



№4 • 2024

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА
**СОВРЕМЕННОЕ
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
И ПРОФИЛАКТИКИ
МЕНИНГОКОККОВОЙ
И КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИЙ
У ДЕТЕЙ**

ДЕРМАТОЛОГИЯ
**К ВОПРОСУ О ПРОИСХОЖДЕНИИ
МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ
У ДЕТЕЙ**

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
**СЕКРЕТЫ ПАТОГЕНЕЗА
ЦЕЛИАКИИ**

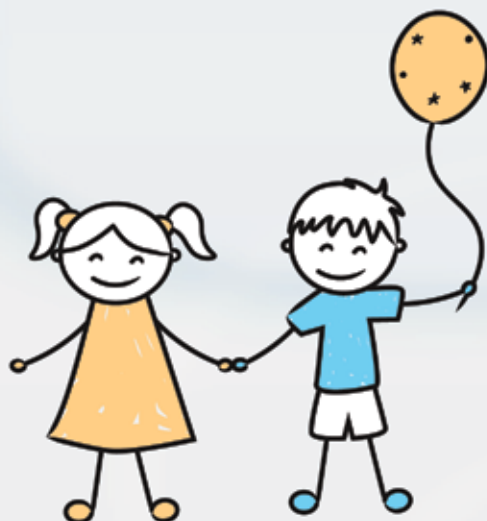
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

можно, перейдя по этому QR-коду
(на сайте <https://pediatrician-practice.ru>)
или на сайте MEDI.RU (в разделе <https://medi.ru/pp>)



Г. МОСКВА



V ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

16–18 апреля 2025 г.



ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 4 • 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.)
praktikapediatra@gmail.com

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

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

Размещение рекламы / Advertising Manager

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

Глубокоуважаемые коллеги!



С большим удовольствием хотим предложить вашему вниманию четвертый номер журнала «Практика педиатра» этого года. На страницах данного выпуска представлены актуальные статьи в области неонатологии, офтальмологии, гастроэнтерологии, дерматологии и инфекционных болезней.

Офтальмологи поделились результатами длительного наблюдения редко встречающейся врожденной перипапиллярной стафиломы. Описаны клинические проявления, системные ассоциации и тактика ведения.

Гастроэнтерологи описали клинический случай целиакии, осложненной динамической кишечной непроходимостью.

Дерматологи представили обзор публикаций по теориям происхождения меланоцитарных

невусов, которые объясняют различия в клинической картине и прогнозе этих образований у разных возрастных групп.

Напоминаем вам о возобновлении проекта по оценке профессиональных компетенций специалиста «Московский врач» в новом формате. Подробная информация изложена на страницах нашего журнала.

Кроме того, продолжается оформление бесплатной подписки на журнал в электронном формате (по QR-коду на обложке или на странице сайта www.medi.ru/pp).

Дорогие коллеги, от себя лично и от всей редакции от всей души хочу поздравить вас с наступающим Новым годом! Пусть грядущий год подарит вам замечательное настроение и станет прекрасным, плодотворным периодом для достижения всех целей и планов! Пусть в ваших семьях царят мир и уют, любовь и взаимопонимание! Добра, тепла вам и каждодневных чудес!

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 41300 в месяц. Подписчиков online 6450. Печатный тираж 4500 экз.

Отпечатан в типографии «А-Гриф». Подписан в печать 27.11.2024 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 27.11.2024.

Online readers 41300 / 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: PIM 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
- Гарашенко 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>АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ И КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ Л.Н. Мазанкова, Т.Н. Елагина, А.Ю. Ртищев, Л.Н. Большакова</p>	<p>4</p>	<p>CURRENT TOPIC THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF MORBIDITY AND PREVENTION OF MENINGOCOCCAL AND PERTUSSIS INFECTIONS IN CHILDREN L.N. Mazankova, T.N. Elagina, A.Yu. Rtischev, L.N. Bolshakova</p>
<p>ОПЫТ КОЛЛЕГ ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 6–12 ЛЕТ И.Н.Захарова, Э.Р. Самитова, Н.Г. Сугян, В.И. Барыкин, О.А.Тунгулова, Д.Р. Хальметова, Т.А. Алтыбаева, М.С. Терехов</p>	<p>10</p>	<p>THE EXPERIENCE OF COLLEAGUES PROSPECTS FOR IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN AGED 6–12 YEARS I.N.Zakharova, E.R. Samitova, N.G. Sugyan, V.I. Barykin, O.A.Tungulova, D.R. Halmetova, T.A. Altybaeva, M.S. Terekhov</p>
<p>МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ЗАТЯЖНОЙ КАШЕЛЬ У ДЕТЕЙ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У РЕБЕНКА Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, Н.Б. Серебровская, Т.И. Рычкова</p>	<p>17</p>	<p>MULTIDISCIPLINARY APPROACH PROLONGED COUGH IN CHILDREN AS A MANIFESTATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX: A CLINICAL CASE OF A COMPLICATED COURSE OF CHILD'S GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE N.K. Shumeyko, O.V. Zaitseva, E.E. Lokshina, N.B. Serebrovskaya, T.I. Rychkova</p>
<p>ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ К ПРАКТИКЕ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАРНИТИНА – ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ Е.А. Николаева</p>	<p>23</p>	<p>FROM RESEARCH TO PRACTICE CARNITINE DEFICIENCY – A LINK IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC DISEASES IN CHILDREN E.A. Nikolaeva</p>
<p>ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕКРЕТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЦЕЛИАКИИ Ю.А. Дмитриева, С.Е. Тесленко, Л.С. Абдурахманова, И.М. Османов, И.Н. Захарова</p>	<p>30</p>	<p>GASTROENTEROLOGY SECRETS OF THE PATHOGENESIS OF CELIAC DISEASE Yu.A. Dmitrieva, S.E. Teslenko, L.S. Abdurakhmanova, I.M. Osmanov, I.N. Zakharova</p>
<p>ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕЛИАКИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ Ю.А. Дмитриева, И.Д. Майкова, Е.В. Скоробогатова, Ж.В. Полякова, М.А. Меньшикова, И.Н. Захарова</p>	<p>37</p>	<p>GASTROENTEROLOGY A CLINICAL CASE OF CELIAC DISEASE COMPLICATED BY DYNAMIC INTESTINAL OBSTRUCTION Yu.A. Dmitrieva, I.D. Maikova, E.V. Skorobogatova, G.V. Polyakova, M.A. Menshikova, I.N. Zakharova</p>
<p>ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ВРОЖДЕННАЯ ПЕРИПАПИЛЛЯРНАЯ СТАФИЛОМА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ И СИСТЕМНЫЕ АССОЦИАЦИИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И.М. Мосин, Е.А. Неудахина, И.Ю. Третьяк, Т.Р. Лаврова, Т.С. Логачева, Е.А. Таширова</p>	<p>40</p>	<p>OPHTHALMOLOGY CONGENITAL PERIPAPILLARY STAPHYLOMA: CLINICAL MANIFESTATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND SYSTEMIC ASSOCIATIONS, MANAGEMENT TACTICS I.M. Mosin, E.A. Neudakhina, I.Yu. Tretyak, T.R. Lavrova, T.S. Logacheva, E.A. Tashirova</p>
<p>ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ РЕАЛИЗАЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО КОНТАКТА ОТ ВИЧ/ ВГС КОИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИ ИСХОДАХ ВИЧ, ВГС И ВИЧ/ВГС У ДЕТЕЙ А.А. Хаматова, Ю.Ф. Влацкая, Т.А. Чеботарева, А.И. Мазус, А.А. Чебуркин</p>	<p>49</p>	<p>INFECTIOUS DISEASES IMPLEMENTATION OF PERINATAL CONTACT FROM HIV/ HCV CO-INFECTED MOTHERS: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE OUTCOMES OF HIV, HCV AND HIV/ HCV IN CHILDREN A.A. Khamatova, Yu.F. Vlatskaya, T.A. Chebotareva, A.I. Mazus, A.A. Cheburkin</p>
<p>НЕОНАТОЛОГИЯ ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ГИПОКСИЧЕСКИ-ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ А.П. Хохлова, Е.А. Саркисян, Ю.В. Жиркова, Ю.И. Кучеров, Е.И. Шабельникова, М.М.А.М. Нассер, М.В. Самороковская, В.А. Миронова, К.С. Зизюкина, А.И. Вавилова</p>	<p>54</p>	<p>NEONATOLOGY THE COURSE OF EARLY NEONATAL SEPSIS IN A PREMATURE NEWBORN WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT AND HYPOXIC HEMORRHAGIC LESION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM A.P. Khokhlova, E.A. Sarkisyan, Yu.V. Zhirkova, Yu.I. Kucherov, E.I. Shabelnikova, M.M.A.M. Nasser, M.V. Samorokovskaya, V.A. Mironova, K.S. Zizyukina, A.I. Vavilova</p>
<p>ДЕРМАТОЛОГИЯ К ВОПРОСУ О ПРОИСХОЖДЕНИИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ У ДЕТЕЙ О.Б. Тамразова, К.А. Титаренко</p>	<p>61</p>	<p>DERMATOLOGY ON THE ORIGIN OF MELANOCYTIC NEVI IN CHILDREN O.B. Tamrazova, K.A. Titarenko</p>

Л.Н. Мазанкова^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, Т.Н. Елагина³, канд. мед. наук,
А.Ю. Ртищев⁴, канд. мед. наук, Л.Н. Большакова³

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ И КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: менингококковая инфекция, коклюш, заболеваемость, дети, вакцинация

Keywords: meningococcal infection, whooping cough, morbidity, children, vaccination

Резюме. В статье представлены современные тренды заболеваемости менингококковой инфекцией и коклюшем у детей, проиллюстрированные клиническими примерами, а также перспективы профилактики данных инфекций в условиях мегаполиса. Предложена модификация подхода к вакцинопрофилактике коклюша и менингококковой инфекции как способу снижения заболеваемости и летальности в детском возрасте.

Summary. The article presents current trends in the incidence of meningococcal infection and whooping cough in children, illustrated by clinical examples, as well as prospects for the prevention of these infections in a megalopolis. A modification of the approach to the vaccination of pertussis and meningococcal infection as a way to reduce morbidity and mortality in childhood is proposed.

Для цитирования: Современное состояние проблемы заболеваемости и профилактики менингококковой и коклюшной инфекций у детей / Л.Н. Мазанкова, Т.Н. Елагина, А.Ю. Ртищев, Л.Н. Большаков // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 4–9.

For citation: The current state of the problem of morbidity and prevention of meningococcal and pertussis infections in children / L.N. Mazankova, T.N. Elagina, A.Yu. Rtischev, L.N. Bolshakova // Pediatrician's practice. 2024;(4): 4–9. (in Russ.)

Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г., утвержденная постановлением Правительства РФ от 18.09.2020 № 2390-р, определяет одной из первоочередных задач обеспечение доступности населения к качественным иммунобиологическим препаратам против инфекций, входящих в **Национальный календарь профилактических прививок** (НКПП) и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н). Постановление Совета Федерации Федерального Собрания РФ «О приоритетных направлениях обеспечения защиты прав потребителей и санитарно-эпидемиологического благополучия граждан» от 23.06.2021 № 429-СФ рекомендует органам государственной власти субъектов РФ обеспечить готовность субъектов к оперативному реагированию на чрезвычайные ситуации санитарно-эпидемиологического характера, проанализировать и при необходимости актуализировать региональные планы и программы по профилактике инфекционных болезней.

В целях совершенствования государственной политики в сфере защиты детства Указом Президента Российской Федерации 2018–2027 годы объявлены Десятилетием детства [1]. Снижение уровня детской смертности и сохранение здоровья подрастающего поколения являются одними из основных направлений национального курса в сфере обеспечения безопасности детей. Вакцинопрофилактика, как система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок, отвечает поставленной цели. Количество детей, привитых от инфекционных заболеваний в рамках НКПП, является одним из важных критериев оценки уровня безопасности в рамках Стратегии комплексной безопасности детей в Российской Федерации на период до 2030 года (Указ Президента РФ от 17.05.2023 № 358) [2].

Начиная с 2022 г. наблюдается выраженный рост заболеваемости по ряду инфекций как в РФ, так и в Москве, что обусловлено в значительной степе-

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 г. Москвы»

³ ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

ни снятием ограничительных мероприятий по профилактике COVID-19. При этом особое внимание привлекают такие инфекции, как коклюш, характеризующийся чрезвычайным ростом в 2022–2023 гг., и **менингококковая инфекция** (МИ), которая имеет тенденцию к росту и сохраняет свою медико-социальную значимость даже при низких цифрах заболеваемости. Одной из особенностей МИ является непредсказуемость и изменчивость эпидемиологического процесса с вероятностью резкого подъема уровня заболеваемости [3]. Тяжелое бремя связано с **генерализованными формами менингококковой инфекции** (ГФМИ), для которых характерно стремительное развитие жизнеугрожающих состояний, высокая летальность (в среднем до 15%) и частота тяжелых последствий у переболевших. Перечень проблем со здоровьем, возникших после перенесенной ГФМИ, часть из которых сохраняется на протяжении всей жизни, по данным зарубежных коллег, насчитывает более 40 позиций, однако, по мнению большинства исследователей, эта цифра не окончательная [4]. Анализ исходов ГФМИ у детей в различных регионах Российской Федерации за период с 2012 по 2021 г., по данным группы авторов, показал, что общая летальность составила 10,1%; вне зависимости от клинической формы основная часть детей выписывалась с выздоровлением от менингококковой инфекции, однако у 30,2% реконвалесцентов выявлялись осложнения, связанные с перенесенным заболеванием [4]. По данным исследования, органная дисфункция/недостаточность отмечалась у 13,2% пациентов, при этом у 1,3% – выраженная; проблемы, связанные с грубой церебральной недостаточностью и требующие ортопедического/хирургического вмешательства, отмечались в 0,7% и 0,8% случаев соответственно (табл. 1) [4].

По данным Управления Роспотребнадзора г. Москвы, начиная с 2017 г. в столице наблюдался рост заболеваемости ГФМИ [5]. После некоторого снижения заболеваемости, связанной с ограничительными мероприятиями, уже в 2021 г. отмечен подъем по отношению к показателю 2020 г. на 14% (1,14 на 100 тыс. населения), что в 5,4 раза выше заболеваемости ГФМИ по РФ (0,21 на 100 тыс. населения) [3, 6]. В 2022 г. показатель заболеваемости в г. Москве составил 2,53 на 100 тыс. населения [3]. В 2023 г. в г. Москве отмечено значительное снижение заболеваемости ГФМИ (-37%) на фоне проводимых противоэпидемических мероприятий в рамках **Регионального календаря профилактических прививок** (РКПП) [5], который предусматривает вакцинацию детей 3–6 лет перед поступлением в ДДУ [7]. При этом стоит отметить, что сохраняются высокие показатели заболеваемости у детей первых лет жизни, составляющие 50% от всех заболевших ГФМИ в воз-

Таблица 1. Характеристика исходов острого периода реконвалесцентов ГФМИ (n = 1193)

Остаточные явления / осложнения ГФМИ	Абсолютное количество	%
Наличие какой-либо органной дисфункции / недостаточности		
Компенсированная	142	11,9
Выраженная	16	1,3
Всего	158	13,2
Наличие церебральной недостаточности		
Легкая	177	14,8
Умеренная	49	4,1
Грубая	9	0,7
Наличие двигательного дефицита, необходимость ортопедического / хирургического вмешательства	10	0,8
Сенсоневральная тугоухость	7	0,6
Без остаточных явлений	845	70,8

(Вильниц А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мазанкова Л.Н., Климова О.И., Ртищев А.Ю., Османов И.М., Маркова К.В., Тхакушинова Н.Х., Мартынова Г.П., Сабитов А.У., Бабики Р.К., Извекова И.Я., Краснов В.В., Сидоренкова Е.В., Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Самодова О.В., Соколовская В.В., Гирина А.А., Курганская А.Ю., Симованьян Э.М., Ким М.А., Рычкова О.А., Ханипова Л.В., Григорьев С.Г. Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня // Журнал инфектологии. 2023;15(4):5-13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>)

расте от 0 до 17 лет [5]. Известно, что в подавляющем большинстве случаев (>60%) причиной летальных исходов у детей является развитие гипертоксических форм болезни с молниеносным течением. При этом смерть ребенка, как правило, наступает в 1-е сутки заболевания даже при своевременной диагностике и интенсивной комплексной терапии [8]. Суммарная стоимость лечения пациента с ГФМИ с применением экстракорпоральных методов терапии может достигать 22 млн руб. на одного пациента, что подтверждает и серьезную экономическую значимость этой инфекции [9, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ТЯЖЕЛОЙ ГФМИ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Девочка С., 4 мес, поступила в детское отделение инфекционной больницы 20.10.20... самотеком. Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, вторых самостоятельных родов на 40 неделе, масса тела при рождении 3670 г, рост 52 см. Послеродовой, неонатальный период без особенностей. При-

вита по Национальному календарю, без реакций. В семье все здоровы. Аллергоанамнез неотягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела 19.10.20... – вскрикивала ночью, в 5:30 повышение температуры тела до 38,3 °С, мама самостоятельно давала парацетамол; в 10:00 мама заметила сыпь на ногах и животе; в 16:00 осмотрена педиатром, температура тела 39,7 °С. Диагноз «экзантема» (?) 19.10.20... в течение дня температура тела оставалась в пределах 39,5 °С, повторно осмотрена педиатром в 22:00, диагноз «острая вирусная инфекция, экзантема». Рекомендации: жаропонижающие, фенистил. Ребенок оставлен под амбулаторное наблюдение и лечение. 20.10.20... – ночью была беспокойна, температура тела 40,3 °С, давали парацетамол, сыпь приобрела цианотичный оттенок, ребенок стал вялым, самостоятельно обратились в детское отделение инфекционной больницы.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет выраженности симптомов интоксикации. Вялая, сонливая. Мышечный тонус сохранен. Катаральных симптомов нет. Симптом Лессажа положительный. Большой родничок пульсирует, не выбухает. Кожа бледная, достаточной влажности. На коже туловища, конечностей – обильная звездчатая геморрагическая сыпь, возвышающаяся над уровнем кожи, на лице единичные мелкие (до 0,5 см) звездчатые геморрагические элементы, на подушечке большого пальца правой стопы – некроз диаметром до 1 см, на мизинце правой стопы – некроз диаметром до 0,8 см. Видимые слизистые влажные, блестящие. В зеве гиперемии, отека, наложений нет. Периферические лимфоузлы единичные до 0,5 см, эластичные, безболезненные. ЧД 26 в 1 мин, ЧСС 130 в 1 мин, АД 100/70 мм рт. ст. Температура тела при поступлении 36,8 °С. Стул кашицеобразный, без патологических примесей. Мочиспускание не нарушено. На уровне приемного отделения диагностирована менингококковая инфекция, менингококкемия, менингит (?). Ребенок госпитализирован.

С диагностической целью была проведена люмбальная пункция: ликвор бесцветный, опалесцирующий, цитоз 104 лейкоцита в 1 мкл, белок 0,4 г/л, глюкоза 3,4 мМ/л, лактат 4,1 мМ/л, ДД 70 нг/мл, в мазке 58% нейтрофилов, 42% лимфоцитов. Этиология заболевания была подтверждена путем проведения реакции латекс-агглютинации ЦСЖ (*N. meningitidis* гр. А) и положительного результата посева ЦСЖ (*N. meningitidis* гр. А). В посеве крови возбудитель выделен не был. Назначена инфузионная терапия, цефтриаксон 100 мг/кг веса внутривенно. На 5-й день болезни (4-й день госпитализации) у ребенка вновь отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр, появилась отечность мелких суставов кистей, стоп, фаланг, кожа над ними гиперемирована, при пальпации болезненность.

В терапию добавлены нестероидные противовоспалительные средства, продолжена антибактериальная, симптоматическая, патогенетическая терапия, иммунотерапия ВВИГ.

На 8-е сутки лечения купировались симптомы интоксикации, общемозговые и менингеальные знаки, девочка достаточно активная, интересуется игрушками, узнает маму, улыбается. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. При нейросонографическом исследовании выявлено наличие умеренных проявлений гидроцефалии смешанного типа. ЦСЖ санирована на 9-й день лечения цефтриаксоном. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом «менингококковая инфекция группы А, генерализованная форма (менингококкемия, менингит), тяжелое течение с осложнениями». Осложнение: Инфекционно-аллергический полиартрит. Некрозы мягких тканей. Диагноз «менингококковая инфекция» на догоспитальном этапе не был заподозрен в первые часы от начала заболевания в связи с отсутствием геморрагического характера сыпи и преобладанием пятнисто-папулезной сыпи, что патогномично для начала менингококковой инфекции у детей до года и представляет трудности для дифференциальной диагностики с вирусными экзантемами.

Цель демонстрации – показать особенности течения и осложнения менингококковой инфекции у ребенка грудного возраста на фоне перинатального поражения ЦНС.

Самой эффективной мерой профилактики менингококковой инфекции является вакцинация. Модель экономической оценки вакцинации детей против МИ в возрасте 9–12 мес конъюгированной четырехвалентной вакциной АСУW в г. Москве показала, что вакцинация когорты в 100 тыс. детей в возрасте 9–12 мес (при 95% уровне охвата) позволила бы снизить экономический ущерб от МИ в среднем на 75% по сравнению с отсутствием вакцинации, при этом можно ожидать уменьшения заболеваемости детей в период до 5 лет на 72,7%, смертности от МИ – на 80% [11].

Показатели заболеваемости коклюшной инфекцией в РФ в 2023 г. достигли самого высокого уровня за последние два десятилетия. В 2023 г. в РФ зарегистрировано 52 727 случаев коклюша, а 10 случаев закончились летальным исходом [12]. В г. Москве в 2023 г. зарегистрировано 8103 случая заболевания коклюшем. Показатель заболеваемости составил 64,08 на 100 тыс. населения, что в 8,4 раза выше показателя 2022 г. (два случая с летальным исходом в 2023 г.). Наблюдается рост заболеваемости среди детей всех возрастных групп. Наибольший удельный вес среди заболевших коклюшем составляют дети старше 7 лет – 61,4% [12]. Оптимальной стратегией

Таблица 2. Схемы догоняющей вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка

В процессе вакцинации и RV1 ребенок находится в возрасте 3 месяца – 5 лет 11 мес 29 дней	Первичный курс: 3 введения (вакцинация) + 1 (ревакцинация) минимальный интервал между дозами					Ревакцинация в 6–7 лет
	введено	1-я доза	1–2-я доза	2–3-я доза	3–RV1	RV1–RV2
	0/неизвестно	АаКДС/ АКДС	1 мес АаКДС/ АКДС	1 мес АаКДС/ АКДС	12 (61) мес АаКДС/ АКДС/ (АаКДС) ²	23 года (14 год) АаКДС/ АДС-М
	1					
	2					
3						

При нарушении сроков вакцинаций и ревакцинаций и проведении RV1 в возрасте 5–6 лет, RV2 может проводиться в соответствии с НКПП в возрасте 6–7 лет, RV3 – в 14 лет, далее ревакцинации каждые 10 лет.
 1. Интервал V3-RV1 может быть сокращен до 6 мес.
 2. Если ребенок 4 лет и старше получил 5 доз полиовакцины, для ревакцинации против дифтерии-столбняка-коклюша препаратом выбора может служить АаКДС
 3. Интервал 2 года при использовании АаКДС для ревакцинирующей дозы для ввода в календарь после АаКДС/АКДС/АаКДС.
 4. Интервал 1 год при использовании АаКДС для ревакцинирующей дозы для ввода в календарь после АДС-М.

6 лет и старше	Первичный курс: 2 + 1 (ревакцинация) минимальный интервал между дозами			RV2 догоняющая для ввода в календарь	RV3 с 14 лет	
	введено 0/неизвестно	V1 АаКДС ⁵ / АДС-М	V2 АаКДС ⁵ / АДС-М 1 мес	RV1 АаКДС 9–12 мес АДС-М	АаКДС/ АДС-М 2 ³ года (1 ⁴ год)	АаКДС/ АДС-М 2 ³ года (1 ⁴ год)
	1					
	2					
	3					

5. В случае необходимости создания защиты против коклюша при изменении эпид.ситуации, у ранее непривитых по решению врача допускается применение вакцины АаКДС для первичной вакцинации, хотя это не указано в прямых показаниях к применению. В данном случае вакцина АаКДС используется по схеме 2+1.

(Информационное письмо «О необходимости улучшения диагностики и совершенствования вакцинопрофилактики коклюша» от 30.01.2024 № 01-21/97)

снижения заболеваемости и смертности, предотвращения экономических потерь от коклюшной инфекции является сочетание:

- своевременного охвата вакцинацией детей первых двух лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарем профилактических прививок (приказ Минздрава России № 1122н от 06.12.2021);
- поэтапного внедрения ревакцинации против коклюша детей, подростков и взрослых каждые 10 лет с момента последней ревакцинации;
- догоняющей иммунизации для непривитых своевременно с использованием зарегистрированных вакцин с учетом инструкций и существующих рекомендаций.

Необходимость проведения ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка детей в 6–7 лет внесена в Стратегию развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 г. [13], резолюцию независимого экспертного совета Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики [14], методические рекомендации «Коклюш у детей» [15] и подтверждена позициями МЗ РФ, РПН, Союза педиатров, педиа-

трического респираторного общества, резолюциями мероприятий федерального и регионального уровней, статьями [16–20]. Главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздрава РФ рекомендованы подходы к догоняющей вакцинации непривитых и детей с нарушенными графиками против коклюша, дифтерии, столбняка [21], схемы вакцинации отражены в табл. 2.

ВАКЦИНАЦИЯ – ОДНО ИЗ ВЕЛИЧАЙШИХ ДОСТИЖЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ!

До введения массовой вакцинации инфекционные болезни являлись ведущей причиной смертности, особенно среди детей. В допрививочный период от инфекционных болезней умирали миллионы людей. Ни одной другой медицинской науке человечество не обязано спасением стольких жизней, как вакцинологии.

В настоящее время Региональный календарь профилактических прививок (РКПП) г. Москвы предусматривает вакцинацию против 17 инфекционных заболеваний, что существенно превышает количество вакциноуправляемых инфекций, включенных

в Национальный календарь (12 нозологий), и является серьезным достижением московского здравоохранения по защите жителей мегаполиса от вакциноконтролируемых инфекций. Развитие РКПП г. Москвы за последние годы демонстрирует высокую степень ответственности органов законодательной и исполнительной власти города в части пересмотра перечня инфекций и категорий граждан, подлежащих вакцинации в соответствии с актуальной эпидемиологической ситуацией. На современном этапе вакцинопрофилактику следует рассматривать как инвестицию в сохранение жизни, здоровья и благополучия населения, а также как инструмент демографической политики и биологической безопасности страны. Своевременная реализация запланированных мероприятий по совершенствованию РКПП г. Москвы крайне важна как инструмент противодействия актуальным инфекциям.

Так, после внесения в РКПП в 2019 г. вакцинации против МИ детей в возрасте 3–6 лет перед поступлением в ДДУ, а также благодаря Постановлению главного санитарного врача г. Москвы № 1 от 09.01.2018 по обеспечению иммунизацией детей от 1 года до 6 лет включительно с преимущественным акцентом на организованные группы детей с 3 до 6 лет, на 01.04.2024 охват вакцинацией от МИ детей в возрасте 3–6 лет составил 52%, а детей в возрасте от 1 года до 2 лет – 24% [22]. В дальнейшем в рамках Регионального календаря планируется вакцинация против менингококковой инфекции детей с 9-месячного возраста до 6 лет. После достижения охвата вакцинацией от МИ 70% детей в возрасте с 9 мес до 6 лет планируется приступить к вакцинации подростков 13–17 лет как группы риска носительства менингококка [22].

Рост заболеваемости коклюшем в подростковом и взрослом возрасте заставил многие страны включить в календари вторую ревакцинацию (RV2) против коклюша ацеллюлярной вакциной. RV2 в возрасте 6–7 лет включена в 14 региональных календарей профилактических прививок в РФ. Региональный календарь Москвы включает RV2 с 2019 г. [7]. Этот факт особенно значим, учитывая, что в последние годы отмечается не только рост заболеваемости, но и ее смещение на старшие возрастные группы детского населения [23]. Модель экономической оценки бустерной ревакцинации 100 тыс. детей в возрасте 14 лет в г. Москве комбинированной адсорбированной вакциной для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной) показала возможность снижения заболеваемости коклюшем на 53,7% и экономическую выгоду в 155,4 млн руб., которая рассчитывалась в метрике суммарной стоимости предотвращенных случаев болезни. Анализ также показал экономические выгоды, сопровождающие потенциальное снижение заболе-

ваемости [24]. Исходя из этого, переход к использованию вакцины АаКДС для третьей ревакцинации в рамках РКПП позволит не только защитить самих подростков от коклюша, но и опосредованно предотвратит инфицирование коклюшем детей до года [25].

