроцефалии и инвалидизации. Тромбоз крупных сосудов может иметь другую локализацию, но в более редких случаях. Мертворожденные дети, внутричерепные кровоизлияния в перинатальном периоде, ДВС-синдром, фульминантная

пурпура, близкородственные браки в семье являются опорными диагностическими факторами первичного дефицита протеинов С и S [27]. А высокий коагулянтный потенциал крови обусловлен высокой активностью фактора VIII и низкой активностью РС, что определяет укороченное время свертывания, укороченное время кровотечения и нормальные показатели ТЭГ.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ И ТЭГ

Как и многие другие системы, гемостаз претерпевает онтогенетическое превращение – динамический процесс постепенного гемостатического созревания. Поскольку рутинные коагулографические исследования не позволяют в полной мере оценить потенциал свертывания крови и комплексно оценить состояние системы гемостаза, используются тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), отдельные показатели гемостаза и агрегатометрия [13, 25, 26].

Определение ристоцетин-кофакторной активности (vWF:RCo) позволяет оценить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза – активность фактора Виллебранда, обуславливающего адгезивную функцию тромбоцитов по отношению к скомпрометированному (поврежденному) эндотелию в присутствии индуктора агрегации ристоцетина. Снижение vWF:RCo связывают с первичным или вторичным дефицитом фактора Виллебранда, болезнью Виллебранда и, следовательно, с состоянием гипокоагуляции. Повышение vWF:RCo свидетельствует об увеличении активности фактора Виллебранда, то есть об эндотелиопатии, вызванной непосредственным повреждением стенки сосуда, или активацией эндотелия вследствие физиологических причин (например, при беременности). Увеличение vWF:RCo характеризует повышенный потенциал свертывания крови – протромбогенное состояние системы гемостаза.

Коагулянтный VIII фактор более достоверно определяет потенциал свертывания у детей, потому что он соответствует показателю у взрослых [28].

Установлено, что тромбоциты у новорожденных в целом обладают сниженной функциональной активностью по сравнению со взрослыми, а у недоношенных новорожденных тромбоциты еще более гипореактивны в отношении таких агонистов, как АДФ, тромбин или коллаген [23, 26].

Тромбоциты являются важнейшими медиаторами системы свертывания крови.

У новорожденных детей имеет место феномен инертности тромбоцитов. При этом отмечается тенденция к формированию тромбоцитопатии, при которой не нарушен гемостатический потенциал – тромбоциты сохраняют адгезивную способность к нарушенным коллагеновым структурам сосудистой стенки за счет фактора Виллебранда, ADAMTS-13, АДФ агрегации, обеспечивая локальную гемостатическую реакцию, но

не способны к полноценной агрегационной реакции в кровотоке; то есть тромбоциты способны на локальный гемостаз, но не способны на генерализованный процесс – это обуславливает пассивную защиту новорожденных от внутрисосудистого свертывания крови.

Основная роль тромбоцитов заключается в формировании стабильного сгустка и остановке кровотечения. Изучение функциональной активности тромбоцитов у новорожденных и детей ограничено большими объемами крови, необходимыми для проведения ряда тестов на функциональной активности, таких как агрегация тромбоцитов. Морфофункциональный онтогенез тромбоцитов описан не так хорошо, как онтогенез факторов свертывания крови, и в целом функциональная активность тромбоцитов у детей изучена недостаточно, по сравнению со взрослыми. Последние разработки более чувствительных методов исследования функции тромбоцитов, требующих меньшего объема крови, таких как проточная цитометрия, позволяют проводить исследования с большей эффективностью [26, 29].

Эластографические / метрические методы анализа цельной крови – ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ) и тромбоэластография (ТЭГ) – это лабораторные исследования при помощи приборов, которые позволяют наглядно оценить взаимодействие между тромбоцитами, коагуляционной и фибринолитическими системами и, как следствие, отразить процесс тромбообразования и тромболизиса [14, 25, 26, 30]. Однако их использование в перинатологии остается ограниченным, поскольку референсные диапазоны показателей еще окончательно не установлены в связи с их ежедневной изменчивостью.