Исходя из этого, в настоящее время назрела необходимость внесения изменений в Региональный календарь профилактических прививок г. Москвы в виде расширения возраста детей, подлежащих вакцинации от менингококковой инфекции, с 9 мес до 6 лет и включения в РКПП 3-й ревакцинации от коклюша детей в возрасте 14 лет комбинированной вакциной против столбняка и дифтерии (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом.

Персонализированный подход к оптимизации календаря, основывающийся на актуальной эпидемиологической ситуации в регионе, и дальнейшее расширение РКПП приведут к снижению заболеваемости, смертности и предотвратят экономические потери от коклюшной и менингококковой инфекций. ■

Литература

1. Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» [Электронный ресурс: <https://rg.ru/documents/2017/05/30/desyatiletie-dok.html>]
2. Указ Президента Российской Федерации от 17.05.2023 № 358 «Стратегии комплексной безопасности детей в Российской Федерации на период до 2030 года» [Электронный ресурс: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202305170008?ysclid=luxxn9e8bn580745971>]
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
4. Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня / А.А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. 2023. № 15 (4). С. 5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13.
5. Данные Управления Роспотребнадзора г. Москвы, 2024 [Электронный ресурс: Управление Роспотребнадзора по городу Москве (rospotrebnadzor.ru)]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 230 с.
7. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 4 марта 2022 г. № 207 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
8. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы

- W135 / М.В. Иванова [и др.] // Детские инфекции. 2016. № 15 (4). С. 57–60.
9. Мазанкова Л.Н., Тебеньков А.В., Россина А.Л. Менингококковая инфекция у детей – новые вызовы // Практика педиатра. 202. № 3. С. 25–29.
 10. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема / Ю.В. Лобзин [и др.] // Поликлиника. 2020. № 3. С. 43–46.
 11. Экономическая оценка вакцинации детей от менингококковой инфекции в городе Москве / С.В. Светличная, Л.Н. Мазанкова, Л.Д. Попович, Л.А. Елагина // Качественная клиническая практика. 2023. № 3. С. 4–14. DOI: 10.37489/2588-0519-2023-3-4-14.
 12. Данные Роспотребнадзора, 2024 [Электронный ресурс: rosпотребнадзор.ru/region/]
 13. Распоряжение Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года».
 14. Совершенствование национального календаря профилактических прививок. Резолюция Независимого Экспертного совета в сфере иммунопрофилактики // Педиатрическая фармакология. 2021. № 18 (1). С. 85–87. DOI: 10.15690/pf.v18i1.2228 (по состоянию на 22.03.2021).
 15. Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням. Методические рекомендации «Коклюш у детей». СПб., 2021. [Электронный ресурс: <http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2021/02/Pertussis-MR-IPOEAID.pdf> (по состоянию на 22.03.2021)].
 16. Протокол заседания профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Эпидемиология» № 11 от 27.09.2018.
 17. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ВНИМАНИЮ ПОТРЕБИТЕЛЯ: Вакцинация перед школой. 24.08.2019. [Электронный ресурс: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12498 (по состоянию на 22.03.2021)].
 18. Союз педиатров России. Идеальный календарь прививок 2020. [Электронный ресурс: <https://www.pediatr-russia.ru/news/idealnyy-kalendar-privivok/> (по состоянию на 22.05.2024)].
 19. Согласованное мнение экспертов VIII Образовательного международного Консенсуса по респираторной медицине в педиатрии по вопросам организации вакцинации против коклюша, 2019. [Электронный ресурс: http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/VIII_kok.pdf (по состоянию на 22.05.2024)].
 20. Резолюция I Национальной ассамблеи по вопросам иммуно- и вакцинопрофилактики «Защищенное поколение» // Вопросы современной педиатрии. 2019. № 18 (3). С. 221–224. [Электронный ресурс: <https://vsp.spr-journal.ru/journal/article/view/2143/876> (по состоянию на 22.05.2024)].
 21. Информационное письмо «О необходимости улучшения диагностики и совершенствования вакцинопрофилактики коклюша» от 30.01.2024 № 01-21\97.
 22. Данные Центра медицинской профилактики ДЗ Москвы, 2024 [Электронный ресурс: Центр медицинской профилактики департамента здравоохранения г. Москвы (cmrmos.ru)].
 23. Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. A Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis // PLoS One. 2016. Sep. 1. Vol. 11, No. 9. P. e0162128. DOI: 10.1371/journal.pone.016212.
 24. Светличная С.В., Елагина Л.А., Попович Л.Д. Оценка экономической эффективности вакцинации против коклюша на основе данных реальной клинической практики // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2023. № 3 (1). С. 9–19. DOI: 10.37489/2782-3784-myrd-27.
 25. Организация системы иммунопрофилактики инфекционных болезней в Свердловской области : учебное пособие / В.В. Романенко, А.А. Косова, С.С. Смирнова [и др.] ; [под общ. ред. В.В. Романенко] ; М-во здравоохранения РФ ; Урал. гос. мед. ун-т ; Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области ; ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. Екатеринбург : УГМУ, 2023. 172 с.

И.Н.Захарова¹, д-р мед. наук, профессор, Э.Р. Самитова², канд. мед. наук, Н.Г. Сугян^{1,3}, канд. мед. наук, В.И. Барыкин³, О.А.Тунгулова¹, Д.Р. Хальметова¹, Т.А. Алтыбаева¹, М.С. Терехов¹

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 6–12 ЛЕТ

Ключевые слова: ОРВИ, дети, Галавит® суппозитории, антибиотикорезистентность, иммуномодуляторы

Keywords: ARVI, children, Galavit® suppositories, antibiotic resistance, immunomodulator

Резюме. Цель. Оценить эффективность комплексной терапии, включающей ректальные суппозитории Галавит® при ОРВИ у детей в возрасте от 6 до 12 лет по сравнению со стандартной схемой терапии.

Материалы и методы. Проведено сравнительное наблюдательное исследование, включившее 83 ребенка 6–12 лет, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении с ОРВИ. Все включенные пациенты получали комплексную терапию основного заболевания. Пациентам основной группы дополнительно назначался препарат Галавит® по одному суппозиторию 50 мг ежедневно в течение 5 дней, затем по 1 суппозиторию 50 мг через день в течение 10 дней. При включении в исследование и на 15 день наблюдения у всех участников проводилось лабораторное обследование (ОАК, иммунологический анализ крови, исследование уровня витамина D). Длительность наблюдения составила 30 дней.

Результаты. В исследовании участвовало 83 ребенка (51 в основной группе, 32 – в контрольной). В основной группе выявлено статистически значимое укорочение срока купирования ОРВИ по сравнению с контрольной ($p = 0,033$). Инфекционно-воспалительные осложнения, а также другие осложнения не были зарегистрированы (0%) ни в одной из групп сравнения. На 15 день наблюдения в основной группе отмечено статистически значимое повышение доли клеток CD3+CD19+ ($p = 0,041$), соотношения CD3+CD4+/CD3+CD8+ ($p = 0,036$), концентрации IFN γ , ($p = 0,015$). Кроме того, произошло статистически значимое снижение концентрации и доли CD3-CD56+CD45+ ($p = 0,018$ и $p = 0,006$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. Препарат характеризовался хорошей переносимостью. Нежелательных явлений в процессе приема препарата Галавит® в течение 15 дней и 30 дней наблюдения не отмечалось.

Выводы. Данные клинической практики подтвердили эффективность ректальных суппозиторий Галавит® для лечения ОРВИ при применении в составе комплексной терапии в сравнении со стандартной схемой терапии у детей 6–12 лет.

Summary. Objective. To evaluate the effectiveness of complex therapy, including Galavit® rectal suppositories for acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 6 to 12 years compared with the standard therapy.

Methods. An observational study was conducted, which included the results of an examination of 83 children aged 6–12 years who were hospitalized with ARVI. All patients received complex therapy for the underlying disease. Galavit® was additionally prescribed to patients of the study group one 50 mg suppository daily for 5 days, then 1 suppository every other day for 10 days. Upon the study and on the 15th day of follow-up, all participants underwent a laboratory examination (CBC, immunological blood test, vitamin D level study). The duration of the observation was 30 days.

Results. 81 children participated in the study (51 – study group, 32 – control group). In the study group, a statistically significant shortening of the period of ARVI relief was revealed compared with the control group ($p = 0.033$). Infectious inflammatory and other complications were not reported (0%) in any of the groups. On day 15 of follow-up, a statistically significant increase in the proportion of CD3+CD19+ cells ($p = 0.041$), CD3+CD4+/CD3+CD8+ ratio ($p = 0.036$), IFN γ concentration ($p = 0.015$) was noted in the study group. In addition, there was a statistically significant decrease in the concentration and proportion of CD3-CD56+CD45+ ($p = 0.018$ and $p = 0.006$, respectively) compared with the control group. The Galavit® had good tolerability. There were no adverse events during the administration of Galavit® for 15 days and 30 days of follow-up.

Conclusions. Data of clinical practice have confirmed the effectiveness of Galavit® rectal suppositories for the treatment of ARVI as part of complex therapy in comparison with the standard therapy in children 6–12 years old.

Для цитирования: Перспективы повышения эффективности комплексной терапии ОРВИ у детей в возрасте 6–12 лет / И.Н. Захарова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 10–16.

For citation: Prospects for improving the effectiveness of complex therapy of acute respiratory viral infections in children aged 6-12 years / I.N. Zakharova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 10–16. (in Russ.)

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 г. Москвы»

³ ГБУЗ МО «Химкинская клиническая больница», г. Химки, Российская Федерация

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к наиболее частым инфекциям человека. Нестойкость постинфекционного иммунитета приводит к повторным случаям болезни в течение года [1, 2]. Многолетние наблюдения за уровнем заболеваемости ОРВИ демонстрируют более высокую распространенность инфекции среди детского населения по сравнению с взрослыми. Так, во время эпидсезона ОРВИ при уровне общей заболеваемости около 20 000 случаев на 100 тыс. населения заболеваемость среди детей составляла 50 000–80 000, значительно выше [3, 4].

Ежегодные эпидемические вспышки ОРВИ, сопровождающиеся высокой заболеваемостью среди детей, нередкими случаями их повторного заражения, определяют актуальность выбора терапии у детей. Основными задачами лечения ОРВИ являются предупреждение дальнейшего развития заболевания и профилактика осложнений, которые могут потребовать дополнительного назначения антибиотиков [5].

Это связано с тем, что вирусы, вызывающие ОРВИ, индуцируют иммуносупрессию как на местном, так и на системном уровне, что облегчает присоединение вторичной бактериальной инфекции [6]. По данным российских исследователей, на амбулаторном этапе 25–42% детей, заболевших ОРВИ, получали антибиотикотерапию, при этом в 5% случаев проводилась замена антибиотика [7, 8]. В условиях стационара частота назначения антибиотиков при ОРВИ у детей превышает 76% [7]. В связи с этим актуальным является поиск препаратов, способных уменьшить вероятность осложнений ОРВИ и профилактировать назначение антибиотиков.

Набор медикаментов, предлагаемый клиническими рекомендациями для детей, довольно ограничен. В них включены препараты со специфической активностью против вируса гриппа, препараты интерферона-альфа, препараты для симптоматической терапии. Однако следует помнить, что широкий эпидемиологический спектр возбудителей ОРВИ значительно ограничивает возможности применения противогриппозных препаратов. Антибактериальные препараты не показаны при неосложненном течении инфекции [9]. А в патогенетической терапии необходимо учитывать особенности препаратов.

Инфекционное заболевание любой этиологии может сопровождаться выбросом воспалительных цитокинов, гиперактивацией моноцитарно-макрофагальной системы, а также усилением окислительных процессов с последующим возникновением окислительного стресса. В связи с этим есть потребность в препаратах, сочетающих в себе multifunctionality и широкий спектр воздействия на инфекционно-воспалительный процесс.

В последние годы становится актуальным понятие «многоцелевая монотерапия», когда с помощью одного препарата добиваются нескольких фармакологических эффектов. В этом плане перспективным направлением терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта является использование препаратов, стимулирующих продукцию собственного (эндогенного) интерферона, регулирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет, обладающих противовоспалительным эффектом. К таким лекарственным средствам относится препарат **Галавит®**.

Галавит® – единственный иммуномодулятор, обладающий комплексным действием. Уникальная биполярная молекулярная структура препарата Галавит® лежит в основе его многоцелевого механизма действия: иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное, регенеративное [10].

Механизм иммуномодулирующего действия Галавита® связан со способностью избирательно регулировать (повышая или понижая в зависимости от исходных значений) функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.). Такое двойное действие препарата определяет возможность его применения на разных стадиях ОРВИ различной степени тяжести.

Усиливая фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток при ее исходном дефиците, препарат повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций. Кроме того, Галавит® стимулирует выработку эндогенных интерферонов (IFN-α, IFN-γ) клетками-продуцентами; нормализует антителообразование, повышает функциональную активность антител [11].

Противовоспалительное действие реализуется путем обратимого (6–8 ч) ингибирования продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) гиперактивированными моноцитами/макрофагами, снижая выраженность и длительность интоксикационно-воспалительного процесса [10]. Галавит® восстанавливает угнетенную фагоцитарную функцию макрофагов и нейтрофилов, которая играет ключевую роль в патогенезе воспалительной реакции [12]. При этом в отличие от НПВП Галавит® не обладает побочными эффектами, присущими данной группе препаратов.

Антиоксидантное действие реализуется за счет прямого инактивирования ряда радикальных соеди-

нений, блокирования выработки гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, регуляции активности антиоксидантных ферментных систем, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов. Препарат способствует повышению выработки моноцитами/макрофагами ростовых факторов в очаге воспаления и, таким образом, ускорению процессов регенерации [13].

Практические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (ПРИМА) (2021) одобряют применение иммуномодулирующих препаратов при ОРВИ для детей, в том числе посещающих детские образовательные учреждения, имеющих хронические очаги инфекции и имеющих сопутствующие соматические заболевания [14].

В настоящее время препарат **Галавит®** выпускается в лекарственных формах: подъязычные таблетки, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, ректальные суппозитории. Введение препарата в форме ректальных суппозитория – удобный и безболезненный способ доставки препарата, особенно у детей, которые могут отказываться от приема еды или лекарств на фоне лихорадочного периода. Время полной деформации суппозитория не превышает 15 минут после введения [15]. При ректальном введении лекарство быстро попадает в общий кровоток, что обеспечивает начало фармакологического действия в более ранние сроки.

Ранее проведенные исследования препарата Галавит® с участием детей показали благоприятный профиль безопасности в виде отсутствия проявлений побочного действия препарата при внутримышечном введении [16, 17].

Цель работы: оценить клинико-иммунологическую эффективность препарата Галавит® при ОРВИ у детей в возрасте от 6 до 12 лет по сравнению со стандартной схемой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2022–2023 гг. на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой ДЗМ проведено сравнительное наблюдательное исследование эффективности суппозитория Галавит® при ОРВИ у детей. В исследовании приняли участие 83 ребенка от 6 до 12 лет, соответствующие критериям включения. Основными критериями включения были: нахождение на стационарном и амбулаторном лечении с диагнозом ОРВИ (острый назофарингит (насморк) код МКБ J00, острый фарингит – J02,

острый ларингит и трахеит – J04, острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации – J06), обратившиеся за медицинской помощью не позднее 72 часов с момента заболевания. Пациенты не включались в исследование, если на момент скрининга или в предшествующие три месяца принимали другие лекарственные средства с иммуномодулирующим эффектом; имели на момент скрининга осложнения ОРВИ, отличающиеся от нозологий, указанных в критериях включения.

Препарат Галавит® назначали в соответствии с инструкцией по применению и индивидуальными особенностями пациента. В случае отказа родителей / законных представителей пациента от назначения препарата Галавит® им предлагалось участие в исследовании в контрольной группе. Родители / законные представители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Первичной конечной точкой выбрано количество пациентов, у которых развились осложнения ОРВИ (острый отит, острый синусит, пневмония, сепсис и иные, по мнению исследователя) с момента начала приема Галавит® в основной группе и с момента включения в исследование в контрольной группе. Вторичные конечные точки включали сроки клинического купирования ОРВИ, измеряемые в сутках с момента начала лечения; количество пациентов с нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями в группах исследования; иммунологические показатели пациентов основной и контрольной групп до начала лечения и на 15 сутки терапии.

Сформировано две группы: основная (51 ребенок) и контрольная (32 ребенка). Все пациенты получали терапию ОРВИ, назначенную лечащим врачом в соответствии с Клиническими рекомендациями и Стандартами. Пациентам основной группы дополнительно назначался Галавит® по одному суппозиторию 50 мг ежедневно в течение 5 дней, затем по 1 суппозиторию 50 мг через день в течение 10 дней.

При включении в исследование и на 15 день наблюдения у всех участников основной и контрольной групп проводилось лабораторное обследование, включавшее общий (клинический) анализ крови (ОАК) с оценкой лейкоцитарной формулы, иммунологический анализ крови, исследование уровня витамина D.

В рамках протокола данного исследования планировалось изучение популяции FAS (Full Analysis Set, популяция полного анализа), популяции PPAS (Per Protocol Analysis Set, популяция анализа по протоколу) и популяции SAS (Safety Analysis Set, популяция безопасности). При проведении анализа все три популяции оказались идентичными.

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования статистических расчетов IBM SPSS Statistics 26. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Описание количественных показателей представлено с использованием 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, медианы с межквартильным диапазоном, минимальным и максимальным значением. Оценка распределения по критерию Шапиро – Уилка подтвердила отсутствие нормального распределения данных. Поэтому статистический анализ количественных переменных производился с использованием критерия Манна – Уитни.

Специальных методов замещения пропущенных данных в процессе анализа не применялось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная ($n = 51$) и контрольная ($n = 32$) группы были сопоставимы по возрасту. Медиана возраста в обеих группах составила 8 лет (95% ДИ 7,61–8,98 и 95% ДИ 6,52–8,59 для основной и контрольной групп соответственно: $p = 0,465$). Доля мальчиков в основной и контрольной группах составила 49% и 40,6% соответственно.

Первичная конечная точка исследования не была рассчитана, т. к. осложнения ОРВИ не были зарегистрированы ни у одного из участников обеих групп.

Анализ сроков купирования клинических проявлений ОРВИ выявил статистически значимое сокращение длительности инфекции в основной группе (5,88 дней против 6,56 в контрольной) (табл. 1).

Таблица 1. Сроки купирования клинических проявлений ОРВИ в основной ($n = 51$) и контрольной группах ($n = 32$), дни

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	P
Среднее значение ($M \pm m$)	5,88 ± 0,93	6,56 ± 1,35	0,033

Показатели ОАК обеих групп не имели статистически значимых различий как на исходном уровне, так и через 15 дней наблюдения.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПО ОСНОВНЫМ СИМПТОМАМ

На исходном уровне у пациентов основной группы концентрация иммуноглобулинов (Ig) M была статистически значимо выше ($p = 0,04$), на 15 день наблюдения статистически значимое различие сохранилось ($p = 0,05$), что, вероятно, связано с иммуномодулирующим действием Галавита®. Концентрация IgA, IgG, IgE была сопоставимой между группами до и после лечения (табл. 2).

ГАЛАВИТ®

Аминодигидрофалазиндион натрия

Необходимый компонент патогенетической терапии воспалительных заболеваний любой этиологии^{4,5,6}



- Способствует повышению эффективности этиотропной терапии^{4,5,6} и сокращает сроки заболевания³
- Защищает от вирусов и бактерий,^{4,5,6} способствует более полному удалению возбудителя из организма³
- Снижает выраженность воспалительной реакции и интоксикации²
- Восстанавливает ткани в очаге воспаления¹
- Может использоваться для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа^{4,5,6}

При одновременном применении возможно снижение курсовых доз антибиотиков^{4,5,6}

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
Источники информации: 1. Попов Н.Н., Савво А.Н., Колиушко Е.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов Галавит и Рибомунил в лечении детей с частыми заболеваниями ЛОР-органов, сопровождающимися синдромом лимфоаденопатии // Экспериментальная и клиническая медицина. 2010, №4, с.107-112. 2. Сологуб Т.В., Осиповцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит // ПМЖ. – 2013, – №2. – с. 34; 3. <https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhw43l2r2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-I-ORV/Lutv.pdf>. 4. ИМП Галавит суппозитории ректальные 50мг. 5. ИМП Галавит таблетки подязычные 25 мг. 6. ИМП Галавит порошок для приготовления инъекция 50 мг.
РУ ЛСР-002796/10, ЛСР-008744/09, P N000088/02

ООО «Сэлвим» 123290, Россия, г. Москва, тупик Магистральный 1-й д. 5А, ком. 91
Телефон: 8 800 707 71 81, факс: +7 495 269 0343
E-mail: info@salvim.ru

СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**ЭКСПЕРТЫ
СЕМЕЙНОГО
ЗДОРОВЬЯ**

Сравнение показателей иммунограммы выявило, что на исходном уровне у пациентов основной группы была статистически значимо выше концентрация интерферона-гамма (IFN γ) ($p = 0,014$). На 15 день наблюдения в основной группе отмечено статистически значимое повышение доли клеток Т-лимфоцитов (CD3+CD19+) ($p = 0,041$), соотношения Т-хелперы / Т-цитотоксические клетки (CD3+CD4+/CD3+CD8+) ($p = 0,036$), концентрации IFN γ ($p = 0,015$). Кроме того, произошло статистически значимое снижение концентрации и доли клеток натуральных киллеров (NK-киллеров) (CD3-CD56+CD45+) ($p = 0,018$ и $p = 0,006$ соответственно) по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

В течение 15 дней приема Галавит® и последующего наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного наблюдательного исследования возможности применения ректальных суппозиториев Галавит® у детей показано, что препарат позволяет добиться благоприятных изменений в состоянии пациентов.

У детей, получавших Галавит®, показано статистически значимое сокращение сроков купирования клинических проявлений ОРВИ практически на сутки ($p = 0,033$).

Анализ показателей иммунограммы до и после лечения подтвердил иммуномодулирующее действие препарата Галавит®. Отмечена статистически значимо большая концентрация IgM, интерферона-гамма, доля Т-лимфоцитов, концентрация и доля клеток NK-киллеров, повышение иммунорегуляторного индекса. А также снижение концен-

трации нейтрофилов как показателя выраженности воспаления.

Изменения клеточного состава свидетельствуют о сохранении гиперактивации клеток натуральных киллеров после реконвалесценции ОРВИ у пациентов, не получавших Галавит®, и нормализации иммунного ответа при терапии препаратом.

Результаты исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата Галавит®. Не отмечено ни одного случая развития нежелательных явлений как в процессе приема препарата, так и в последующие 15 дней и 30 дней наблюдения.

ВЫВОДЫ

Полученные данные подтвердили эффективность ректальных суппозиториев Галавит® для лечения ОРВИ при применении в составе комплексной терапии в сравнении со стандартной схемой терапии у детей 6–12 лет. Механизм действия препарата, позволяющий добиваться нескольких фармакологических эффектов (иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного, регенеративного), и данные клинических исследований позволяют считать препарат Галавит® важным компонентом патогенетической терапии воспалительных заболеваний любой этиологии, в том числе у детей.

Применение препарата Галавит® в комплексной терапии и в реабилитации больных с инфекционной патологией респираторного тракта способствует повышению неспецифической резистентности, снижению частоты возникновения и тяжести инфекционных осложнений в остром периоде и в периоде реконвалесценции, сокращению длительности реабилитационного периода, приводя к выздоровлению и улучшению качества жизни пациентов, перенесших инфекционное заболевание. ■

Таблица 2. Концентрация иммуноглобулинов на исходном уровне и на 15 день наблюдения у пациентов основной ($n = 51$) и контрольной групп ($n = 32$)

Показатель / группа	Исходный уровень			15 день наблюдения		
	Me	IQR	p	Me	IQR	p
IgA, г/л						
Основная группа	1,25	0,84	0,69	1,31	0,88	0,16
Контрольная группа	1,24	1,15		1,01	1,33	
IgG, г/л						
Основная группа	10,71	3,04	0,78	10,83	2,18	0,52
Контрольная группа	10,44	3,66		10,02	4,21	
IgM, г/л						
Основная группа	1,29	0,68	0,04	1,26	0,40	0,05
Контрольная группа	0,90	0,75		0,86	0,59	
IgE, г/л						
Основная группа	43,30	95,98	0,43	50,68	275,52	0,69
Контрольная группа	61,12	246,21		65,99	330,01	

Таблица 3. Показатели иммунограммы на исходном уровне и на 15 день наблюдения у пациентов основной (n = 51) и контрольной групп (n = 32)

Показатель/ группа	Исходный уровень			15 день наблюдения		
	Me	IQR	p	Me	IQR	p
Т-лимфоциты CD3+CD19+, клеток/мл						
Основная группа	1,69	1,07	0,66	1,73	1,12	0,64
Контрольная группа	1,95	1,10		1,72	1,41	
Т-лимфоциты CD3+CD19+, %						
Основная группа	75,69	7,13	0,10	78,46	8,09	0,04
Контрольная группа	74,20	9,64		74,43	8,60	
Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, клеток/мл						
Основная группа	0,99	0,57	0,23	1,03	0,61	0,86
Контрольная группа	1,15	0,64		0,95	0,89	
Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, %						
Основная группа	44,42	9,33	0,79	47,01	13,30	0,05
Контрольная группа	44,98	9,60		42,08	6,83	
Т-цитотоксические клетки CD3+CD8+CD45+, клеток/мл						
Основная группа	0,51	0,39	0,75	0,54	0,33	0,13
Контрольная группа	0,63	0,53		0,62	0,39	
Т-цитотоксические клетки CD3+CD8+CD45+, %						
Основная группа	23,48	5,37	0,77	23,93	6,12	0,06
Контрольная группа	23,98	9,76		27,83	7,98	
Т-цитотоксические клетки CD4+CD8+CD45+, %						
Основная группа	0,24	0,31	0,11	0,12	0,30	0,39
Контрольная группа	0,13	0,30		0,22	0,24	
TNK-лимфоциты с фенотипом CD3+CD56+CD45+, клеток/мл						
Основная группа	0,05	0,06	0,19	0,06	0,06	0,81
Контрольная группа	0,04	0,05		0,07	0,07	
TNK-лимфоциты с фенотипом CD3+CD56+CD45+, %						
Основная группа	2,08	1,54	0,17	2,49	2,56	0,69
Контрольная группа	1,80	1,75		2,73	1,77	
Соотношение Т-хелперы / Т-цитотоксические клетки CD3+CD4+/CD3+CD8+						
Основная группа	1,78	1,01	0,30	1,93	0,81	0,04
Контрольная группа	1,78	0,69		1,55	0,71	
NK-киллеры CD3-CD56+CD45+, клеток/мл						
Основная группа	0,19	0,15	0,30	0,17	0,16	0,018
Контрольная группа	0,22	0,20		0,28	0,22	
NK-киллеры CD3-CD56+CD45+, %						
Основная группа	7,65	5,83	0,60	7,10	4,55	0,006
Контрольная группа	7,75	8,04		10,38	6,71	
Интестинальные интраэпителиальные лимфоциты CD3-CD8+CD45+, клеток/мл						
Основная группа	0,06	0,07	0,56	0,05	0,03	0,47
Контрольная группа	0,05	0,04		0,06	0,09	
Интестинальные интраэпителиальные лимфоциты CD3-CD8+CD45+, %						
Основная группа	2,12	5,83	0,33	1,92	1,72	0,30
Контрольная группа	2,50	1,31		2,32	1,95	
В-лимфоциты CD19+CD3-, клеток/мл						
Основная группа	0,30	0,30	0,30	0,30	0,26	0,87
Контрольная группа	0,34	0,34		0,30	0,27	
В-лимфоциты CD19+CD3-, %						
Основная группа	13,14	6,09	0,38	12,62	6,51	0,95
Контрольная группа	14,04	5,95		12,79	7,11	
IFNγ, г/л						
Основная группа	12,00	4,00	0,014	12,00	4,00	0,015
Контрольная группа	8,00	4,00		12,00	4,00	

Литература

1. Пожарская В.В. Некоторые факторы, оказывающие влияние на заболеваемость ОРВИ детей (10–18 лет), проживающих на территории Мурманской области // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. 2024. Т. 4, № 1. С. 170–178.
2. Профилактика гриппа и острой вирусной инфекции у детей с рекуррентной респираторной патологией / А.М. Закирова [и др.] // Медицинский совет. 2024. № 18 (1). С. 41–48. DOI: 10.21518/ms2023-492.
3. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы / Е.И. Бурцева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 16–25. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26.
4. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 / Т.А. Семеновко [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 4–15. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
5. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей. 2023 [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2 (accessed: 27.08.2024).
6. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: Оверлей, 2009. 144 с.
7. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Анализ влияния различных схем терапии на течение вирусных инфекций респираторного тракта у детей // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2023. Т. 7, № 11. С. 713–717. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-1.
8. Алимова Х.П., Алибекова М.Б., Рахимова С.Р. Применение антибиотиков у детей // Вестник экстренной медицины. 2020. Т. 13, № 4. С. 100–107.
9. Современные подходы к ведению детей с острой респираторной вирусной инфекцией / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2023. Т. 20, № 2. С. 162–174. DOI: 10.15690/pf.v20i2.2539.
10. Влияние иммуномодулятора Галавит® на течение хронического рецидивирующего тонзиллита / В. Свистушкин, Г. Никифорова, М. Леонова, И. Покозий // Врач. 2016. № 8. С. 20–25.
11. Immune-Modulating Drug MP1032 with SARS-CoV-2 Antiviral Activity In Vitro: A potential Multi-Target Approach for Prevention and Early Intervention Treatment of COVID-19 / S. Schumann [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21. P. 8803. DOI: 10.3390/ijms21228803.
12. Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора Галавита: метаанализ исследований // Хирургия. Consilium Medicum. 2012. № 2. P. 25–31.
13. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит // Русский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 144–146.
14. Обновленный согласительный документ ПРИМА в помощь практическому врачу / В.А. Ревякина [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 109–112.
15. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Electronic resource]. 2023. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoj-federatsii-xv-izdaniya> (accessed: 01.09.2024).
16. Бурков И.В., Царегородцев А.Д., Коренькова С.И. Эффективность препарата Галавит при внутримышечном введении у детей старше 6 лет с гнойными хирургическими заболеваниями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 53, № 4. С. 78–83.
17. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Эффективность препарата Галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 53, № 6. С. 100–101.

Н.К. Шумейко¹, канд. мед. наук, О.В. Зайцева^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
Э.Э. Локшина^{1,2}, канд. мед. наук, профессор, Н.Б. Серебровская¹, Т.И. Рычкова¹, канд. мед. наук

ЗАТЯЖНОЙ КАШЕЛЬ У ДЕТЕЙ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У РЕБЕНКА

Ключевые слова: дети, затяжной кашель, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Keywords: children, prolonged cough, gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease

Резюме. Кашель является одним из ведущих симптомов острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Кашель – это сложный механизм, в работе которого принимает участие множество систем организма. Кашель относится к мультидисциплинарным проблемам, поскольку затрагивает различные воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Кашель может быть симптомом различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Дети с затяжным кашлем, который длится 3–8 недель, как правило, нуждаются в углубленном комплексном обследовании, включая тщательный сбор анамнеза, применение лабораторных, инструментальных методов и консультации врачей-специалистов. Одной из причин хронического кашля может быть гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). К особенностям кашля, обусловленного ГЭР, относят его связь с приемом пищи, переменной положения тела, приступами кашля во время сна. Цель настоящей работы – проанализировать современные представления о рефлюкс-ассоциированном кашле, включая частоту встречаемости, механизмы возникновения, особенности современной диагностики и лечения хронического кашля, ассоциированного ГЭР и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), на клиническом примере продемонстрировать сложности ведения таких пациентов.

Summary. Cough is one of the leading symptoms of acute and chronic bronchopulmonary diseases. Cough is a complex mechanism that involves many body systems. Cough belongs to multidisciplinary problems, as it affects various inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. Cough can be a symptom of various diseases of both infectious and non-infectious etiology. Children with a prolonged cough that lasts 3–8 weeks, as a rule, need an in-depth comprehensive examination, including a thorough history collection, the use of laboratory, instrumental methods and consultations with specialist doctors. One of the causes of chronic cough may be gastroesophageal reflux (GER). The features of coughing caused by GER include its connection with eating, changing body position, coughing attacks during sleep. The purpose of this work is to analyze modern ideas about reflux-associated cough, including the frequency of occurrence, mechanisms of occurrence, features of modern diagnosis and treatment of chronic cough associated with GER and gastroesophageal reflux disease (GERD), to demonstrate the difficulties of managing such patients by a clinical example.

Для цитирования: Затяжной кашель у детей как проявление гастроэзофагеального рефлюкса: клинический случай осложненного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у ребенка / Н.К. Шумейко [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 17–22.

For citation: Prolonged cough in children as a manifestation of gastroesophageal reflux: a clinical case of a complicated course of child's gastroesophageal reflux disease / N.K. Shumeyko [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 17–22. (in Russ.)

Кашель у детей является одним из наиболее частых симптомов в ежедневной практике педиатра, врача общей практики и других специалистов (гастроэнтеролога, оториноларинголога, аллерголога, пульмонолога), может существенно влиять на само-

чувствие пациента, изменяя при этом качество жизни как самого ребенка, так и ближайшего окружения, особенно при затяжном характере [1].

Кашель является жизненно важным защитным рефлексом, предотвращающим аспирацию и

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

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

улучшающим проходимость дыхательных путей. Кашель – один из ведущих симптомов болезней органов дыхания, но может встречаться и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и некоторых других.

В качестве критерия длительности хронического кашля в настоящее время определяют 8 недель для взрослых и 4 недели для детей, хотя встречаются и такие определения, как «продолжительный острый кашель» или «подострый» в случае его длительности от 3 до 8 недель [2].

Независимо от длительности, хронический кашель у детей отличается от хронического кашля у взрослых вследствие морфологических различий дыхательных путей, большей чувствительности к повреждающим факторам, сниженного контроля кашлевого рефлекса, а также отличий в созревании нервной и иммунной систем.

Кашель – сложный патофизиологический процесс, который чаще всего развивается в ответ на воспаление. Хронический кашель у детей может быть связан с инфекциями и врожденными аномалиями, в том числе с трахеомалацией, затяжным бактериальным бронхитом, бронхоэктазами, бронхиальной астмой и постинфекционным кашлем [3].

Кашель тесно связан с работой блуждающего нерва, возникает при раздражении кашлевых рецепторов, импульсы от которых по чувствительным волокнам попадают в ЦНС. Кашлевые рецепторы расположены преимущественно в гортани и дыхательных путях, но также их можно обнаружить в альвеолярных перегородках и паренхиме легкого, в пищеводе, глотке и даже в ухе. Также кашель может быть связан с раздражением внелегочных рецепторов. Раздражители (например, желудочный сок) воздействуют на рецепторы и ионные каналы, расположенные у афферентных окончаний блуждающего нерва в слизистой оболочке респираторного тракта. Чувствительные волокна блуждающего нерва, регулирующие кашель, реагируют на различные химические и механические воздействия. У большинства больных с хроническим кашлем имеются признаки гиперчувствительности кашлевого рефлекса, и кашель у них возникает при воздействии небольшого количества температурных, химических или механических стимулов [4].

Хронический кашель у детей может быть внепищеводным проявлением **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни** (ГЭРБ). ГЭРБ считается наиболее распространенным заболеванием пищевода, по некоторым данным, встречается у половины взрослого населения планеты, что дает основание назвать XXI век веком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [5].

По данным популяционных исследований, распространенность ГЭРБ в общей популяции насе-

ления составляет 13,3–20%, в Азии достигает 10%, в странах Западной Европы и Северной Америки – 27%. Частота встречаемости ГЭРБ в России варьирует от 11,3 до 23,6% [6, 7]. Частота ГЭРБ у детей колеблется от 2–4% до 8–49% [8, 9]. Кроме того, отмечается тенденция к выявлению этого заболевания у детей раннего возраста [10].

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – заброс содержимого желудка в пищевод – распространенное состояние, встречающееся у миллионов людей. Для возникновения ГЭР должны иметься значительные дефекты антирефлюксного барьера, главную роль в формировании которого играют ножки диафрагмы и диафрагмально-пищеводная связка. Основной причиной рефлюкса считают преходящую релаксацию нижнего пищеводного сфинктера. Причинами ГЭР могут служить органические изменения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, такие как аномалии развития, заболевания воспалительного генеза, эрозивные и язвенные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также функциональные расстройства органов пищеварения, которые обусловлены нарушениями регуляции моторики [11]. Кроме того, выделяют предрасполагающие к развитию ГЭР факторы. L. Guadagnoli, A. Geeraerts и соавт. опубликовали результаты обследования пациентов, свидетельствующие о вкладе психологических симптомов в развитие ГЭРБ, причем вклад тревоги и депрессии был наиболее значимым. Психологические симптомы были ассоциированы с числом рефлюксов, изжогой и нарушениями сна [12].

О ГЭРБ говорят, когда рефлюкс сопровождается симптомами и/или приводит к осложнениям. ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого. Это приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений катарально-го или эрозивно-язвенного эзофагита. ГЭРБ – заболевание, протекающее с вариабельной клинической симптоматикой. Выделяют пищеводные и внепищеводные симптомы. К пищеводным (типичным) симптомам относятся изжога, отрыжка, срыгивание, регургитация, боль в эпигастральной области, дисфагия, одинофагия.

В последнее время внимание обращено на внепищеводные (атипичные) проявления ГЭРБ (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов

и другие), так как подобная клиническая картина симулирует различные заболевания [6, 13].

В детском возрасте наиболее часто встречаются внепищеводные симптомы со стороны бронхолегочной системы и ЛОР-органов.

Наиболее распространенным внепищеводным симптомом ГЭРБ является хронический кашель, часто возникающий при отсутствии жалоб на изжогу. Согласно исследованиям, от 43 до 75% всех внепищеводных проявлений ГЭРБ составляют именно поражения респираторного тракта в виде хронического кашля и синдрома бронхиальной обструкции. Одним из механизмов возникновения подобной симптоматики является прямой контакт слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей с желудочным или желудочно-кишечным содержимым, вследствие заброса его выше верхнего пищеводного сфинктера, то есть возникновением экстраэзофагеального рефлюкса [14].

Эксперты американской гастроэнтерологической ассоциации W.J. Chen, M.F. Vela и соавт. в 2023 г. опубликовали клинические рекомендации по ведению пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ, в которых рекомендуют гастроэнтерологам уточнять, не являются ли ларингит, хронический кашель, бронхиальная астма и эрозии зубов внепищеводными проявлениями ГЭРБ [15]. J.A. Kaufman показал взаимосвязь между рефлюксом и стенозом гортани. По его данным, у 72% детей со стенозом гортани в течение суток наблюдался аномальный уровень pH, при этом частота ГЭР у детей с подгортанным стенозом встречалась в три раза чаще, чем у здоровых. ГЭР провоцирует возникновение эпизодов апноэ путем стимуляции гортанных, глоточных и пищеводных хеморецепторов кислотным содержимым желудка, вызывая ларингоспазм [16].

Наиболее распространенным внепищеводным симптомом ГЭРБ является хронический кашель, часто возникающий в отсутствие жалоб на изжогу. Описаны случаи, когда хронический кашель мог быть единственным проявлением ГЭРБ. В литературе имеются сведения, что в 6–20% случаев причиной необъяснимого хронического кашля является латентное течение ГЭРБ. Точный механизм возникновения этого феномена по-прежнему является предметом обсуждения. Следует помнить, что даже слабокислые рефлюксы могут значительно усиливать кашель у пациентов с ГЭРБ. В связи с этим наличие у больного хронического необъяснимого кашля требует пристального внимания клинициста и использования новых возможностей диагностики [17].

Мультидисциплинарный подход к внепищеводным проявлениям ГЭРБ играет важную роль в диагностике заболевания. В настоящее время нет еди-

ного диагностического алгоритма внепищеводных симптомов ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных и результатов инструментального обследования и основывается на общей оценке симптомов, ответе на терапию ГЭРБ, результатах эндоскопического исследования и исследования по оценке патологических рефлюксов.

У пациентов с потенциальными внепищеводными проявлениями ГЭРБ, но без типичных симптомов ГЭРБ, необходимо решить вопрос о необходимости проведения дополнительных обследований, направленных на выявление рефлюксов до начала терапии. У взрослых пациентов при наличии типичных симптомов ГЭРБ рекомендован однократный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) с последующим при необходимости переходом на двукратный прием. План обследования у пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ начинается с проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и pH-метрии или pH-импедансометрии. Выявленные изменения при проведении таких инструментальных исследований, как бронхоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ларингоскопия, могут быть объяснены внепищеводными симптомами ГЭРБ [6].

Впервые связь между заболеваниями верхних дыхательных путей и желудочно-пищеводным рефлюксом была установлена в 1968 г., когда у пациентов, страдающих ГЭРБ, были выявлены ларингеальные контактные язвы и гранулемы [18]. Концепция о том, что ГЭРБ может вызывать ларингофарингеальные расстройства, активно развивается последние 30 лет. Механизм патогенетического взаимодействия гастроэзофагеального рефлюкса и симптомов со стороны респираторного тракта сложен и многогранен. Наличие взаимосвязи в развитии патологии пищевода и бронхиального дерева берет свое начало в общем происхождении этих анатомических структур из первичной пищеварительной трубки и единой иннервации ветвями блуждающего нерва. Для характеристики симптомов, возникающих выше пищевода, на уровне глотки и гортани рядом авторов предложен термин «ларингофарингеальная рефлюксная болезнь» (laryngopharyngeal reflux disease – LPRD) [19].

Многие признаки и симптомы, связанные с хроническим кашлем, объясняются рефлюксом и аспирацией. По данным клинических исследований, от 30 до 60% всех пациентов с диагнозами «бронхиальная астма» или «хронический бронхит» на самом деле страдают ГЭРБ. Причем во многих случаях это так называемый немой рефлюкс, с отсутствием типичных симптомов ГЭРБ и выявляемый только при суточной pH-метрии или pH-импедансометрии. ГЭРБ также рассматривают в качестве возможной причины ла-

рингита: высказано предположение о том, что этиопатогенетический механизм, лежащий в его основе, связан с контактом кислого рефлюктата со слизистой оболочкой гортани [20]. Наиболее частыми симптомами хронического ларингита являются надсадный кашель, охриплость голоса, боль в горле, избыточное образование слизи и постназальный затек. Однако не всегда при имеющейся симптоматике удается ларингоскопически обнаружить изменения, а рН-мониторинг и эндоскопическое исследование свидетельствуют о наличии ГЭРБ. По этой причине пациенты, страдающие хроническим ларингитом, у которых отсутствуют аномалии при ларингоскопическом исследовании, должны быть направлены на мониторинг рН и ЭГДС для выявления признаков рефлюкса [21]. Выделяют два механизма рефлюкс-ассоциированного кашля. Первый механизм заключается в стимуляции эзофаготрахеобронхиального рефлекса при воздействии желудочного содержимого на рецепторы парасимпатической нервной системы в дистальной трети пищевода. Второй связан с активацией кашлевого рефлекса с рецепторов гортани и трахеобронхиального дерева при микро- или макроаспирации содержимого пищевода [22].

Существенный вклад в понимание механизмов кашля, вызванного ГЭРБ, внесли измерение рН в проксимальном и дистальном отделах пищевода, изучение влияния инфузии кислоты в пищевод и оценка факторов, подавляющих кашель. Механизм возникновения хронического кашля при ГЭРБ заключается в раздражении рецепторов ларингеальных и трахеобронхиальных путей, пищевода, импульсы от которых по афферентным путям (вагусным, глоссофарингеальным, френикусным) достигают центральной нервной системы и распространяются на кашлевой, дыхательный центр. По эфферентным путям (диафрагмального, спинномозговых нервов и нервов бронхиального дерева) возбуждение достигает скелетной и дыхательной мускулатуры, диафрагмы, бронхов, глотки, железистого аппарата дыхательной системы [6, 20]. Преимущественно ночью, когда снижается тонус глоточно-пищеводного сфинктера, происходит соприкосновение рефлюктата с верхней третью пищевода, что обуславливает симптомы патологического процесса в глотке и гортани (постоянный сухой кашель; осиплость голоса по утрам, сочетающаяся с навязчивой потребностью «прочистить глотку» – дисфония). При непосредственном длительном контакте забрасываемого содержимого возможно повреждение слизистой оболочки дыхательных путей, ведущее к развитию бронхоспазма и увеличению выработки бронхиального секрета. При транзитном контакте аспирируемого содержимого возможна стимуляция кашлевого рефлекса [23]. Как

полагает ряд исследователей, длительный контакт с соляной кислотой, пепсином и, возможно, дуоденальным содержимым с $\text{pH} > 7$ (в случае ретроградного заброса из двенадцатиперстной кишки в желудок) приводит к поражению слизистой оболочки, а впоследствии – к развитию язв, гранулем и полипов голосовых складок [24].

Диагностика и лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ должны проводиться совместными усилиями смежных специалистов: гастроэнтеролога, пульмонолога, оториноларинголога. У пациентов с респираторными симптомами важно уделять особое внимание сбору жалоб и клиническим проявлениям ГЭРБ, не опираясь только на общепринятые инструментальные методы диагностики заболеваний дыхательной и пищеварительной систем. В качестве лечения респираторных проявлений ГЭРБ рекомендуются диетические, постуральные и медикаментозные методы (прокинетики, антациды, антисекреторные препараты). Сложность ведения таких пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ демонстрирует приведенное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 3 лет 7 мес поступил в стационар с направляющим диагнозом «бронхиальная астма, атопическая, легкое персистирующее течение, частично контролируемая, межприступный период». Из анамнеза известно, что у ребенка в течение года частые обструктивные бронхиты на фоне ОРЗ, до двух раз в месяц, проводимая ингаляционная терапия (ипратропия бромид + фенотерол, будесонид) – без выраженного эффекта. Неоднократно назначались антибиотики. Амбулаторно было проведено обследование. В клиническом и биохимическом анализе крови патологии не выявлено. Анализ крови на пневмоцистную инфекцию, IgM и IgG – отрицательно. Аллергообследование – сенсibilизация к аллергенам не выявлена. Ребенок направлен в стационар для верификации диагноза.

При поступлении. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Питание удовлетворительное. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожа, слизистые чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Слизистая задней стенки глотки без изменений. Миндалины не увеличены, налета нет. ЧДД 24 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 112 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание не нарушено. Моча светлая.

Проведено обследование. Общий клинический анализ крови (общий анализ + СОЭ + лейкоцитарная формула + тромбоциты) – норма. Биохимиче-

ский анализ крови без патологических изменений. Общий клинический анализ мочи – без патологии.

Осмотр ЛОР-врача. Аденоиды 2 степени. Учитывая данные анамнеза и осмотра, рекомендовано проведение фиброларингоскопии.

Фиброларингоскопия. Слизистая оболочка носа розовая. В полости носа слизь. Носовые ходы широкие, свободные. В носоглотке аденоиды 2 степени. Отмечается гиперемия и отечность межчерпаловидной области. Голосовые и вестибулярные складки не изменены, при фонации смыкаются по всей длине. Просвет гортани широкий. Видимый подскладочный отдел не изменен. Заключение: Косвенные признаки гастроэзофагеального рефлюкса.

Рентгеноскопия глотки и пищевода с контрастированием. Глотание не нарушено, контрастированный пищевод имеет четкие, ровные контуры, свободно проходим для контраста. Желудок расположен в типичном месте, контуры его четкие, ровные. При проведении водно-сифонной пробы определяется заброс рентгеноконтрастного вещества из желудка до верхней трети пищевода. Эвакуация из желудка своевременная.

Заключение. Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальный рефлюкс III степени.

ЭГДС. Просвет пищевода на всем протяжении не изменен. Слизистая пищевода в нижней трети отечна, гиперемирована. Кардия расположена и сформирована правильно, смыкается не постоянно. В желудке умеренное количество слизи. Слизистая желудка во всех отделах бледно-розовая. При осмотре в инверсии – кардия не полностью охватывает аппарат. Складки удовлетворительно расправляются воздухом. Привратник сомкнут, свободно проходим. Просвет начальных отделов двенадцатиперстной кишки не изменен. Слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки и слизистая постбульбарных отделов бледно-розовая.

Заключение: Эндоскопические признаки поверхностного эзофагита.

На основании данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторного и инструментального обследования ребенку поставлен диагноз «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Рефлюкс-эзофагит I-A степени. Среднетяжелая форма. Внепищеводные бронхолегочные проявления.

Лечение. Ребенку назначена диета с исключением цитрусовых, газированных напитков, сока, шоколада, какао, чая.

Постуральная терапия (сон с приподнятым головным концом кровати). Не есть перед сном, не лежать после еды.

Ингибиторы протонной помпы (эзомепразол по 10 мг x 1 раз в сутки). Корректоры моторики (тримебутин по 25 мг x 3 раза в день).

На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика течения заболевания. Состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет, кашель не беспокоит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭРБ чаще проявляется типичными (пищеводными) симптомами, но в данном случае у ребенка преобладали внепищеводные симптомы, которые проявлялись эпизодами бронхообструкции. Распространенность внепищеводной формы заболевания недооценивается в силу отсутствия типичных симптомов и выявляемых при эндоскопии повреждений слизистой оболочки пищевода. Для установления диагноза необходимы дополнительные методы, позволяющие регистрировать ГЭР. Кашель, а также постоянное покашливание из-за першения в горле и симптомы бронхообструкции считаются наиболее часто встречающимися проявлениями ГЭРБ со стороны органов дыхания. Знания патогенетических механизмов развития ГЭРБ, связи гастроэзофагеального рефлюкса с внепищеводными осложнениями и проявлениями заболевания могут способствовать своевременной диагностике заболеваний гастроэзофагеальной зоны, повышению эффективности лечения и предупреждению развития грозных осложнений. У пациентов с респираторными симптомами важно уделять особое внимание сбору жалоб и клиническим проявлениям ГЭРБ, не опираясь только на общепринятые инструментальные методы диагностики заболеваний дыхательной и пищеварительной систем. Таким образом, ведение пациентов с ГЭРБ и респираторными симптомами представляет собой сложную задачу, требующую комплексного, междисциплинарного подхода. ■

Литература

1. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 1. С. 97–104. DOI: 10.21518/2079-701x-2022-16-1-97-104.
2. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии // Медицинский совет. 2019. № 17. С. 58–75. DOI: 10.21518/2079-701X2019-17-58-75.
3. Руководство по кашлю Британского торакального общества. Рекомендации по оценке и лечению кашля у детей / M.D. Shields [et al.]. 2018-10-08 11:21. Доступ: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437069?ysclid=lqqe20beje497079094> (дата обращения: 29.06.2024).
4. CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough As a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report / R.S. Irwin [et al.] // Chest. 2018. Vol. 153, No. 1. P. 196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.

5. Респираторные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд пульмонолога и гастроэнтеролога / В.Н. Абросимов [и др.] // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2019. № 1. С. 13–16. DOI: 10.26442/26583739.2019.1.190310.
6. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 4. С. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
7. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Жилина [и др.] // Современное состояние проблемы. Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 3. С. 5–9. DOI: 10.20333/2500136-2019-3-5-9.
8. Клинические рекомендации. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. 2016. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php> (дата обращения: 29.06.2024).
9. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и кашля у детей / А.В. Бурлуцкая [и др.] // Инновационная медицина Кубани. 2022. № 3. С. 71–78. DOI: 10.35401/2541-9897-2022-25-3-71-78.
10. Овсянников Е.С., Семенкова Г.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля // Consilium Medicum. 2004. Т. 6, № 10. С. 728–730.
11. Еремина Е.Ю., Зверева С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и кардиалгии // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4. № 40, С. 21–27.
12. Psychological Processes, Not Physiological Parameters, Are Most Important Contributors to Symptom Severity in Patients With Refractory Heartburn / L. Guadagnoli [et al.] // Regurgitation Symptoms. Gastroenterology. 2023. Vol. 165, No. 4. P. 848–860. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.019.
13. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 6. С. 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34.
14. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т.Г. Завикторина [и др.] // Лечащий врач. 2008. № 7. С. 88–90.
15. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review / J.W. Chen [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023. Vol. 21, No. 6. P. 1414–1421.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.040.
16. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury // Laryngoscope. 1991. Vol. 101. P. 1–78. DOI: 10.1002/lary.1991.101.s53.1.
17. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Н. Абросимов [и др.] // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 8. С. 131–136. DOI: 10.26442/terarkh2018908131-136.
15. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // American Journal of Gastroenterology. 2006. Vol. 101, No. 8. P. 1900–1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
16. Семенкова Г., Провоторов В., Овсянников Е. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии // Пульмонология. 2006. № 6. С. 56–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-6-56-61.
17. Федорова С.О., Козлова Н.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с заболеваниями респираторного тракта // Actabiomedicascientific. 2018. Т. 3, № 3. С. 103–107. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.16.
18. Hogan W. Spectrum of Supraesophageal Complications of Gastroesophageal Reflux Disease // American Journal of Medicine. 1997. Vol. 103, No. 5. P. 77–83. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00329-x 19.
19. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view / P. Solidoro [et al.] // Minerva Medica. 2017. Vol. 108, No. 4. P. 350–356. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05181-3.
20. Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани / Т.Г. Завикторина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 3. С. 34–40.
21. Nissen fundoplication vs proton pump inhibitors for laryngopharyngeal reflux based on pH-monitoring and symptom-scale / C. Zhang [et al.] // World Journal of Gastroenterology. 2017. Vol. 23, No. 19. P. 3546. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3546.
22. Закиров И.И., Сафина А.И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, № 2. С. 46–52.
23. Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы / Э.Р. Валитова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19, № 35. P. 30–40. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-35-30-40.
24. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Орлов А.В. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 3. С. 123–135.

Е.А. Николаева, д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии

им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАРНИТИНА – ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дети, недостаточность карнитина, задержка развития, дисплазия соединительной ткани, нарушения обмена органических и жирных кислот, митохондриальные болезни, Элькар®

Keywords: children, developmental delay, connective tissue dysplasia, organic and fatty acid metabolic disorders, mitochondrial diseases, Elkar®

Резюме. Карнитин – биологически активное соединение с широким участием в метаболизме клетки. Несомненно его роль в процессе бета-окисления жирных кислот, в выведении ненужных продуктов промежуточного обмена и ксенобиотиков, поддержании баланса пула коэнзима А в митохондриях, сохранении мембранного потенциала этих органелл, стимуляции их биогенеза и др. Высокая значимость биологических эффектов карнитина для организма обуславливает распространенность его применения в педиатрической практике: для выхаживания новорожденных, у детей с дисплазиями соединительной ткани, с постковидным синдромом. Карнитин служит незаменимым лекарственным средством для детей с наследственными метаболическими заболеваниями, обеспечивая купирование первичного дефицита карнитина с устранением тяжелого поражения миокарда и коррекцию вторичной недостаточности, являющейся основным патогенетическим звеном патологии обмена органических кислот, жирных кислот и митохондриальных заболеваний. Определение показателей карнитина в крови пациентов имеет большое значение как для установления диагноза, так и для обоснования назначения целенаправленной медикаментозной коррекции выявленных расстройств.

Summary. Carnitine is a biological active substance with a wide participation in cell metabolism. Its role is undeniable in the process of beta oxidation of fatty acids, in the elimination of unnecessary intermediate metabolism products and xenobiotics, maintaining the balance of the coenzyme A pool in mitochondria, preserving the membrane potential of these organelles, stimulating their biogenesis, etc. The high importance of the biological effects of carnitine for the body determines the prevalence of its use in pediatric practice: for the care of newborns, in children with connective tissue dysplasia, with postcovid syndrome. Carnitine serves as an indispensable drug for children with hereditary metabolic diseases, providing relief of primary carnitine deficiency with the elimination of severe myocardial damage and correction of secondary insufficiency, which is the main pathogenetic link in the pathology of the metabolism of organic acids, fatty acids and mitochondrial diseases. The determination of carnitine levels in the blood of patients is of great importance both for establishing a diagnosis and for justifying the appointment of targeted drug correction of identified disorders.

Для цитирования: Николаева Е.А. Недостаточность карнитина – звено патогенеза метаболических заболеваний у детей // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 23–29.

For citation: Nikolaeva E.A. Carnitine deficiency – a link in the pathogenesis of metabolic diseases in children // Pediatrician's practice. 2024;(4): 23–29. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Карнитин как биологически активное вещество известен уже более 100 лет. В 1905 г. он был выделен из экстракта мышечной ткани русскими исследователями Р.З. Кримбергом и В.С. Гулевичем. В середине XX в. впервые была выявлена роль карнитина в процессах митохондриального бета-окисления жирных кислот. Дальнейшими работами были установлены многочисленные функции этого вещества и его значение для организма человека. Полученные данные

привели к обоснованию использования карнитина при различных видах патологии детей и взрослых, особенно при дефектах метаболизма. Исследованиями последних лет уточняются функции карнитина и его влияние на процессы обмена веществ.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАРНИТИНА

Карнитин (3-гидрокси-4-N-триметиламинобутират) представляет собой низкомолекулярное соединение, производное аминокислоты. В природе он

представлен двумя изоформами (D и L), однако биологические эффекты в организме человека связаны только с L-стереоизомером. Левокарнитин нередко называют витамином, так как потребность в этом веществе не менее чем на 75% обеспечивается продуктами питания (в основном мясом, рыбой, молочными продуктами).