По данным зарубежных коллег, при проведении вязкоупругих тестов гемостаза у здоровых новорожденных детей есть склонность к хронометрической гиперкоагуляции, повышенной прочности сгустка и повышенным фибринолизом по сравнению с более старшими детьми и взрослыми [26]. Отмечается, что пуповинная кровь обладает большим потенциалом свертывания по сравнению с цельной кровью при проведении ТЭГ. У доношенных новорожденных показатели более сбалансированы, но в течение первого месяца жизни претерпевают прокоагулянтную трансформацию. Система гемостаза новорожденных детей, состояние которых расценивается как тяжелое, имеет гипокоагуляционный профиль по сравнению со здоровыми новорожденными. Проведение ТЭГ и РОТЭМ показали прогностическую ценность для развития кровотечений у тяжелобольных новорожденных.

Таким образом, по мнению зарубежных ученых, ТЭГ и РОТЭМ должны стать частью стандартной диагностики системы гемостаза в клинических ситуациях, связанных с гематологическими нарушениями, поскольку данные исследования позволяют получить более точные данные о гемостазиологическом профи-

ле пациента [26, 28, 30]. Их прогностическая ценность в отношении кровотечений у тяжелобольных новорожденных позволяет проводить таргетную терапию и оптимизировать использование препаратов крови.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Основным инструментом коррекции системы гемостаза как в профилактическом, так и в терапевтическом плане на данный момент остаются препараты гепаринового ряда, что в свою очередь ассоциировано с проблемой гепаринорезистентности. Гепаринорезистентность у взрослых связана с дефицитом АТ-III, во-первых, формирующимся вследствие потребления АТ-III при использовании нефракционированного гепарина в ходе образования комплексов АТ-III:гепарин, и во-вторых, вследствие дефицита АТ-III первичного (наследственного) или вторичного (связанного с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания, патологии эндотелия и др.). У детей возрастные особенности системы гемостаза предрасполагают к меньшей эффективности терапевтической компенсации дефицита антикоагулянтной активности АТ-III. Потенциальное решение этой проблемы – заместительная терапия, то есть восполнение АТ-III и РС посредством переливания свежезамороженной плазмы или использование препаратов АТ-III и/или протеина С [31, 32].

Таким образом, для преодоления гепаринорезистентности потенциально могут быть использованы препараты протеина С вместо гепаринов. Поскольку они не вызывают состояние гипокоагуляции и не задействуют АТ-III. При невозможности применения заместительных препаратов протеина С, терапевтическим методом выбора является использование низкомолекулярных гепаринов, например фондапаринукса натрия (арикстра, фондапар-С и др.), поскольку его избирательное действие позволяет добиваться соотношения анти-Па:анти-Ха активности почти 1:8. То есть фондапаринукс натрия в меньшей степени инактивирует тромбин и не провоцирует гипокоагуляцию, в отличие от обычного гепарина, даже в инфузионном режиме введения, при котором гипокоагуляция все равно остается минимальной. Тем не менее даже в случае применения низкомолекулярных гепаринов гепаринорезистентность все равно развивается из-за потребления активного АТ-III (в результате образуется неактивный комплекс антитромбин:гепарин и стехиометрический комплекс тромбин:антитромбин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новорожденные дети подвержены риску геморрагических и тромботических осложнений. Сведения, представленные в данном обзоре, отражают повышенную вероятность тромбоцитопении, отклонения коагулографических показателей, дисфунк-

цию тромбоцитов у детей, особенно недоношенных. Многие патофизиологические особенности системы свертывания крови, фибринолитической системы и отдельных факторов остаются неизученными. Также на мировом уровне пока не установлена четкая корреляция между лабораторными отклонениями и клиническими проявлениями нарушений гемостаза.

Необходимо проведение более крупных многоцентровых исследований для установления референсных диапазонов, а также диагностической и терапевтической ценности специальных тестов гемостаза, включая ТЭГ и ROTEM. Вязкоупругие тесты в комплексе с коагулографическими составляют комплексную диагностику, позволяющую более быстро и точно оценить состояние гемостаза.