Для биосинтеза карнитина в организме человека требуются две незаменимые аминокислоты: L-лизин и L-метионин как донор метильной группы. В синтезе участвуют витамины С, В6, ниацин и восстановленное железо. Заключительный этап биосинтеза осуществляется только в печени, почках и головном мозге [1, 2]. В связи с этим миокард и скелетные мышцы полностью зависят от поступления карнитина из кровяного русла, тогда как около 95% общего количества карнитина содержится именно в указанных тканях.

Гомеостаз карнитина в организме обеспечивается высоко эффективной (98–99%) реабсорбцией в канальцах почек. Показано, что для поддержания нормального уровня карнитина в крови функционируют механизмы повышения/снижения реабсорбции, при этом, по-видимому, не меняется скорость биосинтеза карнитина [3].

Длительное время считалось, что основной, безусловно важной, функцией карнитина является участие в процессе бета-окисления жирных кислот путем обеспечения проникновения длинноцепочечных жирных кислот в виде ацилкарнитинов через наружную и внутреннюю мембраны в матрикс митохондрий. Однако в последние годы появилось понимание более широкого участия карнитина в метаболизме клетки [4]. Подчеркивается роль карнитина в выведении ненужных продуктов промежуточного обмена и ксенобиотиков, что предотвращает их неблагоприятное воздействие на клеточные мембраны. Образование ацильных радикалов карнитин поддерживает баланс пула коэнзима А в митохондриях, уровня ацетил-КоА и ацил-КоА, что имеет значение для КоА-зависимых процессов, особенно гликолиза и окисления пирувата. Регуляцией тканевого энергетического метаболизма обеспечивается сохранение необходимого для функционирования мембранного потенциала митохондрий – разницы в электрическом заряде между митохондриальным матриксом и цитоплазмой клетки. Кроме того, появились доказательства влияния карнитина и его производных на деградацию поврежденных митохондрий (митофагию) и биогенез этих органелл, что обеспечивает восстановление популяции здоровых митохондрий. Стимуляция биогенеза митохондрий, по-видимому, происходит за счет активации PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivators) – главного регулятора биогенеза и функционирования митохондрий [5, 6]. С активацией катаболизма жирных кислот связывают гиполлипдемический эффект карнитина, предотвращение накопления

жирных кислот в ткани печени при сахарном диабете и влияние на кетогенез, ведущий к образованию дополнительного энергетического субстрата для нервной ткани [4, 7].

Относительно недавно было обращено внимание на участие карнитина в процессах воспаления и его роль в коррекции негативных эффектов окислительного стресса [8–10]. Показано модулирующее действие карнитина на экспрессию глюкокортикоид-зависимых генов во время воспаления с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов макрофагами. В экспериментальных работах, в исследованиях у спортсменов и у лиц с ишемической болезнью сердца установлен антиоксидантный эффект карнитина, по-видимому, через способность повышать активность антиоксидантных ферментов и, как следствие, снижать уровень ФНО- α и малонового альдегида.

С указанными эффектами, а также с ацелированием фосфолипидов мембран связывают протективное влияние на эндотелий и благоприятное мембранотропное действие карнитина, препятствующее апоптозу и высвобождению цитохрома С, что имеет значение для предотвращения нейродегенерации и сосудистых нарушений [11, 12].

Для объяснения способности карнитина улучшать толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину было высказано несколько предположений: в том числе усиление окисления длинноцепочечных ацил-КоА и предотвращение их накопления, ведущего к инсулинорезистентности; активация пируватдегидрогеназного комплекса, то есть улучшение включения углеводов в энергетический обмен. Кроме того, не исключается влияние путем активации ферментов гликолиза, экспрессии генов инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 [4, 13].

Однако в последние годы обсуждается вопрос возможных негативных эффектов карнитина, который, поступая через желудочно-кишечный тракт, может метаболизироваться с образованием триметиламина некоторыми видами кишечных бактерий, несущих гены *CntA/B* и *YeaW/X*. Другими источниками триметиламина служат холин и бетаин. В печени триметиламин окисляется монооксигеназой в триметиламин-N-оксид (ТМАО). Кроме того, ТМАО поступает в организм человека вместе с пищей, особенно в составе морепродуктов. Недавно ТМАО был признан вероятным фактором риска при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, что требует дополнительных исследований [14, 15].

КАРНИТИН В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Высокая значимость биологических эффектов карнитина для организма обуславливает широту его применения в педиатрической практике. Особенно

важно благоприятное действие, которое оказывает назначение этого препарата при выхаживании детей, в том числе **недоношенных, с постнатальной гипотрофией, кардиопатией, нарушенной адаптацией** в неонатальном периоде. Исследования показали, что одним из ведущих факторов формирования указанных расстройств является гипоксия, влияющая на формирование белково-энергетической недостаточности, нарастание дефицита карнитина и снижение активности митохондриальных ферментов. В условиях гипоксии происходит изменение всех видов обмена в жизненно важных органах и тканях, нарушение основной функции митохондрий по утилизации энергии органических субстратов и продукции макроэргических соединений. Снижается активность АТФ-зависимых процессов, обеспечивающих участие жирных кислот в энергетическом метаболизме, нарушается работа цикла Кребса, при этом накапливаются продукты свободнорадикального окисления и наблюдается метаболический ацидоз [16, 17].

У клиницистов накопился большой опыт применения в педиатрии и неонатологии российского лекарственного препарата L-карнитина – **Элькар®** (МНН: Левокарнитин), который разработала и уже 25 лет выпускает на фармацевтический рынок отечественная компания «ПИК-ФАРМА» в виде пероральной (300 мг/мл) и парентеральной (100 мг/мл) лекарственных форм. Препарат Элькар® широко назначается педиатрами недоношенным детям, новорожденным с задержкой внутриутробного развития, кардиопатией. Показано, что терапия способствует улучшению клинического статуса, оптимизации постнатальной перестройки деятельности сердечно-сосудистой системы, набору массы тела, сокращению продолжительности зондового кормления. У детей с постгипоксической дезадапционной кардиопатией наиболее быстрый и полный регресс проявлений с положительной динамикой ЭКГ показателей отмечен при внутривенном введении препарата в дозе 80–100 мг/кг/сут и продолжении приема per os до 1 мес [18, 19]. Благоприятный эффект назначения карнитина связывают с наличием у детей вторичной недостаточности этого биологического соединения, обусловленной расстройством постнатальной адаптации, незрелостью ферментных систем, что усугубляется тяжестью состояния после рождения, проведением антибактериальной терапии, нарушением вскармливания. Примечательно, что сывороточный уровень карнитина у таких детей может быть нормальным и предполагается наличие тканевого дефицита. По данным Г.А. Алямовской (2012), уровень свободного карнитина в крови у недоношенных детей на первом году жизни соответствует норме, однако накапливаются ацилкарнитины и меняется

соотношение карнитинов, свидетельствующее об относительной недостаточности [20].

Перспективные для дальнейшей разработки данные по использованию карнитина у детей с **недифференцированной дисплазией соединительной ткани** (НДСТ) были представлены рядом авторов [21–23]. В формировании этого многофакторного состояния ключевую роль играет митохондриальная дисфункция, сопровождающаяся нарушением энергетического обмена с признаками окислительного стресса (как общего адаптационного процесса), гипоксии, ацидоза. Окислительный стресс возникает при развитии дисбаланса между продукцией активных форм кислорода и уровнем образования антиоксидантных метаболитов. По мнению авторов, степень дисбаланса в системе перекисного окисления липидов соответствует тяжести фенотипических проявлений НДСТ. Представленные данные, а также указание на низкий уровень общего карнитина в крови служат основанием для включения в терапию детей с НДСТ энерготропных лекарственных средств, в том числе препарата карнитина. Правомерность такого подхода подтверждена благоприятной динамикой у детей с НДСТ и кардиопатией, расстройствами желудочно-кишечного тракта. Рекомендуемая доза препарата Элькар® составляет 30–40 мг/кг/сут, в 3 приема, на 2–3 мес [24–25].

Представляется важным, что L-карнитин нашел свое применение в комплексе лечения детей, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19). Известно, что у пациентов в постковидный период отмечаются симптомы астеновегетативного характера: утомляемость, нарушение сна, памяти, снижение концентрации внимания и другие когнитивные расстройства [26, 27]. Л.А. Балыкова и соавт. (2022, 2023) обосновали использование препарата L-карнитина – Элькар® в дозе 50–60 мг/кг/сут (не более 2 г/сут) у детей с постковидным астено-невротическим синдромом. По мнению авторов, положительный эффект в виде значительного уменьшения выраженности астенизации и тревожных расстройств связан с кардиопротективным, анаболическим, антиоксидантным и нейропротективным действием препарата и подтверждается инструментальными методами исследования, а также психологическими тестами [28, 29].

КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАРНИТИНА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Недостаточность карнитина служит значимым диагностическим маркером многих форм наследственных нарушений обмена веществ – органических ацидемий, дефектов бета-окисления жирных кислот, митохондриальных болезней. Различают пер-

вичный и вторичный дефицит карнитина при наследственных метаболических заболеваниях. Первичный дефицит наблюдается при аутосомно-рецессивной форме патологии, получившей название **первичный системный дефицит карнитина**; частота составляет 1 : 20 000 – 1 : 40 000 новорожденных. Заболевание обусловлено мутациями гена *SLC22A5*, который кодирует белок OСТN2 – натрий-зависимый транспортер карнитина. Функция белка-транспортера заключается в переносе карнитина, синтезированного в печени, абсорбированного из желудочно-кишечного тракта и реабсорбированного в канальцах почек, в ткани скелетных мышц и миокарда, которые содержат основной пул этого вещества. OСТN2 также обеспечивает процессы абсорбции/реабсорбции карнитина.

Следствием нарушения поступления карнитина в ткани и его потери с мочой является резкое снижение содержания данного вещества в клетках и крови, что влечет за собой глубокое расстройство биологических процессов, в которых принимает участие карнитин, и поражение карнитин-зависимых тканей; в первую очередь, страдают мышечная и сердечно-сосудистая системы, а также печень, нервная система и гладкая мышечная ткань. Манифестация болезни происходит в возрасте от 1 мес до 7 лет. Основные проявления – гипокетотическая гипогликемическая энцефалопатия (вялость, сонливость, повторная рвота), умеренное отставание в психомоторном развитии, увеличение размеров печени с повышением уровня трансаминаз. В возрасте 2–3 лет присоединяется прогрессирующая гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия в сочетании с расстройствами сердечного ритма (включая синдром удлиненного интервала QT). В отсутствие лечения эти нарушения ведут к тяжелой сердечной недостаточности с летальным исходом [30].

Лабораторные маркеры первичного дефицита карнитина: низкий уровень в крови свободного и общего карнитина. У наблюдавшегося нами мальчика 4 лет, страдавшего гипертрофической кардиомиопатией, приступами рвоты, умеренной задержкой моторного развития, перечисленные показатели составляли 2,9–5,6 мкмоль/л (норма 20–65) и 2,7–2,8 мкмоль/л (норма >5) соответственно. Диагноз первичного системного дефицита карнитина у ребенка был подтвержден выявлением в гене *SLC22A5* гомозиготной делеции, затрагивающей экзоны 8, 9, 10 [31]. Проводимый в настоящее время в РФ расширенный неонатальный скрининг в том числе рассчитан на выявление данной патологии на основании определения низких показателей карнитина в крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС).

Единственным лечебным препаратом при этом заболевании является левокарнитин, который назначается из расчета 100 мг/кг/сут за 2–3 прие-

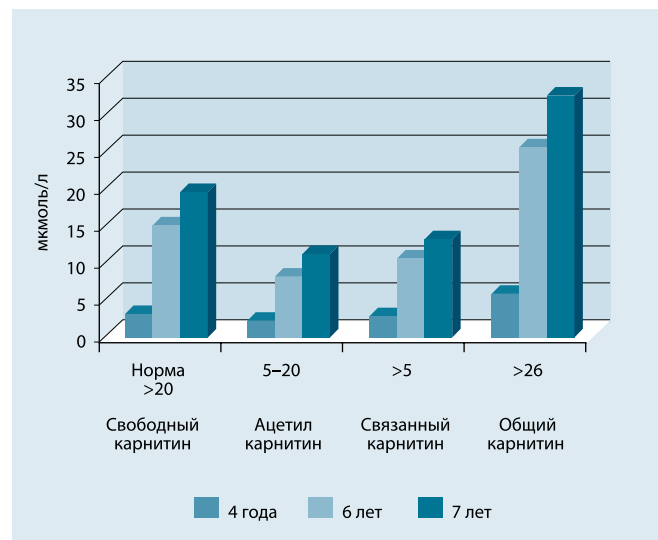


Рис. 1. Показатели карнитинов в крови (метод ТМС) у ребенка с системным дефицитом карнитина на фоне лечения препаратом Элькар (объяснения в тексте)

ма длительно (пожизненно). Доза временно может быть увеличена до 200 мг/кг массы в сутки, но не должна превышать 3 г/сут. Неблагоприятным эффектом в случае приема высоких доз левокарнитина служит появление неприятного рыбного запаха от мочи и тела, а также нарушение стула. Для устранения неблагоприятного эффекта снижают дозу препарата. Наблюдавшемуся нами ребенку препарат Элькар® был назначен в дозе 100 мг/кг/сут. Длительное наблюдение (в течение 3 лет) показало убедительную положительную динамику клинического состояния. В возрасте 7 лет – физическое развитие среднее, по данным ЭХОКГ размеры полостей сердца не увеличены, сократительная способность в пределах нормы, признаков гипертрофии миокарда не выявлено. Неблагоприятные клинические эффекты не были зарегистрированы. Анализ уровня карнитинов в крови методом ТМС (рис. 1) продемонстрировал положительную динамику всех показателей, при этом содержание свободного карнитина достигло нижней границы нормы только через 3 года терапии, что отражает тяжесть метаболического дефекта при данном заболевании.

Другой вариант первичного дефицита карнитина обусловлен генетически детерминированным **нарушением биосинтеза карнитина**, в котором участвует несколько ферментов. Однако ввиду того, что биосинтез вносит небольшой вклад в поступление карнитина в организм, снижение активности этих ферментов не приводит к значимому дефициту при условии нормального рациона питания [30, 32].

Для **наследственных дефектов бета-окисления жирных кислот** (около 15 нозологических форм) характерен вторичный дефицит карнитина. В клини-

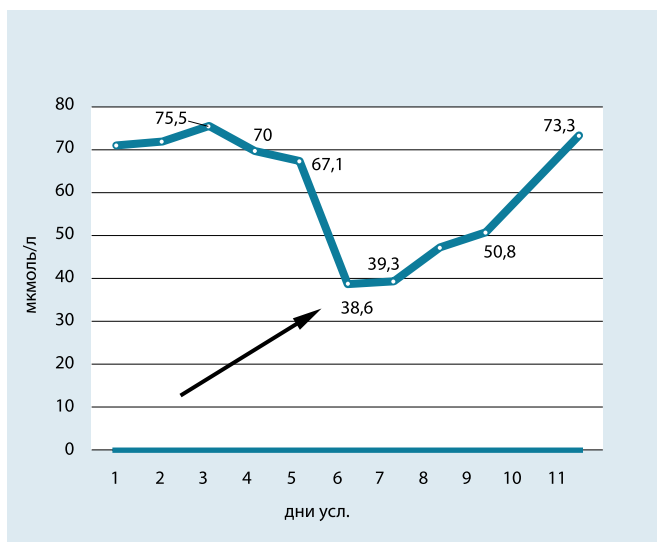


Рис. 2. Динамика уровня общего карнитина в крови (норма 26–60 мкмоль/л) за трехмесячный период у ребенка с B12-резистентной метилмалоновой ацидезией в возрасте 1 года. Стрелкой указано возникновение состояния метаболического ацидоза

ческой картине заболеваний превалирует гипокетотическая гипогликемия с приступами слабости, повторной рвоты. Наблюдаются поражение сердца (кардиомиопатия, нарушения ритма сердца), миопатический синдром со слабостью и болью в мышцах (крампи), увеличение печени, возможна острая энцефалопатия (по типу синдрома Рейе). В крови накапливаются специфичные для конкретного вида патологии ацилкарнитины, которые элиминируются из организма почками, что сопряжено с уменьшением запасов карнитина. Таким образом, создается ситуация истощения содержания карнитина в крови и тканях, что наглядно демонстрируется резким уменьшением всех показателей в крови – определяется низкий уровень свободного карнитина, отсутствует повышение уровня диагностически значимых ацилкарнитин. Для установления диагноза требуется проведение повторного исследования после короткого (8–12 дней) приема препарата карнитина. Так, например, у наблюдавшихся нами двух детей с дефектами бета-окисления жирных кислот с длинной углеводной цепью (дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, ген *ACADVL*; дефицит трифункционального белка, ген *HADHA*) первоначальный уровень свободного карнитина составлял соответственно 7,0 и 6,7 мкмоль/л (норма 20–60), не отмечалось повышения показателей ацилкарнитин. При повторном исследовании после приема препарата Элькар® из расчета 50 мг/кг/сут в крови были зарегистрированы диагностические маркеры патологии: соответственно C14:1-карнитин 3,7 мкмоль/л (норма до 0,43) и C16OH-карнитин 0,286 мкмоль/л (норма до 0,06). Таким образом, были

установлены диагнозы и подтверждены выявлением мутаций генов *ACADVL* и *HADHA* соответственно.

Коррекцию вторичного дефицита карнитина детям с дефектами митохондриального бета-окисления осуществляют препаратами карнитина. Однако при нарушениях окисления жирных кислот с длинной углеводной цепью (как в приведенных примерах) L-карнитин назначают на короткий срок, только для ликвидации дефицита. Такая тактика связана с тем, что чрезмерное накопление длинноцепочечных ацильных радикалов приводит к аритмогенному эффекту [33].

Вторичная недостаточность карнитина – нередкий признак заболеваний, обусловленных нарушениями обмена органических кислот. Среди этой группы особо выделяют **карнитин-зависимые органические ацидемии** – глутаровая 2 типа, метилмалоновая, пропионовая, изовалериановая (в меньшей степени). Диагностика этих заболеваний в рамках расширенного неонатального скрининга основана на определении повышенного уровня характерных ацилкарнитин: глутарил (C5DC), пропионил (C3), изовалерил (C5). Выведение токсичных метаболитов с мочой ведет к истощению запасов эндогенного карнитина. При отсутствии медикаментозной коррекции состояние детей ухудшается, имеется риск развития метаболического ацидоза. У больных с перенесенными органическими ацидемиями целесообразно поддерживать высокий уровень карнитина в крови, превышающий границы, определенные для здоровых детей (рис. 2). Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных производных органических кислот.

Вторичная недостаточность карнитина также встречается при заболеваниях из группы **митохондриальной патологии**. Как свидетельствует опыт, накопленный в отделе клинической генетики Института Вельтищева, и сведения литературы, у пациентов с митохондриальными заболеваниями в ряде случаев (до 1/4 больных) наблюдается снижение показателей карнитина в крови, но чаще отмечается относительный дефицит с нарушением соотношения связанного и свободного карнитина. Так, в группе, включавшей 15 пациентов с митохондриальными энцефаломиопатиями, соотношение ацилкарнитин и свободного карнитина было резко повышено до 1,3–1,8, в среднем составляя $1,5 \pm 0,05$ (норма $<0,6$). Увеличение данного коэффициента указывает на относительную недостаточность свободного карнитина и служит основанием для медикаментозной коррекции, поэтому в комплекс лечения детей был включен препарат Элькар® per os в дозе от 15 до 30 мг/кг/сут (в зависимости от возраста) на 3 мес. В течение 1 года было проведено 2–3 курса терапии,

и катамнестическое обследование (12 детей) показало достоверное снижение соотношения ацилкарнитин и свободного карнитина до 0,9 ($p < 0,01$), что сочеталось с положительной динамикой состояния у 9 из 12 детей.

Согласно мнению специалистов международного Общества митохондриальной медицины [34], карнитин входит в список лекарственных средств, рекомендуемый для лечения больных с митохондриальной патологией. Однако при этом целесообразно контролировать его показатели в крови и назначать в случае выявления недостаточности карнитина.

Карнитин в комплексе с другими энерготропными препаратами нашел свое применение для лечения пациентов с недавно описанными генетическими синдромами, митохондриальная природа которых пока не доказана. У наблюдаемой нами девочки с гетерозиготной мутацией гена *MORC2* (дефицит ДНК-зависимой АТФазы) клинический статус характеризовался сочетанием нарушений двигательного, психоречевого и физического развития со снижением зрения и слуха, периферической нейропатией, лицевой дисморфией, Ли-подобными изменениями на МРТ и умеренной лактатацидемией. В результате использования энерготропных препаратов, в том числе L-карнитина, отмечено некоторое улучшение состояния девочки и нормализация показателей лактата в крови [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карнитин является жизненно необходимым биологически активным витаминоподобным соединением, неизменным участником разносторонних процессов, происходящих в организме человека. Использование лекарственных препаратов L-карнитина (Элькар®) в комплексе лечения многих видов патологии имеет четкие обоснования. Нарушенное содержание соединений карнитина в крови служит диагностическим маркером ряда заболеваний или предоставляет врачу дополнительную информацию о имеющихся метаболических расстройствах. С этим связана важность определения показателей карнитина для осуществления целенаправленной коррекции. Эффективность терапии зависит от патогенетических особенностей патологии, ее тяжести и своевременности оказания медицинской помощи. ■

Литература

- Vaz F.M., Wanders R.J. Carnitine biosynthesis in mammals // *Biochemical Journal*. 2002. Vol. 361. P. 417–429. DOI: 10.1042/bj3610417.
- Role of carnitine in disease / J.L. Flanagan [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. 2010. No. 7. P. 30. DOI: 10.1186/1743-7075-7-30.
- Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? / A. Gnoni, S. Longo, G.V. Gnoni, A.M. Giudetti // *Molecules*. 2020. Jan. 1. Vol. 25, No. 1. P. 182. DOI: 10.3390/molecules25010182.
- Virmani M.A., Cirulli M. The role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility, and disease initiation // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. No. 23. P. 2717. DOI: 10.3390/ijms23052717.
- Acetyl-L-carnitine activates the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivators PGC-1 α /PGC-1 β -dependent signaling cascade of mitochondrial biogenesis and decreases the oxidized peroxiredoxins content in old rat liver / V. Pesce [et al.] // *Rejuvenation Research*. 2012. Vol. 15, No. 2. P. 136–139. DOI: 10.1089/rej.2011.1255.
- Elantary R., Othman S. Role of L-carnitine in Cardiovascular Health: Literature Review // *Cureus*. 2024. Sep. 26. Vol. 16, No. 9. P. e70279. DOI: 10.7759/cureus.70279.
- L-carnitine ameliorated fatty liver in high-calorie diet/STZ-induced type 2 diabetic mice by improving mitochondrial function / X. Yunqiu [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2011. Vol. 15, No. 3. P. 31. DOI: 10.1186/1758-5996-3-31.
- Modulatory effects of L-carnitine on glucocorticoid receptor activity / I. Manoli, M.U. De Martino, T. Kino, S. Alesci // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1033. P. 147–157. DOI: 10.1196/annals.1320.014.
- The effects of L-carnitine supplementation on indicators of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Fathizadeh [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020. Vol. 19. P. 1879–1894. DOI: 10.1007/s40200-020-00627-9.
- L-Carnitine Ameliorates Amiodarone-Mediated Alveolar Damage: Oxidative Stress Parameters, Inflammatory Markers, Histological and Ultrastructural Insig / S.A. Dawood [et al.] // *hts Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. Jul. 30. Vol. 17, No. 8. P. 1004. DOI: 10.3390/ph17081004.
- L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture / C. Wang [et al.] // *Neuroscience*. 2007. Jan. 5. Vol. 144, No. 1. P. 46–55. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.08.083.
- In Vitro Modeling of Diabetes Impact on Vascular Endothelium: Are Essentials Engaged to Tune Metabolism? / A.V. Vorotnikov, A.Y. Khapchaev, A.V. Nickashin, V.P. Shirinsky // *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 2022. Dec. 8. Vol. 10, No. 12. P. 3181. DOI: 10.3390/biomedicines10123181.
- Ringseis R., Keller J., Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: Evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012. Vol. 51. P. 1–18. DOI: 10.1007/s00394-011-0284-2.
- Unfavorable associations between serum trimethylamine N-oxide and l-carnitine levels with components of metabolic syndrome in the Newfoundland population. *Front / X. Gao [et al.] // Endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 168. DOI: 10.3389/fendo.2019.00168.
- The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases / J. Zhen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 14. P. 1085041. DOI: 10.3389/fendo.2023.1085041.

16. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // Перфторорганические соединения в биологии и медицине : сб. науч. тр. Пущино : ОНТИ ПНЦ РАН, 2001. С. 56–69.
17. Думова С.В., Чугунова О.Л. Коррекция внутриклеточного энергообмена у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Педиатрия. 2016. № 95 (1). С. 17–23.
18. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: новые возможности лечения / С.В. Гарина [и др.] // Педиатрия. 2017. № 96 (1). С. 28–36.
19. Ледаев М.Я., Заячникова Т.Е. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара // Вопросы практической педиатрии. 2017. № 12 (3). С. 7–12. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-7-12.
20. Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С. Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в патогенезе энергетического дефицита на первом – втором году жизни и возможности ее коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 57 (4–2). С. 126–131.
21. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / И.И. Иванова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 4 (1). С. 103–111.
22. Показатели оксидативного стресса у детей подросткового возраста при дисплазии соединительной ткани / Т.В. Починок [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2013. № 92 (6). С. 163–164.
23. Патогенетические особенности соматической патологии у детей с врожденной расщелиной губы и нёба при сопутствующей дисплазии соединительной ткани / Е.В. Неудачин [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. 2021. № 4 (4). С. 362–369. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-362-369.
24. Тактика ведения детей с дисплазией соединительной ткани сердца / С.Ф. Гнусаев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 56 (6). С. 41–46.
25. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастро-дуоденитом / И.И. Иванова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 64 (5). С. 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90.
26. Long COVID in children and adolescents / A.A. Asadi-Pooya [et al.] // World Journal of Pediatrics. 2021. Vol. 17, No. 5. P. 495–499. DOI: 10.1007/s12519-021-00457-6.
27. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study / J. Seeßle [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2022. Vol. 74, No. 7. P. 1191–1198. DOI: 10.1093/cid/ciab611.
28. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения / Л.А. Балыкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. 2022. № 5 (4). С. 366–372. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372.
29. Комплексный подход к коррекции психологических нарушений у детей с постковидным синдромом / Л.А. Балыкова [и др.] // Практика педиатра. 2023. № 3. С. 28–34.
30. Almannai M., Alfadhel M., El-Hattab A.W. Carnitine Inborn Errors of Metabolism // Molecules. 2019. Sep. 6. Vol. 24, No. 18. P. 3251. DOI: 10.3390/molecules24183251.
31. Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина / Е.А. Николаева, И.В. Леонтьева, Е.П. Калачанова, И.В. Золкина // Трудный пациент. 2012. № 2–3. С. 50–54.
32. Alhasaniah A.H., Saudi J. L-carnitine: Nutrition, pathology, and health benefits // Biological Sciences. 2023. Vol. 30, No. 2. P. 103555. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.103555.
33. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 2. С. 51–65.
34. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society / S. Parikh [et al.] // Journal of Medical Genetics. 2015. Vol. 17, No. 9. P. 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177.
35. Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии, обусловленный мутацией в гене MORC2 / Е.А. Николаева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024. № 69 (6).

Ю.А. Дмитриева^{1,2}, канд. мед. наук, С.Е. Тесленко³, Л.С. Абдурахманова⁴,
И.М. Османов², д-р мед. наук, профессор, И.Н. Захарова¹, д-р мед. наук, профессор

СЕКРЕТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЦЕЛИАКИИ

Ключевые слова: целиакия, глютен, зонулин, тканевая трансглутаминаза, главный комплекс гистосовместимости, молекулы HLA-DQ2/DQ8, инфекция, микробиота, сроки введения глютена, грудное вскармливание, врожденный и адаптивный иммунный ответ, цитокины, дендритные клетки, межэпителиальные лимфоциты, энтеропатия

Keywords: celiac disease, gluten, zonulin, tissue transglutaminase, major histocompatibility complex, HLA-DQ2/DQ8 molecules, infection, microbiota, timing of gluten administration, breastfeeding, innate and adaptive immune response, cytokines, dendritic cells, interepithelial lymphocytes, enteropathy

Резюме. В основе патогенеза целиакии лежит патологический процесс, опосредованный клеточными и гуморальными компонентами врожденного и адаптивного иммунного ответа. Обязательными факторами, определяющими развитие глютенной энтеропатии, является регулярное употребление глютенсодержащих продуктов и наличие генетической предрасположенности, которая определяется присутствием у пациентов генов главного комплекса гистосовместимости HLA-DQ2/DQ8. Центральным событием патогенеза заболевания является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8-молекулами с последующей презентацией их глютенспецифическим CD4+ Т-лимфоцитам и развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки с формированием атрофической энтеропатии и разнообразных клинических проявлений заболевания.