Разработка, оптимизация и внедрение в практику специального клинического алгоритма обследования детей из группы риска развития тромбогеморрагических осложнений также является приоритетной задачей, поскольку обуславливает своевременную диагностику, профилактику и этиопатогенетическую терапию. Проведение всестороннего обследования, включающего анамнестическое, генетическое (полиморфизмы генов системы гемостаза), клиническое (выявление патогномичных симптомов дезорганизации системы гемостаза), лабораторно-инструментальное (клинических анализ крови, коагулограмма, УЗИ, КТ и др.) специализированное гемостазиологическое (маркеры фибринообразования и тромбинемии, ТЭГ, агрегатометрия, определение функциональной активности тромбоцитов и ристоцетин-кофакторной активности) позволит не допустить развитие тяжелой соматической патологии у детей из групп риска и предотвратит инвалидизацию и социальную дезадаптацию в будущем. ■

Литература

1. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Внутривенные кровоизлияния у новорожденных детей : методические рекомендации / Библиотека педиатрического университета / Министерство здравоохранения Российской Федерации. СПб. государственный педиатрический медицинский университет Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2019. 50 с. : ил.
2. Софронова Л.Н., Федорова Л.А. Недоношенный ребенок : справочник. М. : StatusPraesens, 2020. 312 с.
3. Внутривенные кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи : клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горельшева, В.Е. Попова. Российская Ассоциация Специалистов Перинатальной Медицины. 2015. 42 с.
4. Donmez H.G., Beksac M.S. Association of single nucleotide polymorphisms (4G/5G) of plasminogen activator inhibitor-1 and the risk factors for placenta-related obstetric complications // Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2023. Vol. 34, No. 6. P. 396–402. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001242.