Summary. The pathogenesis of celiac disease is based on a pathological process mediated by cellular and humoral components of the innate and adaptive immune response. Mandatory factors determining the development of gluten enteropathy are regular consumption of gluten-containing products and the presence of a genetic predisposition, which is determined by the presence of genes of the main histocompatibility complex HLA-DQ2/DQ8 in patients. The central event in the pathogenesis of the disease is the binding of gliadin peptides to HLA-DQ2/DQ8 molecules, followed by their presentation to gluten-specific CD4+ T lymphocytes and the development of an inflammatory process in the mucous membrane of the small intestine with the formation of atrophic enteropathy and various clinical manifestations of the disease.

Для цитирования: Секреты патогенеза целиакии / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 30–36.

For citation: Secrets of the pathogenesis of celiac disease / Yu.A. Dmitrieva [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 30–36. (in Russ.)

Целиакия представляет собой иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена генетически предрасположенными лицами и характеризуется наличием широкой комбинации глютен-зависимых симптомов, специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию и деамидированным пептидам глиадина), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии [1, 2]. В определении целиакии заложены основные представления о патогенезе заболевания. Обязательными факторами, определяющими развитие глютенной энтеропатии, являются регулярное упо-

требление глютенсодержащих продуктов и наличие генетической предрасположенности к заболеванию.

Глютен составляет до 80% белковой фракции пшеницы, ржи и ячменя. В структуре этих злаков данный белковый компонент имеет собственное название (глиадины пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя), при этом в медицинской литературе указанные белки объединены общим названием «глютен» с учетом филогенетического и структурного сходства, а также аналогичного воздействия на организм человека [3]. Глиадины пшеницы богаты пролином и глутамином, что делает их устойчивыми к воздействию желудочных, панкреатических

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 г. Москвы»

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

⁴ ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, г. Москва

и интестинальных протеиназ и определяет сохранение их высокого иммуногенного потенциала при прохождении через желудочно-кишечный тракт человека [4]. Основным инициатором иммунновоспалительного ответа в слизистой кишечника признан 33-мерный пептид LQLQPFQRPQLPYPQRPQLPYPQ RQLPYPQRPQH, выделенный в составе рекомбинантного $\alpha 2$ -глиадина в 2002 г. [5]. Наряду с высокой устойчивостью глютена к энзиматическому воздействию, его структура уникальна еще и тем, что он содержит определенные пептидные фрагменты, облегчающие его проникновение через эпителиальный барьер кишечника (рис. 1). В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, являющийся главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. В настоящее время доказано, что отдельные эпитопы глютена являются активаторами экспрессии зонулина, нарушая тем самым тесные связи между энтероцитами. Указанные изменения приводят к избыточному проникновению различных антигенов, включая сам глютен, во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов [6].

Употребление в пищу глютенсодержащих продуктов является необходимым, но недостаточным условием развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Целиакия является генетически-детерминированным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют гены, входящие в главный комплекс гистосовместимости человека [7]. У человека данный комплекс носит также название HLA (Human Leukocyte Antigen complex). Главный комплекс гистосовместимости представляет собой группу генов и кодируемых ими антигенов (молекул) клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродных белков и развитии иммунного ответа. HLA располагается на коротком плече 6 хромосомы, занимая регион размером 4Mb (около тысячи пар оснований), и содержит более 200 генов. Основная функция системы HLA заключается в регуляции иммунного ответа путем генетического контроля взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма. Индивидуальный набор и свойства молекул HLA во многом определяют силу иммунного ответа конкретного человека на конкретный антиген [8, 9]. В патогенезе целиакии участвуют гены локуса DQ в составе HLA II класса, а в частности гены DQ2 и DQ8 [10]. Антигены (молекулы), кодируемые HLA-DQ2/DQ8, экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток [9] и представляют собой гетеродимеры – белки, состоящие из двух цепей (альфа и бета). Роль данных молекул в патогенезе



Рис. 1. Молекулярная структура глютена (адаптировано из [6])

незе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации пептидов глиадина CD4+ лимфоцитам.

Следует отметить, что гетеродимеры DQ2/DQ8 встречаются в популяции с частотой 30%, однако частота целиакии, в соответствии с современными эпидемиологическими исследованиями, составляет 1%. Принято считать, что антигены HLA-DQ2 или HLA-DQ8 определяют риск развития заболевания лишь 36–53% [11]. Поиск других возможных генетических факторов, ответственных за его развитие, продолжается до настоящего времени. Проведенные исследования позволили установить возможную связь развития целиакии с не HLA-генами, расположенными на 5 (5q31-33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27) хромосомах [12]. Гены указанных локусов играют важную роль в осуществлении регуляции продукции цитокинов (TNF α , IFN γ , IL 2, IL 21, IL 10) и активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [13, 14]. Мутации в данных регуляторных участках часто выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, инсулинозависимым сахарным диабетом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и др., что раскрывает одну из возможных причин частой ассоциации целиакии с данными патологическими состояниями [15, 16].

С момента формирования современных представлений о патогенезе целиакии стала активно обсуждаться роль средовых факторов в развитии заболевания. Интерес к данной проблеме был в том числе обусловлен возможностью разработки профилактических мероприятий в группах риска, способных отсрочить дебют заболевания или предот-

вратить развитие его тяжелых манифестных форм. Наибольшее количество исследований среди детского населения посвящено влиянию характера вскармливания в младенческом и раннем возрасте на риск развития целиакии в целом и возраст дебюта заболевания. Результаты крупных систематических обзоров и метаанализов клинических исследований, выполненных в первом десятилетии XXI в., указали на протективный эффект продолжительного естественного вскармливания, а также грудного молока в момент первого контакта ребенка с глютенем, в отношении раннего дебюта заболевания, хотя не все результаты исследований выглядели однозначными [17, 18]. Многие исследователи указывали на существование оптимального периода знакомства младенца с глютенем, когда возможно формирование толерантности к данному белку, что, соответственно, могло привести к снижению риска реализации генетической предрасположенности к целиакии [19, 20]. Доступные результаты исследований послужили основанием для публикации официальных рекомендаций Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) в отношении оптимального срока введения глютеносодержащих продуктов прикорма в рацион ребенка первого года жизни, определив последний как 4–6 мес, что связывалось с возможностью профилактики аллергии к злакам и целиакии [21]. В 2007 г. стартовал проект PreventCD, представляющий собой крупное проспективное рандомизированное двойное слепое интервенционное мультицентровое исследование [22]. Исследование было проведено в восьми странах и включило более 900 детей из группы риска, являющихся носителями HLA-DQ2/DQ8 гаплотипов. В возрасте до 3 мес участники исследования были рандомизированы на две группы в зависимости от особенностей введения продуктов прикорма. Младенцы основной группы в период с 16-й недели жизни на протяжении последующих двух месяцев получали глютен, в то время как дети группы контроля – плацебо. При оценке частоты целиакии в возрасте 3 лет было установлено, что частота целиакии достоверно не отличалась у детей из обеих групп. Дополнительная оценка роли грудного вскармливания продемонстрировала отсутствие достоверного протективного эффекта грудного молока в отношении развития заболевания. В качестве основных факторов риска развития целиакии авторами были установлены принадлежность к женскому полу и особенности HLA-генотипа. Так, заболевание развивалось достоверно более часто и в более раннем возрасте у DQ2 гомозигот [22]. Аналогичные результаты были получены в исследовании CELIPREV, выполненного итальянскими авторами [23]. Исследователи проде-

монстрировали, что основным фактором риска раннего дебюта развития заболевания является присутствие в генотипе аллелей высокого риска (двойной копии молекулы DQ2), в отсутствие достоверного влияния грудного вскармливания и сроков введения глютену в рацион питания младенца.

Среди возможных триггерных факторов различными исследователями рассматривались особенности течения беременности у матери и осложнения неонатального периода [24], перенесенные ребенком вирусные кишечные инфекции [25, 26]. Вопрос о роли инфекционных агентов в качестве триггеров целиакии до сих пор остается нерешенным. В различных исследованиях было подтверждено участие энтеровирусных, ротавирусных и других желудочно-кишечных инфекций в модуляции иммунного ответа при целиакии, которые при этом повышают риск этого заболевания [27, 28]. Кишечная реовирусная инфекция индуцировала иммунный ответ при пероральном употреблении глютену. Утрату толерантности связывали с индукцией IFN, что способствовало активации антиглютенового ответа Т- и В-клеток и появлению антител против тканевой трансглутаминазы [29]. В некоторых исследованиях было показано снижение заболеваемости у детей, вакцинированных против ротавирусной инфекции [30], но это не было подтверждено при эксперименте на большей когорте пациентов [31].

Многочисленные исследования зафиксировали различия в микробиоте пациентов с целиакией по сравнению с контрольной группой с увеличением количества протеобактерий и уменьшением количества штаммов, обладающих противовоспалительными свойствами, что обнаруживается при многих хронических заболеваниях кишечника [32, 33]. Однако интересно, что микробы могут по-разному влиять на деградацию глютену в просвете кишечника и либо способствовать высвобождению высокоиммуногенных пептидов (например, *Pseudomonas aeruginosa*), либо, наоборот, снижать их просветную концентрацию (*Lactobacillus*) [34]. Кроме того, была обнаружена перекрестная активация белков глютену с большим спектром пептидов комменсальных бактерий [35]. Так, например, против пептидов, полученных из *Pseudomonas fluorescens*, 86% пациентов с целиакией дают положительный результат при серологической диагностике [36]. Тем не менее не исключено, что Т-клетки, активированные глютенем, могут случайным образом перекрестно реагировать с бактериальными пептидами. Кроме того, поскольку титры антител против этих пептидов сопоставимы у лиц, находящихся на безглютеновой диете и не соблюдающих ее, тот факт, что активность заболевания значительно снижается на фоне безглютеновой диеты, говорит в пользу того, что присутствие бактерий, несущих мимикрирующие пептиды, недостаточно для поддержания воспаления [37].

В основе патогенеза целиакии лежат сложные взаимодействия между глютенем, тканевой трансглутаминазой, врожденной и адаптивной иммунными системами, что в конечном итоге приводит к формированию атрофической энтеропатии и разнообразным клиническим проявлениям заболевания.

Последовательности, богатые пролином и глутамином, в пептидах глютена являются мишенями для фермента тканевой трансглутаминазы 2 типа, играющей важнейшую роль в патогенезе глютеносенситивной энтеропатии. Трансглутаминазы представляют собой кальций-зависимые ферменты, которые катализируют перекрестное сшивание белков, а также могут превращать остатки глутамина в глутаминовую кислоту посредством гидролиза (деамидирования) [38]. Считается, что тТГ экспрессируется повсеместно и участвуют в ремоделировании тканей посредством перекрестного связывания белков внеклеточного матрикса. Однако распространенность тТГ во внеклеточной среде остается неопределенной. Многочисленные исследования показали, что тТГ не распространена во внеклеточной среде при нормальных условиях, а деамидирование, опосредованное внеклеточной тТГ, индуцируется лишь во время воспаления тканей [39]. Поскольку тТГ высоко экспрессируется в энтероцитах, было высказано предположение, что при целиакии этот фермент высвобождается из погибающих энтероцитов с последующим поглощением из просвета кишки [40].

Тканевая трансглутаминаза осуществляет деамидирование нейтральных остатков глутамина, превращая их в отрицательно заряженную глутаминовую кислоту [41]. В ходе этой ферментативной реакции происходит повышение афинности пептидов глютена к связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), способствуя эффективной активации глютен-специфичных [42]. После примирования в связанной с кишечником лимфоидной ткани глютен-специфичные CD4+ Т-лимфоциты мигрируют в собственную пластинку тонкой кишки и продуцируют провоспалительные цитокины, повреждающие энтероциты, такие как IFN γ , IL-21, IL-10, IL-2, а также стимулируют В-клетки к продукции специфических антител (рис. 2).

В исследовании Goel et al. пероральное введение глютена вызвало значительное повышение уровня IL-2 в плазме в течение четырех часов, что указывает на быструю активацию Т-лимфоцитов [44]. Многие пептиды глютена являются чрезвычайно хорошими субстратами для тТГ, позволяя образовывать прочные комплексы тТГ-глютен, что вызывает активацию тТГ-специфичных В-клеток и, как следствие, приводит к образованию тТГ-специфичных аутоантител [38]. После активации специфиче-

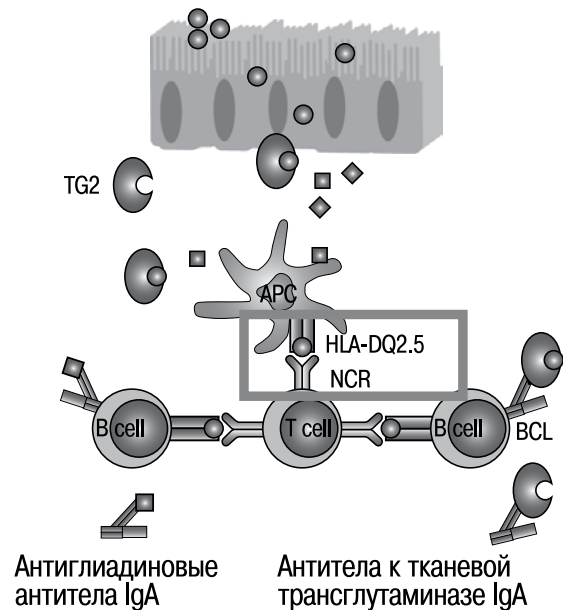


Рис. 2. Патогенез целиакии (адаптировано из [43])

ские к глютену CD4+ Т-лимфоциты взаимодействуют с наивными глютен-специфичными В-клетками, индуцируя гуморальный ответ. Кроме того, комплексы тТГ-глютен могут проникать через эпителий пейеровой бляшки и связываться с В-клеточным рецептором аутореактивных анти-тТГ В-лимфоцитов, присутствующих в лимфоидном фолликуле. Комплексы тТГ-глютен, связанные с рецептором В-клеток, подвергаются эндоцитозу и процессингу в лизосомах В-лимфоцитов, где пептиды глютена высвобождаются и формируют комплексы с HLA-DQ, которые затем транслоцируются на поверхность аутореактивных В-клеток, позволяя активировать глютен-специфичные CD4 + Т-клетки. При этом одновременно осуществляются кооперативные взаимодействия между кланами лимфоцитов, которые запускают выработку IgA. При повторной встрече с комплексами HLA-DQ-глютен, представленными АПК, эффекторные CD4+ Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, а также участвуют в активации CD8+ цитотоксических Т-межэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток, которые вырабатывают антитела как к глютену, так и к тканевой трансглутаминазе тТГ [41]. Активация цитотоксических CD8+ Т-клеток происходит благодаря взаимодействию между цитокинами, высвобождаемыми активированными глютен-специфичными CD4+ Т-клетками, и IL-15, продуцируемым эпителиальными и миелоидными клетками при активном воспалении. Эти Т-лимфоциты вызывают аутолиз эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки [45]. Цитотоксические CD8+ Т-клетки синтезируют IFN γ и цитотоксические молекулы, такие как гранзим В и перфорин, а также повышают

активность активирующих рецепторов естественных киллеров NKG2D и CD94/NKG2C, тем самым облегчая взаимодействие цитотоксических CD8+ Т-клеток с энтероцитами, которые при активном течении целиакии в ответ на тканевой стресс и IFN γ экспрессируют MICA (лиганд NKG2D) и HLA-E (лиганд NKG2C) [41].

Собственная пластинка слизистой оболочки тонкой кишки содержит самую большую популяцию плазматических клеток во всем организме. Большинство этих клеток секретируют Ig класса А, которые высвобождаются в просвет кишечника, где они могут связываться с бактериями и пищевыми антигенами [38]. Используя поверхностную экспрессию В-клеточного рецептора плазматическими клетками, были проведены исследования, показавшие, что на тТГ отвечают 10–20% этих клеток, в то время как лишь 1% реагирует на ДПП [46–48]. Таким образом, идентификация антигенспецифических плазматических клеток указывает на то, что реакция В-клеток в кишечнике сильно смещена в сторону образования антител против тТГ, а не против глютена. Кроме того, было показано, что сывороточные IgА вырабатываются кишечными плазматическими клетками, в то время как сывороточные IgG не секретируются IgG-плазматическими клетками кишечника и, вероятно, экспрессируются в дренирующих тонкую кишку мезентериальных лимфатических узлах, которые также подвергаются действию пептидов глютена и тТГ [46].

Вопрос о том, играют ли аутоантитела какую-либо патогенную роль при целиакии, остается нерешенным. В исследованиях было показано, что при введении мышам полученных от пациента специфичных к тТГ антител могут возникать незначительные морфологические изменения в тонком кишечнике, однако они не вызывают состояния, напоминающего целиакию [49], а экспрессия тТГ-специфических моноклональных антител *in vivo* у мышей не вызывала заболевания [50]. Это позволяет сделать вывод, что антитела IgА при целиакии не являются непосредственно патогенными, что также подтверждается фактом об увеличении риска развития целиакии до 15 раз у людей с селективным дефицитом IgА [51]. Однако, помимо секреции антител, экспрессия мембраносвязанного В-клеточного рецептора делает В-клетки эффективными АПК для Т-клеток благодаря их способности специфически связывать и представлять антиген. Во время иммунного ответа антигенспецифические В-клетки могут быстро являться наиболее распространенными АПК для CD4+ Т-клеток [38]. При этом Т- и В-клетки активируют дальнейшую клональную экспансию, что приводит к дифференцировке как В-клеток в плазматические клетки, так и Т-клеток в эффекторные. Важность таких взаимодействий В- и Т-лимфоцитов подтверждается ис-

следованием Lejeune et al., при котором на мышинной модели было показано, что истощение В-клеток предотвращает накопление патогенных Т-клеток и развитие активной формы заболевания [52].

Помимо повышенного количества Т-клеток и плазматических клеток у пациентов с активной целиакией, описано увеличение популяций клеток врожденного иммунного ответа, включая эозинофилы, базофилы, тучные клетки, нейтрофилы и дендритные клетки [43, 53]. Увеличение числа тучных клеток при активной целиакии коррелирует с гистологической оценкой Marsh и становится клеточным источником TNF α , IL-6, IL-17, а также моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [53, 54]. Нейтрофильная инфильтрация тонкой кишки в ответ на введение глютена может быть объяснена секрецией IL-8 активированными Т-клетками [55]. Также было обнаружено, что пептиды глиаина обладают свойствами хемоаттрактанта нейтрофилов [56]. Более того, даже у пациентов в стадии ремиссии целиакии отмечалась инфильтрация нейтрофилами слизистой оболочки тонкой кишки [57]. В другом исследовании после введения глютена наблюдалось увеличение плотности нейтрофилов, а также моноцитов и дендритных клеток [58]. Дендритные клетки могут выполнять различные функции, такие как индукция воспалительной реакции, стимулирование Т-клеток и контроль иммунного ответа путем индукции регуляторных Т-клеток [59, 60].

С патогенетической точки зрения целиакия является одним из наиболее изученных иммуноопосредованных заболеваний, однако многое в механизмах ее развития еще предстоит исследовать. Существующие представления о патогенезе глютенной энтеропатии положены в основу современного протокола диагностики, а также являются неотъемлемой частью процесса разработки методов медикаментозного лечения заболевания. ■

Литература

1. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций / Е.А. Рославцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 188 (4). С. 199–227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227.
2. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 1. P. 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
3. Целиакия: клинические особенности / И.Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. 2014. № 3. С. 62–67. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22514377>.

4. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone [et al.] // *BMC Medicine*. 2012. Vol. 7, No. 10. P. 13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13\.
5. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue / L. Shan [et al.] // *Science*. 2002. Sep. 27. Vol. 297, No. 5590. P. 2275–2279. DOI: 10.1126/science.1074129.
6. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // *Physiological Reviews*. 2011. Vol. 91, No. 1. P. 151–175. DOI: 10.1152/physrev.00003.2008.
7. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией / Ю.А. Дмитриева [и др.] // *Медицинский совет*. 2020. № 10. С. 74–80. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.
8. Genetics in coeliac disease / D.A. van Heel [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005. Vol. 19, No. 3. P. 323–339. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. 604 с.
10. Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease // *Annual Review of Immunology*. 2000. Vol. 18. P. 53–81. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
11. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease / F. Petronzelli [et al.] // *Annals of Human Genetics*. 1997. Vol. 61 (Pt 4). P. 307–317. DOI: 10.1046/j.1469-1809.1997.6140307.x.
12. Catassi C., Fasano A. Celiac disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2008. Vol. 24, No. 6. С. 687–691. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830edc1e.
13. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity / P. Holopainen [et al.] // *Gut*. 2001. Vol. 48, No. 5. P. 696–701. DOI: 10.1136/gut.48.5.696.
14. Evaluation of cytokine polymorphisms (TNFalpha, IFNgamma and IL-10) in Down patients with coeliac disease / F. Cataldo [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. 2005. Vol. 37, No. 12. P. 923–927. DOI: 10.1016/j.dld.2005.08.001.
15. Epidemic of coeliac disease in Swedish children / A. Ivarsson [et al.] // *Acta Paediatrica*. 2000. Vol. 89, No. 2. P. 165–171. DOI: 10.1080/080352500750028771.
16. Целиакия и ассоциированные эндокринные заболевания / Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова, И.М. Османов [и др.] // *Практика педиатра*. 2022. № 2. С. 23–31.
17. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A.K. Akobeng [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. 2006. Vol. 91, No. 1. P. 39–43. DOI: 10.1136/adc.2005.082016.
18. Henriksson C., Boström A.M., Wiklund I.E. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update // *Evidence-based medicine (EBM)*. 2013. Vol. 18, No. 3. P. 98–103. DOI: 10.1136/eb-2012-100607.
19. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease / J.M. Norris [et al.] // *JAMA*. 2005. May 18. Vol. 293, No. 19. P. 2343–2351. DOI: 10.1001/jama.293.19.2343.
20. Størdal K., White R.A., Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132, No. 5. P. e1202-9. DOI: 10.1542/peds.2013-1752.
21. 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.
22. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease / S.L. Vriezinga [et al.] // *New England Journal of Medicine (NEJM)*. 2014. Oct. 2. Vol. 371, No. 14. P. 1304–1315. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172.
23. 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.
24. Sandberg-Bennich S., Dahlquist G., Källén B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections // *Acta Paediatrica*. 2002. Vol. 91, No. 1. P. 30–33. DOI: 10.1080/080352502753457905.
25. Plot L., Amital H. Infectious associations of Celiac disease // *Autoimmunity Reviews*. 2009. Vol. 8, No. 4. P. 316–319. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.10.001.
26. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study / L.C. Stene [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 101, No. 10. P. 2333–2340. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x.
27. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort / C.R. Kahrs [et al.] // *British Medical Journal*. 2019. Feb. 13. Vol. 364. P. 1231. DOI: 10.1136/bmj.1231.
28. Enterovirus Infections Are Associated With the Development of Celiac Disease in a Birth Cohort Study / M. Oikarinen [et al.] // *Frontiers In Immunology*. 2021. Feb. 2. Vol. 11. P. 604529. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604529.
29. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease / R. Bouziat [et al.] // *Science*. 2017. Apr. 7. Vol. 356, No. 6333. P. 44–50. DOI: 10.1126/science.aah5298.
30. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents / M. Hemming-Harlow [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019. Vol. 38, No. 5. P. 539–541. DOI: 10.1097/INF.0000000000002281.
31. Paediatric rotavirus vaccination, coeliac disease and type 1 diabetes in children: a population-based cohort study / T. Inns [et al.] // *BMC Medicine*. 2021. Jun. 29. Vol. 19, No. 1. P. 147. DOI: 10.1186/s12916-021-02017-1.
32. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии / С.И. Ситкин, Е.Б. Авалуева, Л.С. Орешко, А. Хавкин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66, № 2. С. 116–122.
33. Verdu E.F., Schuppan D. Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, No. 5. P. 1395–1411.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.016.
34. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity / A. Caminero [et al.] // *Gastroenterology*. 2016. Oct. Vol. 151, No. 4. P. 670–683. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.041.

35. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease / J. Petersen [et al.] // *Nature Structural & Molecular Biology*. 2020. Vol. 27, No. 1. P. 49–61. DOI: 10.1038/s41594-019-0353-4.
36. Serological responses to microbial antigens in celiac disease patients during a gluten-free diet / S. Ashorn [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. 2009. Vol. 29, No. 2. P. 190–195. DOI: 10.1007/s10875-008-9255-7.
37. Microbial Biomarkers in Patients with Nonresponsive Celiac Disease / L. Viitasalo [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. 2018. Vol. 63, No. 12. P. 3434–3441. DOI: 10.1007/s10620-018-5285-z.
38. Iversen R., Sollid L.M. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2023. Vol. 24, No. 18. P. 47–70. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634.
39. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease / V. Abadie [et al.] // *Nature*. 2020. Vol. 578, No. 7796. P. 600–604. DOI: 10.1038/s41586-020-2003-8.
40. Evidence That Pathogenic Transglutaminase 2 in Celiac Disease Derives From Enterocytes / R. Iversen [et al.] // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No. 2. P. 788–790. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.018.
41. Levescot A., Malamut G., Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease // *Gut*. 2022. Jul. 25. Vol. 71, No. 11. P. 2337–2349. DOI: 10.1136/gut-jnl-2021-326257.
42. Sollid L.M. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease // *Immunogenetics*. 2017. Vol. 69, No. 8–9. P. 605–616. DOI: 10.1007/s00251-017-0985-7.
43. Sollid L.M., Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders // *Current Opinion in Immunology*. 2011. Vol. 23, No. 6. P. 732–738. DOI: 10.1016/j.coi.2011.08.006.
44. Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease / G. Goel [et al.] // *Science Advances*. 2019. 7. Vol. 5, No. 8. P. eaaw7756. DOI: 10.1126/sciadv.aaw7756.
45. Waldmann T.A., Miljkovic M.D., Conlon K.C. Interleukin-15 (dys)regulation of lymphoid homeostasis: Implications for therapy of autoimmunity and cancer // *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Jan. 6. Vol. 217, No. 1. P. :e20191062. DOI: 10.1084/jem.20191062.
46. Strong Clonal Relatedness between Serum and Gut IgA despite Different Plasma Cell Origins / R. Iversen [et al.] // *Cell Reports*. 2017. Sep. 5. Vol. 20, No. 10. P. 2357–2367. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.036.
47. Longevity, clonal relationship, and transcriptional program of celiac disease-specific plasma cells / I. Lindeman [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. 2021. Feb. 1. Vol. 218, No. 2. P. :e20200852. DOI: 10.1084/jem.20200852.
48. Restricted VH/VL usage and limited mutations in gluten-specific IgA of coeliac disease lesion plasma cells / Ø. Dunand [et al.] // *Nature Communications*. 2014. Vol. 9, No. 5. P. 4041. DOI: 10.1038/ncomms5041.
49. Transglutaminase 2-specific coeliac disease autoantibodies induce morphological changes and signs of inflammation in the small-bowel mucosa of mice / S. Kallioikoski [et al.] // *Amino Acids*. 2017. Vol. 9, No. 3. P. 529–540. DOI: 10.1007/s00726-016-2306-0.
50. B cell tolerance and antibody production to the celiac disease autoantigen transglutaminase 2 / M.F. du Pré [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Feb. 3. Vol. 217, No. 2. P. :e20190860. DOI: 10.1084/jem.20190860.
51. Pediatric Celiac Disease and Selective IgA Deficiency: Unexpected Sequence of Events / M.C.E. Andersen [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. 2022. Aug. Vol. 42, No. 6. P. 1342–1346. DOI: 10.1007/s10875-022-01297-3.
52. Lejeune T., Meyer C., Abadie V. B Lymphocytes Contribute to Celiac Disease Pathogenesis // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160, No. 7. P. 2608–2610.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.063.
53. Mast cells are associated with the onset and progression of celiac disease / B. Frossi [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 139, No. 4. P. 1266–1274.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.011.
54. Marsh M.N., Heal C.J. Evolutionary Developments in Interpreting the Gluten-Induced Mucosal Celiac Lesion: An Archimedean Heuristic // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, No. 3. P. 213. <https://doi.org/10.3390/nu9030213>.
55. Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease / G. Goel [et al.] // *Science Advances*. 2019. Aug. 7. Vol. 5, No. 8. P. :eaaw7756. DOI: 10.1126/sciadv.aaw7756.
56. Gliadin Induces Neutrophil Migration via Engagement of the Formyl Peptide Receptor, FPR1 / K.M. Lammers [et al.] // *PLoS One*. 2015. Sep. 17. Vol. 10, No. 9. P. :e0138338. DOI: 10.1371/journal.pone.0138338.
57. Neutrophil recruitment and barrier impairment in celiac disease: a genomic study / B. Diosdado [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007. Vol. 5, No. 5. P. 574–581. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.11.014.
58. Rapid accumulation of CD14+CD11c+ dendritic cells in gut mucosa of celiac disease after in vivo gluten challenge / A.C. Beitnes [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 3. P. :e33556. DOI: 10.1371/journal.pone.0033556.
59. Anderson R.P. Innate and adaptive immunity in celiac disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2020. Vol. 36, No. 6. P. 470–478. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000672.
60. Celiac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder / M.R. Dunne [et al.] // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 8, No. 11. P. 1374. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01374.