5. Shah N.A., Wusthoff C.J. Intracranial Hemorrhage in the Neonate // *Neonatal Network*. 2016. Vol. 35, No. 2. P. 67–71. DOI: 10.1891/0730-0832.35.2.67.
6. Оценка состояния здоровья новорожденных с венозными тромбозами / А.Я. Ильина [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023. № 3. С. 19–27. DOI: 10.25555/THR.2023.3.1065.
7. Epidemiology, diagnosis and management of neonatal thrombosis / M. Shaik [et al.] // *Blood*. 2019. Vol. 134, Supplement_1. P. 3656. DOI: 10.1182/blood-2019-129914.
8. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates / T. Strauss [et al.] // *Blood Cells Molecules and Diseases*. 2017. Vol. 67. P. 14–17. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.12.013. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28087247.
9. Yumiko Sakurai, Elaissa T. Hardy, Wilbur A. Lam. Hemostasis-on-a-chip, incorporating the endothelium in microfluidic models of bleeding // *Platelets*. 2023. Vol. 34, No. 1. P. 2185453. DOI: 10.1080/09537104.2023.2185453.
10. Warren B.B., Moyer G.C., Manco-Johnson M.J. Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, the Fetus, and the Newborn Infant // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023. Vol. 49, No. 4. P. 319–329. DOI: 10.1055/s-0042-1760332.
11. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit / R.E. Guzman [et al.] // *Neoreviews*. 2023. Vol. 24, No. 6. P. e356–e369. DOI: 10.1542/neo.24-6-e356.
12. Клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения у ребенка с наследственной тромбофилией / П.В. Шумилов [и др.] // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020. № 99 (1). С. 232–236.
13. Современные подходы к оценке состояния системы гемостаза у детей с врожденными факторами тромбогенного риска статьи / А.С. Рогова [и др.] // *Практика педиатра*. 2023. № 4. С. 30–38. EDN XFPCRB.
14. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions / D. Varrias [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. 2023. Vol. 19. P. 469–484. DOI: 10.2147/VHRM.S404537.
15. Principal Component Analysis on Recurrent Venous Thromboembolism / T.D. Martins [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019. Vol. 25:1076029619895323. DOI: 10.1177/1076029619895323.
16. Marco-Rico A., Marco-Vera P. Antithrombin Deficiency and Thrombosis: A Wide Clinical Scenario Reported in a Single Institution // *Journal of Blood Medicine*. 2023. Vol. 14. P. 499–506. DOI: 10.2147/JBM.S416355.
17. Guzoglu N., Albayrak M., Aliefendioglu D. Evaluation of Patients with Neonatal Thrombosis // *Indian Journal of Pediatrics*. 2023. Vol. 90, No. 6. P. 615–617. DOI: 10.1007/s12098-023-04497-w.
18. Венозные тромбозы у новорожденных детей от женщин с наследственной тромбофилией. Современные подходы к оценке состояния здоровья детей / А.Я. Ильина [и др.] // *Quantum Satis*. 2021. Т. 4, № 1–4. С. 82–84. EDN AGKGSB.
19. Нарушения в системе гемостаза как фактор риска при острых нарушениях мозгового кровообращения у детей / С.Я. Анмут [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022. № 2 (89). С. 4–10. DOI: 10.24412/2686-7338-2022-2-4-10. EDN JMGILW.
20. Клиническое значение генетических полиморфизмов системы гемостаза в системе «женщина – плод – новорожденный» / А.Я. Ильина [и др.] // *Quantum Satis*. 2021. Т. 4, № 1–4. С. 84–86. EDN RULWRP.
21. Риск развития ишемического инсульта у детей – носителей протромботических полиморфизмов / П.А. Жарков [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, № 3. С. 99–104. EDN UKDYD.
22. Показатели системы гемостаза, полиморфизм генов у детей с тромботическими событиями в клинике педиатрии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» / Т.В. Белоусова [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020. Т. 40, № 1. С. 131–137. DOI: 10.15372/SSMJ20200118. EDN UCVYIY.
23. Ontogenesis of functional platelet subpopulations from preterm and term neonates to adulthood: The PLINIUS study / L.J. Weiss [et al.] // *Blood Advances*. 2023. Vol. 7, No. 16. P. 4334–4348. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009824.
24. Assessment of Hemostatic Profile in Neonates with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review of Literature / E. Karapati [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023. Feb. 17. Vol. 10. 1055/s-0043-1762893. DOI: 10.1055/s-0043-1762893.
25. Мищенко А.Л., Хамани Н.М., Стулева Н.С. Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т. 10, № 1. С. 62–73. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.062-073. EDN VZTTTB.
26. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review / G.N.Katsaras [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 180, No. 12. P. 3455–3470. DOI: 10.1007/s00431-021-04154-4.
27. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH / A. Minford [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. Jul. Vol. 20, No. 1. P. 1735–1743. DOI: 10.1111/jth.15732.
28. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease / P.D. James [et al.] // *Blood Advances*. 2021. Jan. 12. Vol. 5, No. 1. P. 280–300.
29. Platelet function in neonates and children / Van Den Helm S. [et al.] // *Thromb Res*. 2023. Nov: Jul. Vol. 20, No. 1. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.03.005
30. Reference Values of Thromboelastometry Parameters in Healthy Term Neonates Using NATEM in Cord Blood Samples / A. Sulaj [et al.] // *Children (Basel)*. 2022. Vol. 9, No. 1. P. 47. DOI: 10.3390/children9010047.
31. Спичак И.И., Волкова К.Б., Башарова Е.В. О современных методах диагностики и способах коррекции состояний, связанных с дефицитом естественных антикоагулянтов (обзор литературы с собственным клиническим наблюдением) // *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2022. № 1. С. 92–105. DOI: 10.34710/Chel.2022.13.90.015.
32. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца / А.А. Гончаров [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. 2020. № 65 (1). С. 61–69. DOI: 10.35754/02345730-2020-65-1-61-69.

А.С. Кошурникова¹, канд. мед. наук, А.С. Кузьмин¹, А.Е. Версина¹,
Ю.Ю. Соколов², д-р мед. наук, профессор, А.В. Дзядчик¹

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ХИМИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛАХ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ключевые слова: ожог пищевода, дисковые батарейки, дети, химически активные инородные тела пищевода, диагностика, лечение инородных тел, эзофагопротектор, Альфазокс

Keywords: esophageal burn, disk batteries, children, chemically active foreign bodies of the esophagus, diagnosis, treatment of foreign bodies, esophagoprotector, Alfasoxx

Резюме. Рассмотрен клинический случай химического ожога пищевода у ребенка 4 лет дисковой батарейкой, применена консервативная тактика лечения с применением эзофагопротектора Альфазокс. Подчеркнута роль правильной и своевременной тактики эндоскопического лечения и послеоперационного консервативного лечения химического ожога пищевода у ребенка.