Ю.А. Дмитриева^{1,2}, канд. мед. наук, И.Д. Майкова², канд. мед. наук, Е.В. Скоробогатова^{1,2}, канд. мед. наук, Ж.В. Полякова², М.А. Меньшикова², И.Н. Захарова¹, д-р мед. наук, профессор

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕЛИАКИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Ключевые слова: целиакия, глютен, дети, мальабсорбция, кишечная непроходимость, инвагинация, энтероколит, кишечная недостаточность, атрофическая энтеропатия, тканевая трансглутаминаза

Keywords: celiac disease, gluten, children, malabsorption, intestinal obstruction, invagination, enterocolitis, intestinal insufficiency, atrophic enteropathy, tissue transglutaminase

Резюме. Целиакия представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание, развивающееся в любом возрасте на фоне регулярного употребления в пищу глютеносодержащих продуктов. Симптомы заболевания крайне разнообразны. У детей раннего возраста в клинической картине, как правило, доминируют гастроинтестинальные проявления. Своевременная диагностика и назначение безглютеновой диеты приводит к быстрому купированию симптомов и улучшению состояния пациентов. Несвоевременная диагностика глютеносодержащей энтеропатии может приводить к развитию серьезных осложнений, одним из которых является динамическая кишечная непроходимость.

Summary. Celiac disease is a chronic immune-mediated disease that develops at any age against the background of regular consumption of gluten-containing foods. The symptoms of the disease are extremely diverse. In young children, the clinical picture is usually dominated by gastrointestinal manifestations. Timely diagnosis and administration of a gluten-free diet leads to rapid relief of symptoms and improvement in the condition of patients. Untimely diagnosis of gluten enteropathy can lead to the development of serious complications, one of which is dynamic intestinal obstruction.

Для цитирования: Клинический случай целиакии, осложненной динамической кишечной непроходимостью / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 37–39.

For citation: A clinical case of celiac disease complicated by dynamic intestinal obstruction / Yu.A. Dmitrieva [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 37–39. (in Russ.)

В настоящее время целиакия рассматривается как иммуноопосредованное системное генетически детерминированное заболевание, возникающее при употреблении глютена, характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и наличием большой комбинации глютен-зависимых клинических проявлений [1, 2].

В раннем возрасте целиакия чаще характеризуется наличием гастроинтестинальных симптомов, при этом наиболее яркая клиническая картина заболевания отмечается у детей первых лет жизни. Заболевание обычно начинается после введения в питание ребенка глютеносодержащих продуктов. Первые признаки синдрома мальабсорбции возникают, как правило, через 8–12 недель, хотя продолжительность латентного периода может быть различной и зависит от ряда сопутствующих факторов [3]. Клинические симптомы целиакии появляются в большинстве случаев постепенно. Дети становятся раздражительными, капризными, вялыми. На эти проявления родители обычно не обращают внимания и часто связывают их с прорезы-

ванием зубов. По мере прогрессии заболевания в клинической картине могут присутствовать снижение аппетита, нарушение темпов физического и психомоторного развития, снижение двигательной активности ребенка. Типичным клиническим проявлением целиакии у детей раннего возраста, как правило, является обильный пенистый, жирный, зловонный стул, полифекалия. Формируется характерный внешний вид больного: на фоне дефицита массы тела, истончения подкожно-жирового слоя, снижения мышечного тонуса обращает на себя внимание значительно увеличенный в размере живот. Иногда дети жалуются на боли в животе, которые чаще имеют непостоянный, тупой характер и локализуются преимущественно в околопупочной области. В тяжелых случаях может отмечаться утрата ранее приобретенных навыков и умений. Диагностика целиакии в таких случаях обычно не представляет сложностей, а своевременное назначение безглютеновой диеты довольно быстро приводит к исчезновению клинических симптомов и нормализации темпов физического и нервно-психического развития ребенка [4]. Несмотря на

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»

столь характерные проявления синдрома мальабсорбции, доминирующие в клинической картине целиакии у детей раннего возраста, даже в случае типичного дебюта заболевания диагноз часто выставляется с запозданием, что может привести к формированию серьезных, жизнеугрожающих осложнений заболеваний. Мы представляем демонстрацию подобного клинического случая.

Девочка 1 года 11 мес поступила в ДГКБ им. З.А. Башляевой по экстренным показаниям с жалобами на вялость, повышение температуры, учащенный разжиженный стул. С учетом особенностей клинической картины была госпитализирована в инфекционное отделение.

При сборе анамнеза стало известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, срочных самостоятельных родов. Вес при рождении 3550 г, длина тела 54 см. С рождения находилась на грудном вскармливании в течение месяца, в последующем была переведена на искусственное вскармливание в связи с развитием мастита у матери. Проводилась повторная смена смесей ввиду наличия у ребенка минимальных пищеварительных дисфункций (вздутие живота, склонность к запорам). Продукты прикорма введены в рацион с 6 месяцев, глютеносодержащие продукты в виде детского печенья, мультизлаковой каши с 10 мес). С 11 мес отмечено замедление темпов прибавки в весе (менее 200 г в мес). В возрасте 1 года вес ребенка составил 9325 г. С года в клинической картине увеличение живота в объеме (расценивалось как конституциональные особенности ребенка), нестабильные темпы прибавки в весе, регулярный, но пестрый стул, девочка стала плаксивой, капризной (расценивалось как синдром прорезывания зубов), стала часто показывать на животик. В возрасте 1 года 7 мес появился учащенный разжиженный стул при отсутствии иных симптомов инфекционного процесса; проводилась терапия пробиотиками, сорбентами, регуляторами моторики кишечника с временным эффектом. В 1 год 9 мес с жалобами на сохранение вялости, потерю в весе и интенсивные боли в животе девочка была госпитализирована в хирургическое отделение стационара. Особенности клинической картины позволили предположить наличие у ребенка кишечной непроходимости. По данным рентгенологического исследования брюшной полости, определены множественные уровни жидкости, расширение петель кишечника в эпигастриальной области. Последующее выполнение рентгенконтрастного исследования не выявило нарушения прохождения бария по кишечнику, ввиду чего клиническая ситуация была расценена как функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. С рекомендациями симптоматической терапии ребенок был выписан домой. Спустя сутки после выписки в связи с повторным ухудшением состояния (гипорексия, сохраняющиеся боли в животе, многократный жидкий стул, повышение температуры тела до фебрильных цифр) бригадой скорой медицинской помощи доставлена в ДГКБ им. З.А. Башляевой.

Состояние ребенка на момент поступления в стационар расценено как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена выраженным интоксикационным синдромом, диареей с формированием симптомов дегидратации. Параметры физического развития (рост 81 см (SDS – 1,59), вес 8450 г, ИМТ 12,88 кг/м² (SDS – 2,9)) соответствовали наличию у девочки острой белково-энергетической недостаточности умеренной степени. По результатам первичного лабораторного обследования в клиническом анализе крови определен умеренно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (WBC 12,7 x 10⁹). В биохимическом анализе крови отмечено снижение концентрации общего белка до 55,4 г/л (n = 58–74), умеренная трансаминаземия АЛТ 52,3 ед/л (n < 31), АСТ 56,1 ед/л (n < 37), повышение гамма-глутамилтранспептидазы 50,5 ед/л (n = 5–32) С-реактивного белка 19,1 мг/л (n = 0–5). По данным КЩС, зафиксирован декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,32 BE –8,8). По результатам рентгенологического исследования продолжали определяться множественные горизонтальные уровни жидкости, скопление бария в проекции тонкой кишки, дистальных отделов толстой кишки (рис. 1).

Эхографически визуализировалось расширение петель кишечника с ослаблением перистальтики, выраженный метеоризм, в мезогастрии слева определялось «мишенеподобное образование», соответствующее формированию тонко-тонкокишечного инвагината. Дополнительно обращали на себя внимание результаты копрологического исследования, выявившие наличие выраженной смешанной стеатореи. По тяжести состояния к концу первых суток госпитализации ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился под наблюдением педиатра и хирурга. Показаний к экстренному оперативному вмешательству определено не было, при динамическом эхографическом контроле инвагинат не определялся. Проводилась антибактериальная (метронидазол, защищенные цефалоспорины III поколения) и инфузионная терапия, на фоне чего у ребенка упорно сохранялись проявления кишечной недостаточности (вздутие живота, учащенный разжиженный стул), низкая толерантность к энтеральному питанию, несмотря на перевод на вскармливание полуэле-

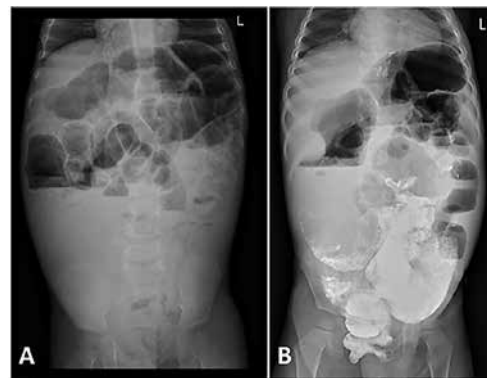


Рис. 1. Рентгенограмма брюшной полости пациентки при первой (А) и второй (В) госпитализации

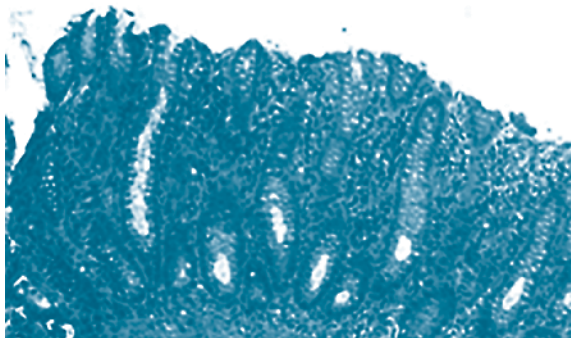


Рис. 2. Атрофическая энтеропатия с межэпителиальным лимфоцитозом в биоптатах нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки

ментной смесью. Данное обстоятельство потребовало проведения частичного парентерального питания. На 8 сутки лечения на фоне сохранения диарейного синдрома в гемограмме определено появление анемии (HGB 103 г/л, RBC 3,65 x 10¹²), тромбоцитопении (124 x 10⁹), нарастание нейтрофилёза со сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм (WBC 6,4 x 10⁹, миелоциты 2%, метамиелоциты 1%, палочкоядерные 16%, сегментоядерные 52%), отмечено повышение концентрации островоспалительных маркеров в крови (прокальцитонин 3,32 нг/мл (n = 0–0,5), С-реактивный белок 74,7 мг/л (n = 0–7)), формирование коагуляционных нарушений, соответствующих развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При микробиологическом исследовании кала определялся активный рост представителей условно-патогенной флоры (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*). *Klebsiella pneumoniae* была также выделена при посеве крови пациентки. По данным дополнительных инструментальных исследований, на данном этапе наблюдения диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Указанные клиничко-лабораторные данные свидетельствовали в пользу формирования генерализованной бактериальной инфекции, наиболее вероятно, как следствие бактериальной транслокации из кишечника у ребенка с динамической кишечной непроходимостью в дебюте заболевания и длительным сохранением кишечной недостаточности. Перевод пациентки на полное парентеральное питание, ротация антибактериальной терапии (назначение карбопенемов, ванкомицина), внутривенное введение иммуноглобулинов, активная посиндромная терапия позволили стабилизировать состояние пациентки и купировать островоспалительные проявления. Принимая во внимание анамнестические данные и тяжесть поражения кишечника в условиях реанимационного отделения, выполнен серологический скрининг на целиакию, по результатам которого выявлено значимое повышение концентрации специфических аутоантител к тканевой трансглутаминазе IgA до 172 ед/мл (n = 0–10). После стабилизации состояния ребенка выполнено эндоскопическое исследование с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. По данным гистологического исследования, определена картина атрофической эн-

теропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 3C (рис. 2), что позволило окончательно верифицировать диагноз целиакии.

После купирования эпизода генерализованной бактериальной инфекции обращало на себя внимание длительное сохранение проявлений кишечной недостаточности (увеличение энтеральной нагрузки сопровождалось эпизодами беспокойства, субфебрилитета, невозможностью эффективного наращивания объема питания), что, с учетом тяжести энтеропатии, определенной по результатам гистологического исследования, определило необходимость проведения курса гормональной терапии (преднизолон из расчета 1 мг/кг/с в течение двух недель с последующей отменой). На фоне гормональной терапии была достигнута четкая положительная динамика в состоянии ребенка, толерантность к энтеральному питанию была постепенно восстановлена, при дальнейшем расширении рациона в рамках строгой безглютеновой диеты диарейный синдром не рецидивировал, достигнута стабильная прибавка в весе.

Данный клинический пример демонстрирует недостаточную настороженность педиатров первичного звена к начальным классическим проявлениям синдрома мальабсорбции в дебюте целиакии. Отсутствие своевременного диагноза и продолжение употребления глютена ребенком позволило развиваться динамической кишечной непроходимости, транзиторной инвагинации, что в последующем стало фоном для формирования энтероколита, ассоциированного с активацией условно-патогенной флоры кишечника, и транслокации бактериальной флоры в системный кровоток. Купирование проявлений кишечной недостаточности стало возможным только на фоне комбинированной антибактериальной терапии и проведения курса гормональной терапии, при том, что в случае диагностики целиакии на стадии начальных проявлений, безглютеновая диета позволила максимально быстро устранить симптомы заболевания и предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений. ■

Литература

1. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций / Е.А. Рославцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 188 (4). С. 199–227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227.
2. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 1. P. 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
3. Целиакия: клинические особенности / И.Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. 2014. № 3. С. 62–67.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Ошибки ведения пациентов с целиакией (на основании анализа Всероссийского консенсуса по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых) // Педиатрия. Consilium Medicum. 2016. № 2. С. 86–90.

И.М. Мосин^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, Е.А. Неудахина², канд. мед. наук, И.Ю. Третьяк², Т.Р. Лаврова², канд. мед. наук, Т.С. Логачева², канд. мед. наук, Е.А. Таширова²

ВРОЖДЕННАЯ ПЕРИПАПИЛЛЯРНАЯ СТАФИЛОМА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ И СИСТЕМНЫЕ АССОЦИАЦИИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Ключевые слова: врожденная перипапиллярная стафилома, синдром Айкарди, окуло-денто-дигитальная дисплазия, кольпоцефалия, складка сетчатки, ретиношизис

Keywords: congenital peripapillary staphyloma, Aicardi syndrome, oculodentodigital dysplasia, colpocephaly, retinal fold, retinoschisis

Резюме. В статье представлен анализ длительного наблюдения 19 детей с редко встречающейся врожденной мальформацией заднего отдела глаза – врожденной перипапиллярной стафилемой. Описаны наиболее характерные офтальмоскопические проявления этого типа аномалий экскавации (складки сетчатки, ретиношизис, отслойка нейроэпителия), установлено ее частое (73,7% глаз) сочетание с другими врожденными изменениями глазного яблока. Приведены наиболее типичные для врожденной перипапиллярной стафилемы изменения глаза при оптической когерентной томографии, эхографии и радиологических исследованиях. Описаны 3 случая сочетания врожденной перипапиллярной стафилемы с мультисистемными заболеваниями – кольпоцефалией, синдромом Айкарди и окуло-денто-дигитальной дисплазией.

Summary. The article presents an analysis of a long-term follow-up of 19 children with a rare congenital malformation of the posterior eye – congenital peripapillary staphyloma. The most characteristic ophthalmoscopic manifestations of this type of excavation abnormalities (retinal folds, retinoschisis, neuroepithelial detachment) are described, and its frequent (73.7% of the eyes) combination with other congenital changes of the eyeball is established. The most typical changes in the eye for congenital peripapillary staphyloma during optical coherence tomography, echography and radiological studies are presented. 3 cases of combination of congenital peripapillary staphyloma with multisystem diseases – colpocephaly, Aicardi syndrome and oculodental digital dysplasia are described.

Для цитирования: Врожденная перипапиллярная стафилома: клинические проявления, офтальмологические и системные ассоциации, тактика ведения / И.М. Мосин [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 40–48.

For citation: Congenital peripapillary staphyloma: clinical manifestations, ophthalmological and systemic associations, management tactics / I.M. Mosin [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 40–48. (in Russ.)

Врожденная перипапиллярная стафилома (ВППС) – редко встречающаяся спорадическая врожденная аномалия неясной этиологии, характеризующаяся наличием глубокой экскавации в области заднего полюса глаза, на дне которой располагается относительно сохраненный диск зрительного нерва (ДЗН) [1–3]. Публикации, посвященные клиническим и функциональным особенностям ВППС, а также ее сочетаниям с мультисистемными генетическими заболеваниями, немногочисленны, что обуславливает диагностические сложности и ошибки при интерпретации результатов офтальмоскопии, нерациональную тактику ведения больных с данной мальформацией заднего отрезка глазного яблока и низкие функциональные результаты их лечения [2–10].

Цель – исследовать клинические и функциональные изменения у больных с врожденной перипапиллярной стафилемой, а также ее сочетания с другими патологическими состояниями глаз и мультисистемными заболеваниями.

Материалы и методы. Анализировали результаты обследования и длительного наблюдения 19 детей в возрасте от 5 лет до 18 лет с ВППС, впервые выявленной в ходе офтальмологического обследования в возрасте 2–6 мес. Все дети были рождены в срок и имели массу тела от 2700 до 3600 г. Период наблюдения составлял от 5 до 18 лет. Офтальмологическое обследование включало авторефрактометрию и скиаскопию в условиях медикаментозного мидриаза по-

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

сле инстилляции 1%-го раствора циклопентолата, биомикро- и офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты, спектральную оптическую когерентную томографию, регистрацию ЭРГ (при первом обследовании) и ЗВП (при первом обследовании и при повторных визитах до достижения возраста 3,5 лет), табличную визометрию (при обследовании в возрасте старше 3,5 лет), нейросонографию, КТ и/или МРТ головного мозга и орбит.

Результаты. Аномалия выявлена у 8 мальчиков и 11 девочек. Поражение было односторонним у 11 детей, двусторонним – у 8. У 14 (73,7%) детей отмечалась гетеротропия: у 11 – эзотропия, у 3 – экзотропия. У 9 (47,4%) детей определялся горизонтальный нистагм.

При офтальмоскопии в 26 глазах в заднем полюсе определялось обширное чашеобразное углубление, на дне которого располагался практически неизменный, в некоторых случаях – слегка увеличенный в диаметре, диск зрительного нерва (рис. 1–4), в одном глазу было обнаружено небольшое по диаметру (около 0,7 РД) отверстие с интенсивной пигментацией по периметру, являвшееся входом в камеру стафиломы, расположенной позади этой своеобразной «тали» (рис. 3 б) деформированного глазного яблока. Данное отверстие было установлено также при В-эхографии глаза (см. рис. 3 д) и ОКТ (рис. 3 г). Глазное яблоко на аксиальных срезах при ультразвуковом исследовании и КТ напоминало асимметричные песочные часы (рис. 3 д, е), а «талия» представляла собой кольцевидное преддверие второй полости деформированного глазного яблока. Похожие изменения при эхографии глазного яблока и МРТ орбиты ранее представили М. Теке и соавт. (2012), которые наблюдали годовалую девочку с односторонней ВППС, ипсилатеральной высокой миопией и отсутствием фиксации [8].

Во всех глазах при офтальмоскопии определялись грубые атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки (рис. 1–4) в пределах экскавации и вдоль ее границы, в 9 глазах выявлялись складки сетчатки желтого цвета, локализующиеся в области стенок и краев дефекта (рис. 1 и 2), преимущественно с височной стороны. В 11 глазах при офтальмоскопии и/или ОКТ была обнаружена плоская отслойка нейроэпителия в границах экскавации, а в 6 глазах – отслойка нейроэпителия распространялась за ее пределы (рис. 2 а, в). В 7 глазах выявлены демаркационные пигментные линии (рис. 1 б), сформировавшиеся вдоль границы ранее существовавшей и впоследствии самопроизвольно полностью или частично прилегшей отслойки сетчатки. В 9 глазах определялись множественные кисты нейроэпителия (ретиношизис) на склоне экскавации (рис. 1 г), а в 5 глазах – в перифокальной области. В 9 глазах при офтальмоскопии и/или ОКТ обнаружены эпиретинальные мембраны с признаками тракций или без них, в 2 глазах – витреомакуляр-

ный тракционный синдром (рис. 5 е). У одной девочки с синдромом Айкарди и ВППС одного глаза и синдромом выюнка второго глаза были выявлены лакунарные хориоретинальные очаги обоих глаз (рис. 6 а, б).

У всех больных сосуды сетчатки, выходящие за пределы чашеобразной впадины, имели нормальные ход и калибр. В 7 глазах были обнаружены остатки персистирующей фетальной сосудистой сети (персистирующая зрачковая мембрана – 5 глаз (рис. 5 б) и/или первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело – 3 глаза). Персистирующие остатки *a. hyaloidea* обуславливали тракционные перифокальные изменения нейроэпителия и пигментного эпителия сетчатки. В 11 глазах при офтальмоскопии, а также в ходе проведения ОКТ и В-эхографии наблюдались эпизодические самопроизвольные сокращения стафиломы, не зависящие от дыхания, пульса и изменений освещенности в ходе биомикроскопии. У двоих детей с двусторонней аномалией сокращения ВППС правого и левого глаз были асинхронными.

Фовеа в 10 глазах располагалась на склоне экскавации или в ее глубине, в 17 глазах – рядом с ней. В возрасте 4 лет и старше острота зрения 11 глаз, в которых фовеа локализовалась вне экскавации (рис. 2 а, рис. 3) составляла 0,6–1,0, в 6 глазах – 0,05–0,5, что было связано с сопутствующими изменениями сетчатки и/или ДЗН (витреомакулярный тракционный синдром, первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело, локальная отслойка нейроэпителия или пигментного эпителия сетчатки, атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки) или амблиопией. Острота зрения 10 глаз, в которых фовеа частично или полностью была расположена в пределах экскавации, варьировала от 0 до 0,04.

При ультразвуковом исследовании, КТ и/или МРТ глаза и орбиты определялся глубокий (от 2,3 до 7,5 мм) дефект в заднем полюсе (рис. 2 г), а в 6 случаях – сквозное отверстие в заднем полюсе, соединяющее полость глаза со стафиломой, которая выглядела на эхограмме или томограмме как дополнительная колбообразная камера (см. рис. 3 д, е; рис. 6 в, д) с аксиальным размером от 6,2 до 17,8 мм. Аналогичные изменения при эхографии или КТ орбиты у больных с ВППС были ранее представлены в литературе [4, 6–10]. Иногда ВППС имеет значительные размеры, а в проекции ее краев определяются кальцинаты [9, 10], что может имитировать при рентгеновской КТ ретробульбарную опухоль [9].

Во всех случаях, кроме первого, при скиаскопии и авторефрактометрии пораженных глаз определялась миопия от – 2,0 до – 12,5 дптр, сочетающаяся с астигматизмом от 1,0 до 5,5 дптр. В одном глазу (характеристики этого глаза представлены в тексте и на рис. 3 б, г, д, е) была установлена гиперметропия + 6,5 дптр за счет того, что луч ретиноскопа попа-

дал только на заднюю стенку 1-й камеры укороченного деформированного глазного яблока (до 20,98 мм в возрасте 13 лет) из-за слишком малого диаметра отверстия ведущего непосредственно в полость стафиломы. Необходимо отметить, что миопия, как правило, сочетающаяся с астигматизмом, наблюдалась почти у всех пациентов с ВППС, описанных в литературе [1, 4–8, 10–12].

Электроретинограмма (ЭРГ) пораженного глаза у всех детей была субнормальная, за исключением одной девочки с окуло-денто-дигитальной дисплазией, чьи глазные донья и результаты ОКТ представлены на рис. 5, у которой отмечалась выраженная редукция палочкового ответа до уровня шумов на фоне незначительного снижения остальных типов ЭРГ.

При регистрации вспышечных ЗВП в возрасте 3–6 мес у всех пациентов с вовлечением макулы в границы экскавации выявлялось значительное снижение амплитуды основного позитивного компонента P100 ЗВП без изменений его латентности, а у детей с сохранной макулой амплитудно-временные параметры позитивного компонента P100 соответствовали возрастным нормативам.

У одной девочки с двусторонней аномалией определялись микрокорнеа (рис. 5) обоих глаз (диаметр роговицы (WTW) составлял по данным оптической биометрии 9,4 мм), персистирующая фетальная сосудистая сеть на передней капсуле хрусталика (персистирующая зрачковая мембрана), выраженная депигментация сетчатки в заднем полюсе и на периферии, что позволяло визуализировать хориокапилляры, а также значительное снижение амплитуды палочкового ответа при регистрации ЭРГ. У двоих детей (в 3 глазах) была обнаружена (у 2 – с персистирующей зрачковой мембраной, у 1 – с персистирующим первичным гиперпластическим стекловидным телом) частичная врожденная катаракта, которая не прогрессировала в течение периода наблюдения.

У одной девочки была установлена ипсилатеральная эпibuльбарная хористома (липодермоид), характеризовавшаяся прогрессирующим течением (рис. 1 д, е). У 7 из 11 детей с односторонней ВППС были обнаружены аномалии ДЗН парного глаза (псевдозастойный диск – 5 глаз, гипоплазия зрительного нерва – 1 глаз, синдром вьюнка и лакунарные хориоретинальные очаги – 1 глаз), у 5 детей была выявлена контралатеральная миопия от – 2,0 до – 4,0 дптр.

За период наблюдения у одного пациента с односторонним поражением развилась тотальная отслойка сетчатки, а в последующем – осложненная катаракта, длительная гипотония и в конечном итоге субатрофия глазного яблока. В остальных глазах изменения в заднем полюсе глаза оставались стабильными.

Реабилитация пациентов с врожденной перипиллярной стафиломой включала оптическую (очковую или контактную) коррекцию, плеоптику и ортоптику. При использовании длительной (в течение нескольких лет) окклюзии лучше видящего глаза на 5–6 часов в день у 9 детей с односторонним поражением и у двоих детей с двусторонней асимметричной аномалией удалось добиться существенного повышения остроты зрения (на 2–23 опто типа). У 14 больных (у 10 – с косметической целью, а у 4 – по функциональным показаниям и с формированием в ходе последующего наблюдения бинокулярного зрения) была проведена хирургическая коррекция косоглазия, у 1 – удаление хористомы (рис. 1).

Экстраокулярная симптоматика была обнаружена у 3 детей. У одного мальчика с односторонней ВППС, нистагмом и эзотропией при МРТ определялись агенезия мозолистого тела и кольцецефалия (рис. 4 б), обуславливающая поражение зрительной лучистости.

У одной девочки с глазо-зубо-пальцевым синдромом, обусловленным нарушением нуклеотидной последовательности *c.94T>G (p.Phe32Val)* во 2 экзоне гена *GJA1* в гетерозиготном состоянии, изменения глаз включали двустороннюю ВППС (рис. 5 в, г), а также другие нарушения – двусторонние микрокорнеа (рис. 5 б) и персистирующую фетальную сосудистую сеть (персистирующую зрачковую мембрану), палочковую дистрофию сетчатки, витреомакулярный тракционный синдром (рис. 5 е). Помимо изменений глаз, у девочки были установлены синдактилия 4–5 пальцев и гипоплазия 5 пальца обеих кистей с наличием 2 фаланг, аномалии лицевого скелета (блефарофимоз, гипоплазия нижней челюсти и крыльев носа (рис. 5 а), микроденция, а при КТ головного мозга – кальцинаты латеральных ядер таламусов, дилатация межполушарной щели и атрофические изменения лобных долей. У сестры девочки и ее родителей данной мутации не было.

На основании результатов офтальмоскопии, нейросонографии, КТ головного мозга и экстраокулярной симптоматики у одной девочки с ВППС был установлен синдром Айкарди [13]. У нее были обнаружены двусторонние хориоретинальные лакунарные очаги, синдром вьюнка правого глаза и ВППС левого глаза (рис. 6). При В-эхографии глаза (рис. 6) и КТ орбиты (рис. 6) глаз напоминал асимметричные песочные часы за счет глубокой экскавации. Экстраокулярные нарушения включали двойную гемиплегию, агенезию мозолистого тела (рис. 6), кисты сосудистых сплетений, вентрикулодилатацию, кисту задней черепной ямки, симптоматические инфантильные спазмы (более 50 эпизодов в сутки). При регистрации ЭЭГ была установлена модифицированная (атипичная) гипсаритмия по типу «угнетение – вспышка», корковая ритмика была полностью

дезорганизована и хаотична, основной ритм неразличим. Приведенное в нашей публикации наблюдение ВППС у ребенка с синдромом Айкарди – второе описание подобного сочетания в мировой литературе. Ранее ВППС у девочки с синдромом Айкарди наблюдали J. Sy и R. Tan [14].