Summary. A clinical case of a chemical burn of the esophagus in a 4-year-old child by a disk battery was reviewed, and conservative treatment tactics were applied using the drug Alfasoxx. The role of correct and timely tactics of endoscopic treatment and postoperative conservative treatment of a chemical burn of the esophagus in a child is emphasized.

Для цитирования: Тактика лечения при химически активных инородных телах пищевода у детей (клинический случай) / А.С. Кошурникова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 61–64.

For citation: Treatment tactics for chemically active foreign bodies of the esophagus in children. (Clinical case) / A.S. Koshurnikova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(3): 61–64. (in Russ.)

Количество детей с проглоченными инородными телами (ИТ) увеличивается с каждым годом. В настоящее время во всем мире широко распространено использование игрушек, бытовых электронных приборов и современных механизмов, работающих на батарейках. Привлекательная форма и оболочка батареек способствуют увеличению случаев их заглатывания, особенно детьми раннего возраста. Данная патология встречается особенно часто у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, что объясняется изучением окружающего мира детьми и стремлением все предметы пробовать на вкус [1, 2]. Батарейки являются химически активными инородными телами (ХАИТ), так как в их составе имеется компонент щелочи. Очень быстро окисляясь, батарейка начинает выделять химически активные вещества (щелочь), которые вызывают коликвационный некроз стенки пищевода и может в дальнейшем привести к перфорации [3, 4]. В большинстве случаев ИТ пищевода у ребенка – следствие случайного проглатывания. Способствующими факторами попадания ИТ в пищевод являются отсутствие зубов, двигательное беспокойство, быстрая еда, плач, смех,

разговор, приступы кашля во время приема пищи, небрежность при приготовлении пищи, недостаточный надзор за ребенком со стороны взрослых [5].

За последние пять лет в хирургическое отделение ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ (г. Москва) по скорой медицинской помощи и самостоятельно обратилось 1458 детей с различными ИТ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в возрасте от 8 мес до 17 лет (таблица).

Как видно из представленной таблицы, большинство из обратившихся детей в возрасте 1–3 лет (45%), из общего количества детей – больше мальчиков (59%), чем девочек (41%), однако стоит отметить, что дети старшего возраста также проглатывают ИТ, что составляет в возрастной категории 8–12 лет (12%), 13–17 лет (4%).

Из общего количества поступивших детей (1458 человек) эндоскопическое удаление потребовалось 601 ребенку (41%), в 59% случаев инородные тела самостоятельно эвакуировались из органов ЖКТ при рентгенологическом и динамическом контроле.

Эндоскопическое извлечение ИТ из ЖКТ выполнялось в операционной с применением анестезио-

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра детской хирургии им. академика С.Я. Долецкого, г. Москва

Распределение детей по полу и возрасту, абс. (%)

| Пол | Возраст | | | | | Всего, абс. (%) |
|-----------------|-----------|----------|----------|----------|-----------|-----------------|
| | До 1 года | 1–3 года | 4–7 лет | 8–12 лет | 13–17 лет | |
| Мальчики | 81 (6) | 379 (26) | 258 (17) | 111 (8) | 25 (2) | 854 (59) |
| Девочки | 69 (5) | 282 (20) | 167 (11) | 70 (5) | 16 (1) | 604 (41) |
| Итого: абс. (%) | 150 (10) | 661 (45) | 425 (29) | 181 (12) | 41 (4) | 1458 (100) |

логического пособия, батарейки из ЖКТ извлечены у 60 детей (10%) из 601 человека от всех поступивших, которым потребовалась экстренная эндоскопическая помощь. Из 60 детей у 38 человек (63%) дисковые батарейки локализовались в пищеводе. Сроки проглатывания в основном варьировали от 3 часов до суток, выявлялись поверхностные эрозии на слизистой оболочке пищевода.

ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ИТ (ДИСКОВОЙ БАТАРЕЙКИ) В НЗ (НИЖНЕЙ ТРЕТИ) ПИЩЕВОДА В ТЕЧЕНИЕ 14 ДНЕЙ:

Мальчик 4 лет поступил в приемное отделение больницы самостоятельно в сопровождении мамы с жалобами на трудность при проглатывании твердой и жидкой пищи в течение 14 дней, боль в области груди. При сборе анамнеза стало известно, что 2 недели назад ребенок играл в своей комнате, затем резко закашлял и успокоился, родители не придали этому значения. Через сутки были трудности при приеме пищи, ребенок стал беспокойный, плаксивый, отказывался от еды. Через 4 дня обращались в поликлинику по месту жительства, где было рекомендовано выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (без патологии). Далее в течение недели ребенок отказывался от приема твердой пищи, мог проглотить кашеобразную и жидкую пищу. При поступлении в нашу больницу на 14-й день от первой жалобы выполнена рентгенография органов грудной и брюшной полости с захватом шейного отдела, где выявлено ИТ пищевода (батарейка?) (рис. 1).

Учитывая длительный анамнез заболевания, вид и локализацию ИТ, ребенок экстренно подготовлен к эндоскопическому лечению в условиях операционной.

При эзофагоскопии на границе с\3 (средней трети) и н\3 (нижней трети) пищевода выявлено ИТ с фрагментами пищевых масс на поверхности (рис. 2).

С помощью экстрактора типа «крысиный зуб» батарейка извлечена (рис. 3а). При контрольной эзофагоскопии по передней и задней стенкам на слизистой оболочке пищевода на границе с\3 и н\3 пищевода были выявлены язвенные дефекты продолговатой формы протяженностью до 1.0 см с налетом плотного фибрина с точечными черными

вкраплениями (элементы электролита батарейки) (рис. 3б), выраженным отеком вокруг, отмечалась минимальная контактная кровоточивость.

В н/3 пищевода по передней стенке на дистальном конце язвенного дефекта визуализируется углубление в виде «кармана» до 0.3 см в диаметре (перфорация?) (рис. 4).

Интраоперационно была проведена рентгеноскопия глотки и пищевода с водорастворимым контрастным веществом. При проведении рентгеноскопии с контрастным усилением (водорастворимого контрастного вещества): контрастный препарат введен через зонд по каналу эндоскопа, который введен в пищевод (до средней трети). Пищевод свободно проходит для контрастного вещества, затеков контрастного вещества за пределы пищевода и желудка не определяется, неровность рельефа стенки пищевода на границе с\3 и н\3 пищевода. Заключение: рентгенологических данных за патологическое сообщение пищевода с близлежащими структурами не выявлено (рис. 5).

В послеоперационном периоде ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 4 суток. Проведена инфузионная терапия, парентеральное питание, антибактериальная терапия, антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), с первых суток внутрь *per os* назначен эзофагопротектор **Альфазокс** (по 1\2 пакета (суспензия) x 4 раза в день согласно инструкции по применению). Отмечалась выраженная положительная динамика. На 6-е сутки после оперативного эндоскопического лечения проведена контрольная эзофагоскопия, по данным которой визуализирована эндоскопическая положительная динамика: отмечалось рубцевание язвенных дефектов в стадии красного рубца, без стеноза, а также остаточная единичная язва границы с\3 пищевода и с\3 пищевода по передней стенке, где было подозрение на перфорацию (рис. 6).

Ребенок выписан из стационара на 9-е сутки, было рекомендовано:

- диета: теплая (не холодная и не сильно горячая) пища в протертом виде, каши, протертые супы механически щадящая, пюре, исключить кислые, твердые продукты – 2 нед.;
- продолжить, с согласия мамы, внутрь *per os* эзофагопротектор **Альфазокс** по 1\2 пакета (суспензия)



Рис. 1. Рентгенография органов грудной и брюшной полости. Определяется дополнительное образование овальной формы металлической плотности 15 x 11 мм с четкими ровными контурами на уровне 9–10 грудного позвонка. Свободного газа и горизонтальных уровней жидкости в брюшной полости не выявлено. Заключение: инородное тело пищевода (батарейка?)



Рис. 2. Эндоскопическое фото ИТ в просвете пищевода (батарейка с фрагментами пищевых масс на поверхности)



Рис. 3. Эндоскопическое фото: а – извлеченная батарейка из пищевода, б – язвенные дефекты пищевода в месте локализации батарейки



Рис. 4. Эндоскопическое фото просвета пищевода. Язвенные дефекты, углубление в стенке (перфорация?)