Сочетание ВППС с экстраокулярной патологией встречается чрезвычайно редко [1–3, 6]. Казуальный случай двусторонней врожденной перипапиллярной стафиломы, сочетающейся с атипичной гемимегалоэнцефалией и гипоплазией зрительной лучистости у 4-летнего мальчика с себорейным невусом Ядассона, был описан M. Brodsky и соавт. (1997) [15]. Известны единичные сочетания ВППС с фронтоназальной дисплазией и базальным энцефалоцеле [2, 3, 6], энцефалоцеле и аномалией Киари [16], РНАСЕ-синдромом и врожденным параличом III пары черепно-мозговых нервов [2, 4], расщеплением твердого неба, болезнью мойямойя [17], вентрикуломегалией, кольпоцефалией [1, 3, 4], 18q-синдромом, фациальной инфантильной гемангиомой [2], синдромом Айкарди [14]. Обнаруженное нами сочетание окуло-денто-дигитальной дисплазии и ВППС ранее в мировой литературе не встречалось [18, 19].

Двусторонние случаи ВППС встречаются чрезвычайно редко – в литературе за последние 50 лет нам удалось найти сообщения лишь о 8 двусторонних поражениях [1, 2, 6, 12, 15, 20–22].

Необходимо отметить, что аномалии экскавации, обусловленные нарушениями смыкания эмбриональной щели, в частности колобома зрительного нерва и хориоидеи, а также ВППС, нередко сочетаются с эпibuльбарными хористомами. Сочетание ВППС с ипсилатеральной эпibuльбарной хористой и роговичным дермоидом ранее было также описано M. Brodsky и соавт. (1997) [15]. Обнаруженное нами частое (45,5% случаев) сочетание односторонней ВППС с контралатеральным псевдозастойным диском не было ранее представлено в литературе.

Помимо этих офтальмологических изменений, у пациентов с ВППС были также обнаружены ипсилатеральные гипоплазия зрительного нерва с гипоплазией макулы [15], персистирующая зрачковая мембрана [6], первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело [1, 4, 6], микрофтальм [16], частичная врожденная катаракта [6] и друзы [11]. Кроме того, у больных с односторонней ВППС были описаны контралатеральные микрофтальм [6], атрофия зрительного нерва [15], гипоплазия зрительного нерва, синдром вьюнка [6]. Большинство из этих аномалий глаза были выявлены и у наблюдавшихся нами детей, в частности остатки ипсилатеральной персистирующей фетальной сосудистой сети были обнаружены в 7 (25,9%) глазах с ВППС, врожденная катаракта – в 3 (11,1%), микрофтальм – в 2 (7,4%).

Сокращающуюся ВППС впервые описали J. Wise и соавт. (1966) [23]. Эпизодические изменения размеров стафиломы, наблюдавшиеся нами в 11 из 273 пораженных глаз, не зависели от дыхания, пульса, изменений освещенности в ходе исследования, а у детей с двусторонними поражениями были асинхронны. T. Yoshida и соавт. (2019), используя одновременную видеофиксацию при помощи систем «Retcam 3», также отметили несинхронность сокращений экскавации при двусторонней ВППС [22]. Есть мнения, что изменения диаметра ВППС связаны с сокращением гладкомышечных волокон, располагающихся в ее стенках дистальнее диска зрительного нерва [1, 4, 6, 22, 24], подобно тому, как это бывает при других аномалиях экскавации – колобома зрительного нерва и синдроме вьюнка [1–3, 25]. Триггерные механизмы этого феномена не ясны [1, 5, 6, 22, 24]. K. Hozakono и соавт. (2021) описали 30–40-секундные приступы транзиторного снижения зрения в период сокращения ВППС у 28-летнего пациента (до 20 эпизодов в день) в течение 5-летнего наблюдения. Авторы на основании ангио-ОКТ-мониторинга сокращений стафиломы предположили, что транзиторные приступы потери зрения обусловлены тяжелым венозным стазом и кистозными изменениями фовеолярного нейроэпителия, возникающими в период сокращений [5]. Ранее транзиторную слепоту при сокращении экскавации у ребенка с синдромом вьюнка наблюдал M. Brodsky (2006) [26].

Не было сведений о семейных случаях ВППС или закономерных генетических абберациях, обуславливающих ее формирование [1–3, 6]. В наблюдаемой нами группе детей две девочки с двусторонней ВППС были сестрами. Важно отметить, что у матери этих девочек, а также у матери мальчика с двусторонней стафиломой (рис. 3) также были обнаружены аномалия зрительного нерва, но не ВППС (рис. 3 ж).

Факт относительной сохранности диска зрительного нерва и сосудов сетчатки при перипапиллярной стафиломе позволяет предположить, что развитие этих структур практически завершается к моменту, когда она начинает формироваться. Клинические проявления свидетельствуют о нарушениях со стороны перипапиллярной опорной ткани, что, возможно, связано с незавершенной дифференциацией склеры из заднего нервного гребня на 20 неделе гестации [1–3, 6].

Высокая или нормальная острота зрения нередко отмечается у больных с ВППС. Как правило, речь идет о пациентах, у которых фовеолярная зона располагается вне границ экскавации и относительно интактна (нет отслойки нейроэпителия, выраженных кистозных изменений, складок сетчатки, витреомакулярных тракций) [4, 5, 11, 20, 24, 27–29]. S. Woo и J. Hwang (2009) описали 4-летнего мальчика с ВППС и высокими зрительными функциями, у ко-

торого ретиношизис и серозная отслойка сетчатки были выявлены при ОКТ вдоль височного края экскавации [28], что очень схоже с одним из наблюдаемых нами детей, чьи результаты обследования представлены как иллюстрация (рис. 2 а, в). Наоборот, низкая острота зрения (от светоощущения до 0,04) отмечается у пациентов с вовлечением фовеа в границы экскавации [4, 6–8, 30].

Ранее мы, а также S. Kim и соавт. (2005) отмечали, что сниженная острота зрения у детей с ВППС может увеличиваться при использовании окклюзии контралатерального глаза [4, 6].

В литературе есть публикации о развитии отслойки сетчатки у пациентов с ВППС и ее успешном лечении [6, 31]. X. Сао и соавт. (2018) сообщили о формировании регматогенной отслойки сетчатки у 17-летнего ребенка с сокращающейся ВППС. Авторам удалось после проведения витрэктомии достичь полного прилегания сетчатки и сохранения высокой (0,2) остроты зрения глаза с ВППС [31].

Таким образом, постоянная оптическая коррекция и продолжительная окклюзия лучше видящего глаза, назначаемые в раннем и дошкольном возрасте, позволяют значительно улучшить зрительные функции и достичь предметного зрения у тех больных, у которых макула частично или полностью располагалась за пределами экскавации.

ВППС часто сочетается с ипси- и контралатеральными аномалиями глаз. Ипсилатеральные изменения переднего отрезка глаза обнаружены в 11 (40,7%) глазах, заднего отрезка – в 9 (33,3%) глаз. Контралатеральные нарушения выявлены у 8 (72,7%) из 11 детей с односторонней ВППС.

Представленные наблюдения и возможные системные ассоциации, встречающиеся у детей с ВППС, указывают на важную роль офтальмоскопической диагностики в раннем возрасте. Адекватная верификация аномалий экскавации часто является ключом к верному диагнозу при множестве мультисистемных заболеваний, таких как РНАСЕ-синдром, болезнь мойямойя, окуло-денто-дигитальная дисплазия, синдромы Айкарди, CHARGE и др. ■

Литература

1. Мосин И.М. Врожденные и приобретенные заболевания зрительного нерва // Руководство по клинической офтальмологии / под ред. А.Ф. Бровкиной, Ю.С. Астахова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. С. 494–567.
2. Dutton G.N. Congenital disorders of the optic nerve: excavations and hypoplasia // Eye. 2004. Vol. 18. P. 1038–1048.
3. Taylor D. Developmental abnormalities of the optic nerve and chiasm // Eye. 2007. Vol. 21. P. 1271–1284.
4. Офтальмологические и системные изменения у детей с врожденной перипапиллярной стафиломой / И.М. Мосин, Н.В. Славинская, Е.В. Ярославцева, Е.А. Неудахина // Российская педиатрическая офтальмология. 2008. № 2. С. 17–19.
5. Hokazono K., Carstens L.D., Monteiro M.L.R. Contractile peripapillary staphyloma: OCTA documentation of increased peripapillary vessel density during transient visual loss episodes // American Journal of Ophthalmology. Case Rep. 2021. Vol. 21. P. 101010.
6. Peripapillary staphyloma: clinical features and visual outcome in 19 cases / S.H. Kim, Mi Y. Choi, Y.S. Yu, J.W. Huh // Archives of Ophthalmology. 2005. Vol. 123, No. 10. P. 1371–1376.
7. Mela E.K., Tzimas A.S., Gartaganis S.P. Large congenital posterior staphylomas // Acta Ophthalmologica Scand. 2004. P. 633–634.
8. A peripapillary staphyloma case presenting with unilateral non-fixing eye / M.Y. Teke [et al.] // Turkish Journal of Ophthalmology. 2012. Vol. 42, No. 5. P. 397–399.
9. Misdiagnosis of peripapillary staphyloma as retrobulbar tumor: a case report / Y. Du, C.X. Zhou, J.-F. He, S.-Q. Lu // Neuro-Ophthalmology. 2009. Vol. 33, No. 4. P. 205–208.
10. Markić B., Mavija M., Ignjatić E. Atypical form of congenital excavated anomaly of the optic disc with characteristics of peripapillary staphyloma and morning glory anomaly // Scripta Medica. 2013. Vol. 44, No. 1. P. 27–29.
11. Dias M.R., Ghirelli W. Optic disk drusen associated with congenital peripapillary staphyloma // Revista Brasileira de Oftalmologia. 2018. Vol. 77, No. 3. P. 146–148.
12. Blair M.P., Blair N.P., Rheinstrom S.D. A case of peripapillary staphyloma // Archives of Ophthalmology. 2000. Vol. 118, No. 8. P. 1138.
13. Нейро-офтальмологические и радиологические проявления синдрома Айкарди / И.М. Мосин, О.Ю. Васильева, П.П. Скрипец, Е.В. Ярославцева // Вестник офтальмологии. 2004. Т. 120. № 2. С. 15–20.
14. Sy J. Belle A., Tan R.J.D. Aicardi syndrome with peripapillary staphyloma: a case report and review of literature // Acta Medica Philippina. 2022. Vol. 56, No. 10. P. 81–86.
15. Oculocerebral dysgenesis in the linear nevus sebaceous syndrome / M.C. Brodsky, J.M. Kincannon, P. Nelson-Adesokan, H.H. Brown // Ophthalmology. 1997. Vol. 104, No. 3. P. 497–503.
16. Grabowska A., Noval S., Martinez-Schmickrath M. Cystic peripapillary staphyloma: a report of two cases // Journal of AAPOS. 2011. Vol. 15, No. 4. P. 384–386.
17. Sabti K., Hajj B.A., Hwang J.-M. Congenital third nerve palsy, moyamoya disease and optic nerve head staphyloma // British Journal of Ophthalmology. 2005. Vol. 89, No. 6. P. 778–779.
18. Аутосомно-доминантная окуло-денто-дигитальная дисплазия с мутацией в гене GJA1. Клинический случай / И.В. Зольникова [и др.] // Офтальмология. 2021. Т. 18, № 1. С. 157–164.
19. Ocular manifestations in oculodentodigital dysplasia resulting from a heterozygous missense mutation (L113P) in GJA1 (connexin 43) / F.U. Musa [et al.] // Eye. 2009. Vol. 23, No. 3. P. 549–555.
20. Caldwell J.B.H., Sears M.L., Gilman M. Bilateral peripapillary staphyloma with normal vision // American Journal of Ophthalmology. 1971. Vol. 71, Iss. 1, P. 2. P. 423–425.

21. Sanjari M.S., Falavarjani K.G., Kashkouli M.B. Bilateral peripapillary staphyloma, a clinicoradiological report // *British Journal of Ophthalmology*. 2006. Vol. 90, No. 10. P. 1326–1327.
22. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma / T. Yoshida [et al.] // *American Journal of Ophthalmology. Case Rep.* 2019. Vol. 13. P. 66–69.
23. Wise J.B., MacLean A.L., Gass J.D. Contractile peripapillary staphyloma // *Archives of Ophthalmology*. 1966. Vol. 75, No. 5. P. 626–630.
24. Unusual trigger for contractile movements of optic disc in peripapillary staphyloma / N.V. Nevin, A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, D.S. Maltsev // *Journal of Current Ophthalmology*. 2022. Vol. 34. P. 369–372.
25. Lee J.E., Kim K.H., Park H.J. Morning glory disk anomaly: a computerized analysis of contractile movements with implications for pathogenesis // *Journal of AAPOS*. 2009. Vol. 13, No. 4. P. 403–405.
26. Brodsky M.C. Contractile morning glory disk causing transient monocular blindness in a child // *Archives of Ophthalmology*. 2006. Vol. 124, No. 8. P. 1199–1201.
27. Wang J.-K., Huang T.-L. Spectral-domain optical coherence tomography findings of peripapillary staphyloma // *BMJ Case Reports*. 2015. DOI:10.1136/bcr-2015-210558.
28. Woo S.J., Hwang J.M. Spectral-domain optical coherence tomography of peripapillary staphyloma // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009. Vol. 247. P. 1573–1574.
29. Turan K.E., Sekeroglu H.T., Sanaç A.S. Peripapillary staphyloma in a child with intermittent exotropia // *Journal of Clinical Case Reports*. 2014. Vol. 4, Iss. 10. P. 1000424.
30. Sindal M.D., Arthi M. Peripapillary staphyloma // *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020. Vol. 68. P. 525.
31. Congenital contractile peripapillary staphyloma with rhegmatogenous retinal detachment / X.Sh. Cao [et al.] // *Retinal Cases & Brief Rep.* 2018. Vol. 12, No. 1. P. 48–49.

Подписи к рисункам

Рис. 1. Результаты обследования девочки с врожденной перипапиллярной стафиломой левого глаза. Глазные донья правого (а) и левого (б) глаз, ипсилатеральная эпibuльбарная хористома (д), результаты оптической когерентной томографии (в, г) и гистологического исследования

а – Псевдозастойный диск зрительного нерва правого глаза (диск проминирует, его границы нечеткие). Зеленая стрелка соответствует скану ОКТ, представленному на рис. 1 в

б – Врожденная перипапиллярная стафилома левого глаза (обширная экскавация в заднем полюсе, на дне которой виден относительно нормальный ДЗН, атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки в пределах экскавации и вдоль ее границ, складка сетчатки желтого цвета у края экскавации в секторе 3–4 часа, демаркационная пигментная линия, начинающаяся в секторе 11.30 и идущая от дефекта; перегиб сосудов через край экскавации). Зеленая стрелка соответствует скану ОКТ, представленному на рис. 1 г

в – Горизонтальный скан длиной 6 мм через диск зрительного нерва: выраженная проминенция ДЗН

г – Горизонтальный скан длиной 6 мм через перипапиллярную область в глубине экскавации: отслойка нейроэпителия, разнокалиберные кисты (ретиношизис) на уровне наружных и внутренних слоев сетчатки

д – Биомикроскопия левого глаза: ипсилатеральная эпibuльбарная хористома (липодермоид)

е – Гистологическое исследование фрагмента удаленной эпibuльбарной хористомы (увеличение $\times 100$, окраска – гематоксилин-эозин): участки зрелой жировой ткани и волокнистой соединительной ткани

Рис. 2. Глазное дно (а), результаты ОКТ (б, в) и эхографии глазного яблока (г) мальчика 5 лет с ВППС

а – Экскавация в заднем полюсе, на дне которой определяются границы ДЗН, желтая складка сетчатки (белая стрелка) в секторе 9 часов, атрофические изменения ПЭС, отложения твердого экссудата (синие стрелки) вдоль края дефекта в секторах 1–4 часа, плоская отслойка нейроэпителия в секторах 1–7 часов, выходящая за пределы экскавации. Зеленые стрелки соответствуют вертикальному и горизонтальному сканам при ОКТ, результаты которой представлены на рис. 2 б и 2 в

б – Вертикальный скан (вертикальная зеленая стрелка на рис. 2 а) через склон дефекта: дизорганизация нейроэпителия, складка сетчатки, кистовидное пространство под нейроэпителием с низкорелективным содержанием, образование высокой рефлексивности под нейроэпителием (субретинальный фиброз)

в – Горизонтальный скан (горизонтальная зеленая стрелка на рис. 2 а) вдоль нижнего края экскавации: ограниченная отслой-

ка нейроэпителия, истончение и сквозные дефекты слоя ПЭС, ниже изменений ПЭС – фоновое усиление сигнала от слоя хориокапилляров

г – Дефект (экскавация) в заднем полюсе глаза глубиной до 6,8 мм и диаметром у основания до 5,7 мм

Рис. 3. Глазные донья правого (а) и левого глаз мальчика 4 лет с двусторонней ВППС, результаты его ОКТ (в, г), эхографии (д) и КТ орбит (е), а также дисплазия ДЗН (ж) у матери ребенка

а – Глубокая экскавация в заднем полюсе, из которой выходят сосуды, имеющие нормальный ход и калибр. ДЗН в глубине дефекта не определяется. Депигментация сетчатки в заднем полюсе. Зеленая стрелка соответствует скану ОКТ, представленному на рис. 3 в

б – В центре входное отверстие в полость стафиломы, из которого выходят сосуды. По периметру отверстия отложения пигмента, в перифокальной области – атрофия пигментного эпителия, хориоретинальные лакунарные очаги (указаны синими стрелками), участки интратетинального фиброза с пигментацией (обозначены черными стрелками). Зеленая стрелка соответствует скану ОКТ, представленному на рис. 3 г

в – Скан длиной 6 мм: обширная экскавация, на дне которой определяются дизорганизация и кистозные изменения нейроэпителия, признаки витреоретинальной адгезии

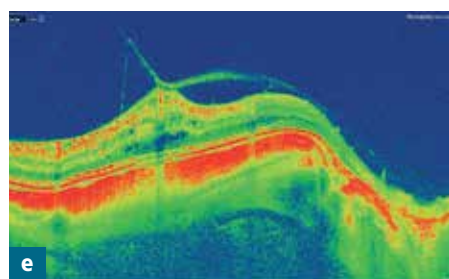
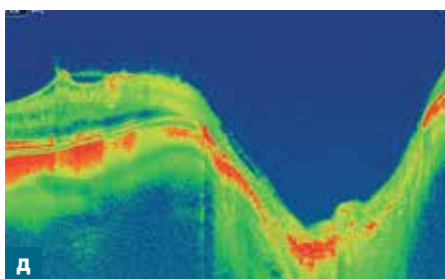
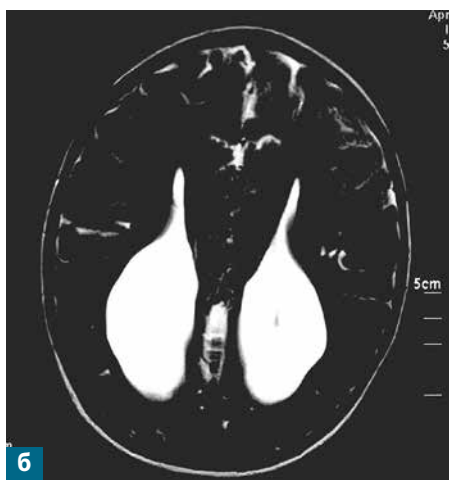
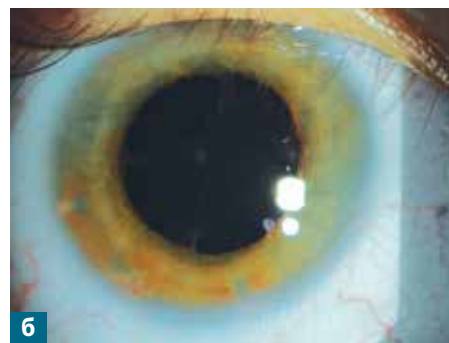


Рис. 4.

Рис. 5.



Рис. 6.

Подписи к рисункам даны в конце статьи после списка литературы

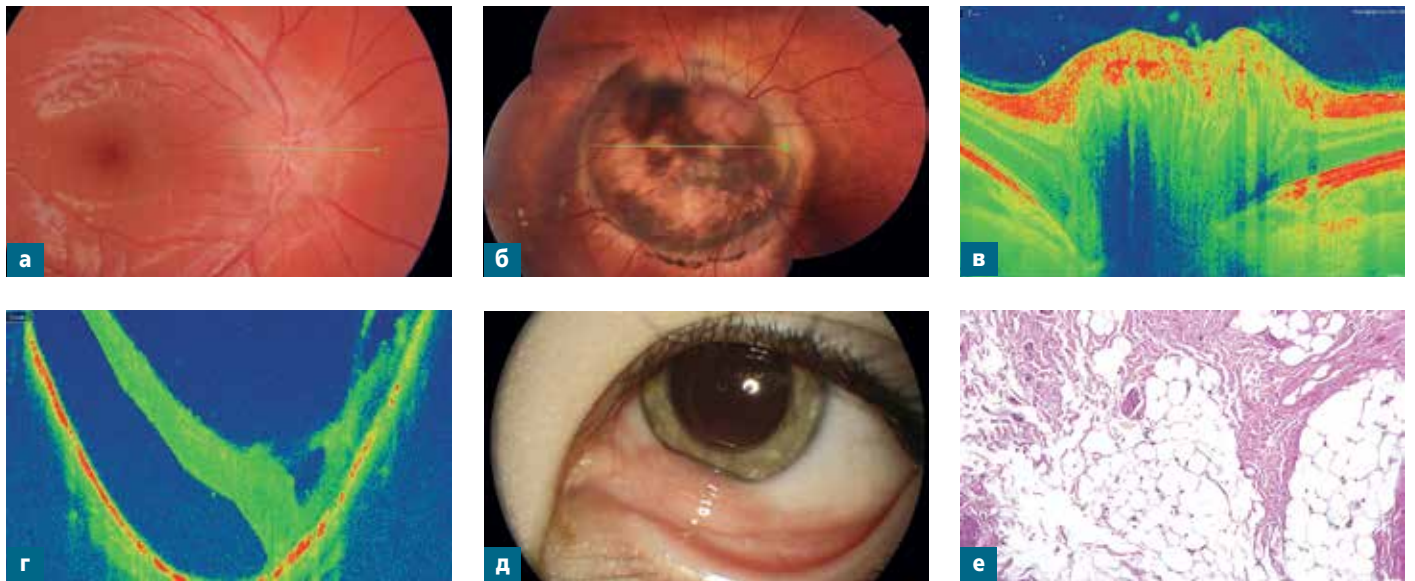


Рис. 1.

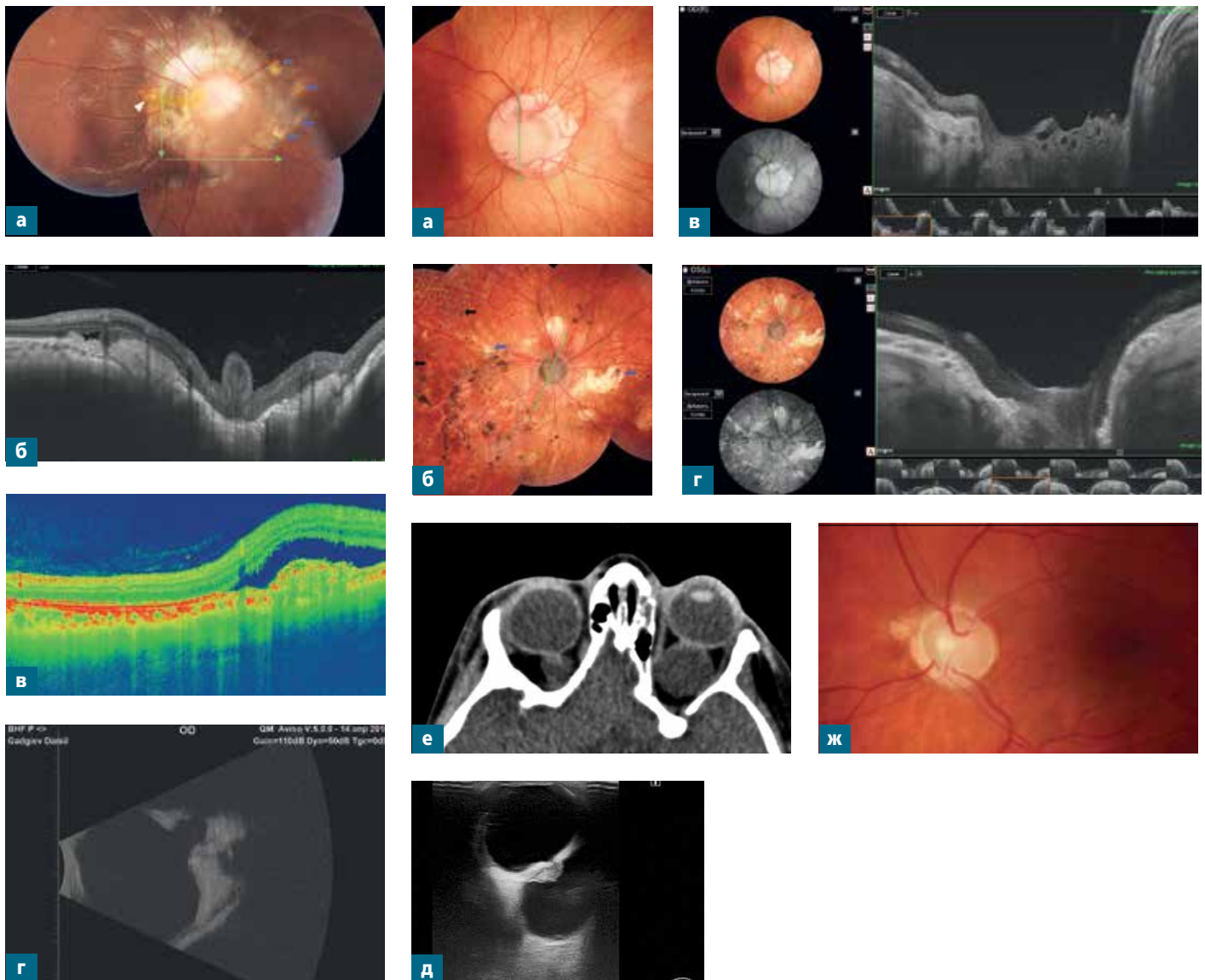


Рис. 2.

Рис. 3.

Подписи к рисункам даны в конце статьи после списка литературы

г – Скан длиной 6 мм: глубокая экскавация в заднем полюсе, в которой справа визуализируется дистальный отрезок канала, соединяющего полости глаза и стафиломы, дизорганизация нейроэпителия в пределах дефекта

д – Двухкамерное деформированное глазное яблоко. В заднем полюсе определяется канал, соединяющий полость глаза со стафиломой

е – Аксиальный срез: оба глаза деформированы (имеют вид асимметричных «песочных часов») за счет примыкания к склере в заднем полюсе в проекции зрительного нерва кистообразного образования с гиподенсивным содержимым (стафиломы)

ж – Значительное увеличение диаметра и глубины экскавации ДЗН, аномальный выход центральных сосудов, перипапиллярная атрофия ПЭС

Рис. 4. Офтальмоскопическая картина (а) и результаты МРТ (б) головного мозга у мальчика с врожденной перипапиллярной стафиломой и кольцоцефалией

а – Глубокое чашеобразное углубление, по краям – атрофические изменения пигментного эпителия. На дне кратера видны нормальные ДЗН и центральные сосуды сетчатки

б – Аксиальный срез: симметричное расширение боковых желудочков в области затылочных рогов, параллельный ход тел боковых желудочков, агенезия мозолистого тела

Рис. 5. Внешний вид (а), результаты биомикроскопии (б), глазные донья правого (в) и

левого (г) глаз и результаты ОКТ (д, е) левого глаза девочки с глазо-зубо-пальцевым синдромом, обусловленным мутацией в гене *GJA1*, двусторонними ВППС, микрокорнеа и персистирующей зрочковой мембраной

а – Гипоплазия нижней челюсти и крыльев носа, микрокорнеа

б – Микрокорнеа (диаметр роговицы – 9,4 мм), персистирующая зрочковая мембрана

в, г – Экскавация в заднем полюсе, выраженная депигментация сетчатки за счет атрофии пигментного эпителия, визуализируются хориоидальные сосуды (в норме не видны)

д – Скан длиной 6 мм через экскавацию (обозначен зеленой стрелкой № 1 на рис. 5 г): глубокая экскавация в заднем полюсе, дизорганизация и истончение нейроэпителия в пределах экскавации, эпиретинальная мембрана; за пределами экскавации – витреоретинальные тракции.