Рис. 5. Фото. Рентгеноскопия глотки и пищевода



Рис. 6. Эндоскопическое фото просвета пищевода при контрольной эзофагоскопии на 6-е сутки

х 4 раза в день после еды, 2 часа не есть и не пить после приема препарата – 4 нед.;

- продолжить прием ИПП (антисекреторная терапия) – 2 нед.;
- эзофагоскопия – контроль через 1 мес.

При контрольном исследовании эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) через 1 мес выявлены рубцы границы с/з и н/з пищевода в стадии белого рубца, без признаков стеноза, жалоб при приеме пищи не отмечено.

По данным литературы описано применение эзофагопротектора Альфазокс у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [6, 7] и гастрите [8], а также при эрозивно-язвенном эзофагите у взрослых [9]. Его действие реализуется благодаря способности обволакивать и защищать пищевод от повреждающего действия рефлюктанта, гидратации слизистой оболочки и прямому заживляющему действию, что обеспечивает более быстрое восстанов-

ление структуры эпителия пищевода, добавление Альфазокс к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов [10, 11].

Эзофагопротекторы – новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки (Альфазокс). Наличие в составе компонента Полоксамер 407, обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт эзофагопротектора Альфазокс с поверхностью стенки пищевода [12].

Таким образом, на примере данного клинического случая разработана и показана эффективность комбинации эзофагопротектора Альфазокс с ИПП в лечении язвенного дефекта, вызванного длительным воздействием дисковой батарейки. Полученная эффективность от указанной терапии позволяет рекомендовать данную тактику консервативной терапии для широкого применения у детей, что позволяет избежать последующего хирургического вмешательства. ■

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Singh B., Nijhawan S., Shwetanshi K. Endoscopic management of ingested foreign bodies and food impaction in esophagus // *Journal of Digestive Endoscopy*. 2015. Vol. 6, No. 3. P. 96–100. DOI: org/10.4103/0976-5042.165689.
- Patil R.T., Prakash A. Foreign bodies in aero-digestive tract in children: spectrum of presentation and management // *International Surgery Journal*. 2017. Vol. 6, No. 4. P. 1889. DOI: org/10.18203/2349-2902.isj20172128.
- Lerner D.G. Mitigating Risks of Swallowed Button Batteries: New Strategies Before and After Removal // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020. Vol. 70, No. 5. P. 542–546.
- Yoshikawa T. Experimental investigation of battery-induced esophageal burn injury in rabbits // *Critical Care Medicine*. 1997. Vol. 25, No. 12. P. 2039–2044.
- Patil R.T., Prakash A. Foreign bodies in aero-digestive tract in children: spectrum of presentation and management // *International Surgery Journal*. 2017. Vol. 6, No. 4. P. 1889. DOI: org/10.18203/2349-2902.isj20172128.
- Оценка эффективности эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с экстраэзофагеальной симптоматикой у детей и подростков: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования / П.В. Шумилов [и др.] // *Вопросы детской диетологии*. 2022. № 20 (6). С. 5–13. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-5-13.
- Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect / B. Palmieri [et al.] // *Trends Medical*. 2009. Vol. 9, No. 4. P. 219–225.
- A hyaluronic acid- and chondroitin sulfate-based medical device improves gastritis pain, discomfort, and endoscopic features / T. Iannitti [et al.] // *Drug Delivery and Translational Research*. 2018. Vol. 8, No. 5. P. 994–999. DOI: 10.1007/s13346-018-0531-7. PMID: 29796851; PMCID: PMC6133073.
- Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований // *Терапевтический архив*. 2022. № 94 (12). DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011.
- Игнатова М.Г. Эзофагопротекция в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // *Эффективная фармакотерапия*. 2022. № 18. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18.
- Эффективность использования эзофагопротектора в рамках лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с экстраэзофагеальной симптоматикой: открытое наблюдательное многоцентровое исследование / Ю.А. Кучерявый [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022. № 32 (4). С. 38–49. DOI: org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49.
- Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. № 27 (4).