е – Скан длиной 6 мм через макулу (обозначен синей стрелкой № 2 на рис. 5 г): витреомакулярные тракции, множественные мелкие кисты нейроэпителия (вторичный ретиношизис) в проекции внутренних и наружных слоев сетчатки в локусах тракций, истончение нейроэпителия на склоне экскавации.

Рис. 6. Глазные донья правого (а) и левого (б) глаз, результаты эхографии глаза (в), нейросонографии (г) и КТ орбиты (д) и головного мозга (е) 2-месячной девочки с синдромом Айкарди

а – Синдром выюнка: экскавация в заднем полюсе, на дне которой расположен поч-

ти не визуализируемый деформированный диск зрительного нерва, глиальный пучок в центре дефекта и пигментные нарушения по его краям. Сосуды имеют аномально прямой ход и разветвляются под необычно острым углом. Перипапиллярный лакунарный очаг с носовой стороны

б – ВППС: обширная глубокая экскавация в заднем полюсе, из которой выходят сосуды, множественные перипапиллярные лакунарные очаги

в – Эхография глаза в режиме ЦДК: глубокий дефект (отверстие) в заднем полюсе глаза, соединяющий его полость с ампулообразным ретробульбарным кистовидным образованием (стафиломой), что придает главному яблоку вид асимметричных песочных часов. В проекции дефекта определяются эксцентрично расположенные центральная артерия и вена сетчатки

г – Агенезия мозолистого тела: латерализация передних рогов боковых желудочков (симптом «головы быка»). Коронарный срез через отверстие Монро

д – Аксиальный срез на уровне орбиты: грыжеобразный дефект (ВППС) в заднем полюсе глаза (вид асимметричных песочных часов)

е – Аксиальный срез (исследование с контрастированием): расширение затылочных рогов и параллельный ход боковых желудочков (кольцоцефалия), неровность их контуров, множественные кисты сосудистых сплетений, агенезия мозолистого тела, расширение субарахноидальных пространств, киста на уровне медиальных отделов правой теменной доли

А.А. Хаматова¹, канд. мед. наук, Ю.Ф. Влацкая², канд. мед. наук, Т.А. Чеботарева¹, д-р мед. наук, профессор, А.И. Мазус², д-р мед. наук, А.А. Чебуркин¹, д-р мед. наук, профессор

РЕАЛИЗАЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО КОНТАКТА ОТ ВИЧ/ВГС КОИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИ ИСХОДАХ ВИЧ, ВГС И ВИЧ/ВГС У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВГС, коинфекция ВИЧ/ВГС, перинатальная передача
Keywords: HIV infection, HCV, HIV/HCV coinfection, perinatal transmission

Резюме. В статье представлены исходы перинатального контакта детей от ВИЧ/ВГС коинфицированных женщин. Клинико-иммунологическая характеристика детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС, позволит разработать тактику ведения детей с прогнозом неблагоприятного исхода по ВИЧ, ВГС или по коинфекции ВИЧ/ВГС.

Summary. The article presents the outcomes of perinatal contact of children from HIV/HCV co-infected women. The clinical and immunological characteristics of children born to women with HIV/HCV coinfection will allow us to develop tactics for managing children with a prognosis of an unfavorable outcome for HIV, HCV or HIV/HCV coinfection.

Для цитирования: Реализация перинатального контакта от ВИЧ/ВГС коинфицированных матерей: клинико-лабораторная характеристика при исходах ВИЧ, ВГС и ВИЧ/ВГС у детей / А.А. Хаматова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 49–53.

For citation: Implementation of perinatal contact from HIV/HCV co-infected mothers: clinical and laboratory characteristics of the outcomes of HIV, HCV and HIV/HCV in children / A.A. Khamatova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 49–53. (in Russ.)

В настоящее время ВИЧ-инфекция и инфекция, обусловленная вирусом гепатита С, по-прежнему остаются проблемой для современной инфектологии. Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2024 г., во всем мире хроническим гепатитом С страдает примерно 50 млн человек. 12% больных хроническими гепатитами приходится на детей младше 18 лет [1]. По данным ЮНЭЙДС, число людей, живущих с ВИЧ, в 2022 г. составляло 39 млн [33,1 млн – 45,7 млн] человек: взрослых – 37,5 млн [31,8 млн – 43,6 млн], детей (в возрасте 0–14 лет) – 1,5 млн [1,2 млн – 2,1 млн]. Женщины и девочки составляли 53% всех людей, живущих с ВИЧ [2].

В последнее время ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения (таких как, потребители инъекционных наркотиков, мужчины, практикующие секс с мужчинами, работники коммерческого секса) и распространяется в общей популяции. В 2019 г. в Российской Федерации доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией при гетеросексуальных контактах составила 62,7% [3]. Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости инфекциями, обусловленными ВИЧ и ВГС среди

женщин фертильного возраста, что влечет потенциальный риск перинатального инфицирования [4, 5].

Обследование и наблюдение пациентов проводилось на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения г. Москвы с 2020 по 2022 г.

Распространенность ВИЧ/ВГС-коинфекции у детей была оценена относительно всех детей с выявленной ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД. В период с 1987 по 2021 г. в МГЦ СПИД наблюдались 10 945 детей в возрасте от 0 до 18 лет. У 679 выявлена ВИЧ-инфекция [6]. Перинатальную сочетанную передачу вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С реализовали 7,8% относительно всех детей, состоявших на учете с диагнозом «ВИЧ-инфекция» за весь период с 1987 по 2021 г. (рис. 1).

В исследование были включены 80 детей, находящихся на учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД за период 2004–2021 гг., рожденных от матерей с ВИЧ/ВГС-коинфекцией.

Было сформировано четыре группы в зависимости от исхода перинатального контакта: в группу 1

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

² Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Таблица 1. Особенности антропометрических данных детей, рожденных матерями с коинфекцией ВИЧ/ВГС, по группам исследования

Показатели	Группа 1 n = 19, чел. (%)	Группа 2 n = 17, чел. (%)	Группа 3 n = 19, чел. (%)	Группа 4 n = 25, чел. (%)	p
Вес при рождении (г)	2671 ± 578	2416 ± 674	3092 ± 509	3143 ± 624	p ₁ = 0,018* p ₂ = 0,002* p ₃ = 0,477
Длина тела при рождении (см)	48 ± 3,51	46 ± 5,06	50 ± 2,87	51 ± 3,04	p ₁ = 0,004* p ₂ = 0,002* p ₃ = 0,437

p₁ – вероятность различий по критерию Манна – Уитни между группами 1 и 4
p₂ – вероятность различий по критерию Манна – Уитни между группами 2 и 4
p₃ – вероятность различий по критерию Манна – Уитни между группами 3 и 4

* достоверность различий при p < 0,05

вошли пары «мама – ребенок» с диагнозом у ребенка «ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С» – 19 пар (23,75%); в группу 2 – с диагнозом у ребенка «ВИЧ-инфекция» – 17 пар (21,25%); в группу 3 – с диагнозом у ребенка «хронический вирусный гепатит С» – 19 пар (23,75%); в группу 4 – дети, у которых лабораторно наличие вирусов иммунодефицита человека и гепатита С не было подтверждено (неокончательный тест на ВИЧ) – 25 пар (31,25%) (рис. 2).

В каждой группе были рассмотрены клинические, анамнестические и лабораторные данные.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ И/ЛИ ВГС У ДЕТЕЙ

Был проведен анализ состояния детей при рождении, оцениваемый по антропометрическим параметрам, клиническим синдромам и симптомам, который представлен в таблицах 1 и 2 по группам исследования.

Как следует из таблицы 1, антропометрические данные в группах 1 и 2, в которых дети были инфицированы ВИЧ как в сочетании с ВГС, так и без него,

достоверно снижены по сравнению с группой 4, в которой дети не были перинатально инфицированы.

При проведении анализа особенностей медицинского статуса детей, инфицированных ВИЧ (группы 1 и 2), было установлено снижение весо-ростовых показателей, оценки по шкале Апгар, а также рост частоты внутриутробной гипотрофии плода, недоношенности от 30 до 50% случаев (табл. 2).

В группах с реализацией перинатальной передачи ВИЧ-инфекции (группы 1 и 2) отмечались различия по стадиям ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 92,065$, p < 0,0001). У большинства ВИЧ-инфицированных детей на момент исследования отмечалась 3-я (субклиническая) стадия ВИЧ-инфекции. Однако у исследуемых детей в группе 1 превалировала 4-я стадия ВИЧ-инфекции, а в группе 2 – 3-я стадия ВИЧ-инфекции, что позволяет констатировать прогрессирование ВИЧ-инфекции при наличии коинфицирования ВГС (табл. 3).

Основные клинические симптомы и лабораторные показатели у детей в исследуемых группах, отражены в таблице 4.

Число детей с ВГС коинфекцией в структуре реализовавших перинатальный контакт за период с 1987 по 2021 гг.

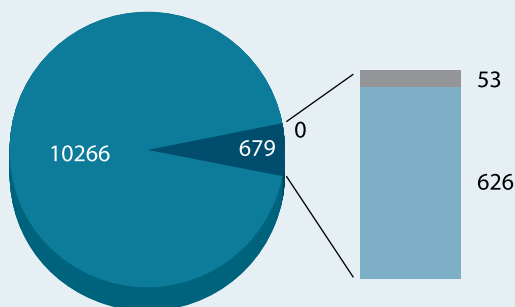


Рис. 1. Распространенность ВИЧ/ВГС-коинфекции у детей

Диагнозы у детей

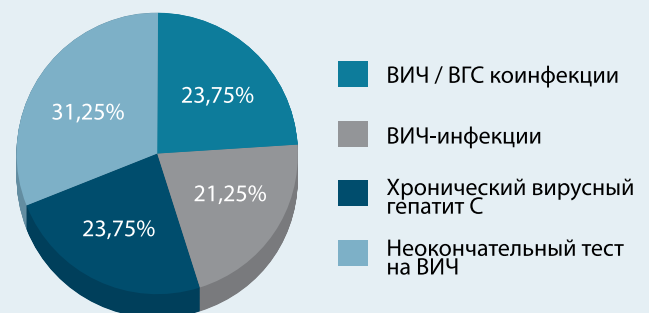


Рис. 2. Структура диагнозов у детей, рожденных ВИЧ/ВГС коинфицированными женщинами, включенными в исследование

Таблица 2. Особенности медицинского статуса детей, рожденных матерями с коинфекцией ВИЧ/ВГС, по группам исследования

Показатели		Группа 1 n = 19, чел. (%)	Группа 2 n = 17, чел. (%)	Группа 3 n = 19, чел. (%)	Группа 4 n = 25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
1		2	3	4	5	6
Оценка новорожденного по шкале Апгар	вне нормы	5 чел. (26%)	5 чел. (29%)	–	–	F = 5,396 p = 0,002*
	норма	14 чел. (74%)	12 чел. (71%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Внутриутробная гипотрофия	есть	5 чел. (26%)	2 чел. (12%)	1 чел. (5%)	–	F = 3,183 p = 0,029*
	нет	14 чел. (74%)	15 чел. (85%)	18 чел. (95%)	25 чел. (100%)	
Перинатальное поражение ЦНС	есть	8 чел. (42%)	6 чел. (35%)	5 чел. (26%)	2 чел. (8%)	F = 2,616 p = 0,057
	нет	11 чел. (58%)	11 чел. (65%)	14 чел. (74%)	23 чел. (92%)	
Абстинентный синдром	есть	2 чел. (10%)	4 чел. (24%)	–	–	F = 3,667 p = 0,016
	нет	17 чел. (90%)	13 чел. (76%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Синдром гипервозбудимости	есть	3 чел. (16%)	2 чел. (12%)	–	1 чел. (4%)	F = 1,442 p = 0,237
	нет	16 чел. (84%)	15 чел. (88%)	19 чел. (100%)	24 чел. (96%)	
Внутриутробные инфекции (другие)	есть	4 чел. (21%)	5 чел. (29%)	1 чел. (5%)	1 чел. (4%)	F = 2,632 p = 0,056
	нет	15 чел. (79%)	12 чел. (71%)	18 чел. (95%)	24 чел. (96%)	
Синдром мышечной дистрофии	есть	2 чел. (10%)	2 чел. (12%)	–	–	F = 1,752 p = 0,164
	нет	17 чел. (90%)	15 чел. (88%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Морфо-функциональная незрелость	есть	3 чел. (16%)	2 чел. (12%)	–	–	F = 2,077 p = 0,110
	нет	16 чел. (84%)	15 чел. (88%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Синдром дыхательных расстройств	есть	2 чел. (10%)	3 чел. (18%)	2 чел. (10%)	1 чел. (4%)	F = 0,688 p = 0,562
	нет	17 чел. (90%)	14 чел. (82%)	17 чел. (90%)	24 чел. (96%)	
Неврологическая симптоматика	есть	3 чел. (16%)	4 чел. (24%)	2 чел. (10%)	2 чел. (8%)	F = 0,750 p = 0,526
	нет	16 чел. (84%)	13 чел. (76%)	17 чел. (90%)	23 чел. (92%)	
Недоношенность	есть	6 чел. (32%)	9 чел. (53%)	2 чел. (10%)	2 чел. (8%)	F = 5,328 p = 0,002*
	нет	13 чел. (68%)	8 чел. (47%)	17 чел. (90%)	23 чел. (92%)	
Органическая патология	есть	2 чел. (10%)	3 чел. (18%)	1 чел. (5%)	1 чел. (4%)	F = 0,904 p = 0,443
	нет	17 чел. (90%)	14 чел. (82%)	18 чел. (95%)	24 чел. (96%)	
Анемия	есть	2 чел. (10%)	4 чел. (24%)	1 чел. (5%)	–	F = 2,587 p = 0,059
	нет	17 чел. (90%)	13 чел. (76%)	18 чел. (95%)	25 чел. (100%)	
Неонатальная желтуха	есть	–	1 чел. (6%)	–	1 чел. (4%)	F = 0,651 p = 0,585
	нет	19 чел. (100%)	16 чел. (94%)	19 чел. (100%)	24 чел. (96%)	
Задержка внутриутробного развития	есть	1 чел. (5%)	–	–	1 чел. (4%)	F = 0,566 p = 0,639
	нет	18 чел. (95%)	17 чел. (100%)	19 чел. (100%)	24 чел. (96%)	

F – критерий Фишера дисперсии данных по группам исследования
p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера

* достоверность различий при p < 0,05

Таблица 3. Распределение детей по стадиям в группах с реализацией передачи ВИЧ-инфекции

Стадии ВИЧ-инфекции	Группа 1 (n = 19), чел. (%)	Группа 2 (n = 17), чел. (%)
2 стадия	–	–
3 стадия	8 (42%)	13 (76%) *
4А стадия	8 (42%)	4 (24%)
4Б стадия	2 (11%)	–
4В стадия	1 (5%)	–

* Уровень значимости $p < 0,05$ (хи-квадрат Пирсона)

Было выявлено, что группы значимо различались между собой по клиническим симптомам, таким как лимфаденопатия ($\chi^2 = 36,053$, $p < 0,0001$), спленомегалия ($\chi^2 = 13,328$; $p = 0,004$).

У детей 1 и 2 групп лимфаденопатия регистрировалась чаще, чем в группе 4 ($p < 0,0001$ и $p = 0,008$

от пациентов 3 и 4 групп ($p = 0,05$), что свидетельствует о более выраженной депрессии иммунитета у детей с ВИЧ-инфекцией, особенно при коинфекции вирусом гепатита С. Об этом также свидетельствовали различия показателей периферической крови у детей с реализацией перинатальной передачи ВИЧ-инфекции и ВИЧ/ВГС-инфекции. Так, при сочетании ВИЧ/ВГС-инфекции достоверно чаще выявлялись анемия ($\chi^2 = 85,500$; $p < 0,0001$), лейкоцитопения ($\chi^2 = 83,662$; $p < 0,0001$) и тромбоцитопения ($\chi^2 = 84,529$; $p < 0,0001$).

Таким образом, патологические симптомы и изменения гемограммы существенно чаще выявлялись у ВИЧ/ВГС-инфицированных детей в сравнении с детьми, имеющими моно-ВИЧ-инфекцию.

У 16 детей (20,0%), реализовавших перинатальную передачу ВИЧ-инфекции и ВИЧ/ВГС-инфекции, выявлены оппортунистические инфекции: пневмоцистоз, туберкулезная инфекция, кандидозная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейн – Барр вирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция, вы-

Таблица 4. Особенности клинической картины и лабораторных показателей у детей в исследуемых группах

Клинико-лабораторный признак	Группа 1 n = 19 (чел. / %)	Группа 2 n = 17 (чел. / %)	Группа 3 n = 19 (чел. / %)	Группа 4 n = 25 (чел. / %)	Всего n = 80 (чел. / %)
Клинические симптомы					
Лимфаденопатия*	14/73,7%	7/41,2%	0/0,0%	1/4,0%	22/27,5%
Гепатомегалия*	8/42,1%	2/11,8%	1/5,3%	0/0,0%	11/13,8%
Спленомегалия*	5/26,3%	1/5,9%	0/0,0%	0/0,0%	6/7,5%
Дефицит массы тела	3/15,8%	1/5,9%	0/0,0%	0/0,0%	4/5,0%
Бледность кожных покровов	11/57,9%	6/35,3%	0/0,0%	0/0,0%	17/21,3%
Частые бактериально-вирусные инфекции*	16/84,2%	9/52,9%	1/5,3%	1/4,0	27/33,8%
Наличие оппортунистических инфекций в анамнезе*	9/47,3%	7/41,2%	0/0,0%	0/0,0%	16/20,0%
Лабораторные симптомы					
Анемия*	13/68,4%	6/35,3%	–	–	19/23,8%
Тромбоцитопения*	6/31,6%	2/11,8%	–	–	8/10,0%
Лейкоцитопения*	10/52,6%	5/29,4%	–	–	15/18,8%

*Уровень значимости $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат Пирсона)

соответственно). Гепатомегалия ($\chi^2 = 18,077$; $p < 0,0001$) выявлялась у детей 1 группы с более высокой частотой, чем у пациентов группы 3 ($p < 0,05$). Бактериальные и вирусные инфекции ($\chi^2 = 41,229$; $p < 0,0001$), оппортунистические инфекции ($\chi^2 = 24,659$; $p < 0,0001$) преобладали у детей 1 и 2 групп в отличие

званная вирусом герпес Зостер, контагиозный моллюск в изолированном или сочетанном виде (табл. 5), в то время как у детей 3 группы оппортунистических инфекций выявлено не было, а в группе 4 только у одного ребенка отмечено наличие герпесвирусной инфекции (табл. 5).

Таблица 5. Оппортунистические инфекции, диагностированные у детей, реализовавших перинатальное инфицирование ВИЧ

Оппортунистические инфекции	Группа 1 (n = 9), чел. (%) *	Группа 2 (n = 7), чел. (%)	Группа 4 (n = 1), чел. (%)	Всего (n = 17), чел. (%)
Кандидозная инфекция	4 (44,4%)	1 (14,3%)	–	5 (29,4%)
Туберкулезная инфекция	1 (11,1%)	–	–	1 (5,9%)
Цитомегаловирусная инфекция	2 (22,2%)	2 (28,6%)	–	4 (23,5%)
Эпштейн – Барр вирусная инфекция	3 (33,3%)	1 (14,3%)	–	4 (23,5%)
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1, 2 типов	5 (55,6%)	3 (42,9%)	1 (100,0%)	9 (52,9%)
Инфекция, вызванная вирусом герпеса Зостер	1 (11,1%)	1 (14,3%)	–	2 (11,8%)
Пневмоцистоз	1 (1,11%)	–	–	1 (5,9%)
Контагиозный моллюск	2 (22,2%)	–	–	2 (11,8%)

*Уровень значимости $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат Пирсона)

Статистический анализ выявил значимые различия в группах по наличию оппортунистических инфекций ($\chi^2 = 24,659$; $p < 0,0001$). В группе 1 наличие оппортунистических инфекций определялось значимо чаще.

Поскольку уровень CD4 Т-лимфоцитов в крови является достоверным лабораторным показателем состояния иммунитета при ВИЧ-инфекции, в группах с ВИЧ/ВГС и ВИЧ-инфекцией (группа 1 и группа 2) были проанализированы уровни CD4 и CD8 лимфоцитов в процентном и абсолютном значении, а также определен иммунорегуляторный индекс – CD4/CD8 (табл. 6).

У детей ВИЧ/ВГС-инфекцией средний уровень CD4 лимфоцитов составил 1084 кл/мкл (42,0%); в группе 2 у детей с ВИЧ инфекцией – средний уровень CD4 Т-лимфоцитов составил 1180 кл/мкл (40,0%). Отсутствие различий уровня лимфоцитов этих субпопуляций и их показатели, находящиеся в пределах возрастной нормы, можно объяснить тем, что все пациенты на момент исследования получали АРТ. Кроме того, выявлено, что наличие коинфекции гепатитом С не влияло на показатели иммунного статуса.

Таблица 6. Средние показатели уровня CD4, CD8 лимфоцитов и их соотношения (CD4/CD8) у детей с реализацией ВИЧ-инфицирования

Показатели	Группа 1, n = 19	Группа 2, n = 17
CD4 (%)	42 ± 8,02	40 ± 4,82
CD4 (кл/мкл)	1084 ± 431,28	1180 ± 535,47
CD8 (%)	31 ± 8,67	25 ± 6,62
CD8 (кл/мкл)	788 ± 288,95	717 ± 245,89
CD4/CD8	1 ± 0,59	2 ± 0,51

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволил установить, что наличие коинфекции ВГС у ВИЧ-инфицированных детей ведет к прогрессированию заболевания и более быстрому переходу из 3 в 4 стадию ВИЧ-инфекции, что сопровождается высокой частотой осложнений с развитием бактериальных и вирусных инфекций различной этиологии ($\chi^2 = 41,229$; $p < 0,0001$). ■

Литература

- ВОЗ бьет тревогу: вирусные гепатиты ежедневно уносят 3500 жизней // WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day> (accessed: 30.07.2024).
- Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ // UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (accessed: 30.07.2024).
- Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. // hivrussia.info. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (accessed: 30.07.2024).
- Ястребова Е.Б., Гутова Л.В. Анализ клинико-анамнестических и иммунологических показателей у женщин репродуктивного возраста с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 2. С. 39–46.
- Coinfection with hepatitis B and C virus3s among HIV positive pregnant women in Enugu South East Nigeria. Niger / T.C. Okeke [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 22, No.1. P. 57–60.
- Хаматова А.А., Чеботарева Т.А., Влацкая Ю.В. Риски перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и эволюция лечебной тактики заболевания у детей (клинический случай) // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 2. С. 60–66.

А.П. Хохлова¹, Е.А. Саркисян^{1,2}, канд. мед. наук, Ю.В. Жиркова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
Ю.И. Кучеров², д-р мед. наук, Е.И. Шабельникова¹, канд. мед. наук, М.М.А.М. Нассер²,
М.В. Самороковская², В.А. Миронова¹, К.С. Зизюкина¹, А.И. Вавилова¹

ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ГИПОКСИЧЕСКИ-ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, полиорганная недостаточность, поражение ЦНС, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние

Keywords: early neonatal sepsis, multiple organ failure, central nervous system damage, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage

Резюме. Несмотря на постоянное улучшение качества медицинской помощи в Российской Федерации, ранний неонатальный сепсис продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения и основной причиной неонатальной смертности. Развитию сепсиса и полиорганной дисфункции способствует широкий спектр факторов. К основным из них относятся недоношенность, очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении и длительный безводный период. Частота развития раннего сепсиса среди младенцев с экстремально низкой массой при рождении может достигать 26 случаев на 1000 живорожденных. Основными входными воротами при раннем неонатальном сепсисе являются легкие, а наиболее распространенными возбудителями являются стрептококки группы В, листерии, энтерококки и кишечная палочка. *Klebsiella pneumoniae* чаще является причиной позднего неонатального сепсиса, развивающегося после 72 часов жизни новорожденного. Однако в небольшом количестве случаев клебсиеллезный сепсис развивается в первые трое суток жизни и является ранним. Отличительной особенностью раннего клебсиеллезного сепсиса является ярко выраженное течение, при котором маркеры воспаления повышены с рождения даже у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Течение раннего неонатального сепсиса часто осложняется наличием сопутствующих состояний, связанных с незрелостью органов и систем недоношенных детей. Наиболее тяжелым состоянием, часто сопровождающим недоношенных, является некротизирующий энтероколит, нередко требующий проведения хирургического лечения и ассоциированный при этом с высокой смертностью. Помимо этого, морфофункциональные особенности органов и систем недоношенного новорожденного обуславливают развитие ряда сопутствующих состояний, осложняющих течение неонатального сепсиса, таких как респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние, острое почечное повреждение и другие. Сочетание септического состояния с сопутствующим поражением центральной нервной системы ассоциировано с развитием тяжелой полиорганной недостаточности, приводящей к летальному исходу, несмотря на адекватные и длительные лечебные мероприятия. С целью повышения осведомленности клиницистов в статье приведен клинический случай раннего неонатального сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, из нашей практики.

Summary. Despite the continuous improvement in medical care in the Russian Federation, neonatal sepsis remains a significant health problem and leading cause of infant mortality. A wide range of factors contribute to the development of sepsis and multiple organ failure, including prematurity, low birth weight and a prolonged anhydrous period. The incidence of neonatal sepsis among infants with very low or extremely low birth weight can be as high as 26 cases per 1,000 live births. Early neonatal sepsis often affects the lungs and is caused by group B streptococcus, listeria, enterococcus, and *E. coli*. Late neonatal sepsis, on the other hand, is more commonly caused by *Klebsiella pneumoniae* and occurs after the first 72 hours of life. In some cases, however, klebsiella sepsis can develop within the first three days of life, making it early neonatal sepsis. A distinctive feature of early Klebsiella sepsis is the pronounced course, in which inflammatory markers are elevated even in deeply premature newborns with extremely low birth weight from

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

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы»

birth. The course of early neonatal sepsis is often complicated by the presence of concomitant conditions associated with the immaturity of organs and systems in premature infants. Necrotizing enterocolitis is the most severe condition that often accompanies premature infants and requires surgical treatment, with a high mortality rate. In addition, the morpho-functional features of the organs and systems of a premature newborn lead to the development of several concomitant conditions, such as respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, and acute renal injury, which further complicate the course of neonatal sepsis. The combination of sepsis and concomitant damage to the central nervous system can lead to the development of severe multiple organ failure, which can be fatal despite adequate and prolonged treatment. To increase awareness among clinicians, this article presents a case study of early neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* that we encountered in our practice.

Для цитирования: Течение раннего неонатального сепсиса у недоношенного новорожденного с экстремально низкой массой тела и гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы / А.П. Хохлова [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 54–60.

For citation: The course of early neonatal sepsis in a premature newborn with extremely low body weight and hypoxic hemorrhagic lesion of the central nervous system / A.P. Khokhlova [et al.] // Pediatrician's practice. 2024;(4): 54–60. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Выхаживание детей с **экстремально низкой массой тела при рождении** (ЭНМТ) – одна из наиболее сложных и трудновыполнимых задач современной неонатологии. Несмотря на продолжающийся прогресс в неонатальной медицине, неонатальный сепсис является третьей по значимости причиной смертности новорожденных и серьезной проблемой общественного здравоохранения [1]. У глубоко недоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и ЭНМТ при рождении заболеваемость составляет от 8 до 26 случаев на 1000 живорождений, а уровень смертности достигает 60–70% [2]. Консенсус «Сепсис-3» («Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока») определяет сепсис как органную дисфункцию и дисрегуляцию ответа организма на инфекцию [3]. Лишь небольшое количество случаев диагностированного неонатального сепсиса подтверждается положительными посевами патогенных микроорганизмов из крови, по современным данным разных исследователей, от 3 до 42% случаев [4]. Полиорганная недостаточность и системно-воспалительный ответ организма у глубоко недоношенных новорожденных имеют свои особенности течения.

Цель: демонстрация клинического случая раннего неонатального сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении и гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка К., рожденная от 7 беременности, 3 преждевременных родов, от матери 37 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, с анемией и хронической артериальной гипертензией беременных, гестационным сахарным диабетом. На ультразву-

ковых скринингах плода выявлено увеличение печени и расширение желчных протоков. Роды преждевременные, на сроке гестации 28 6/7 недель. Девочка родилась с массой тела 982 грамма, длиной 36 см, окружностью головы 25 см, окружностью груди 26 см, по шкале Апгар оценена на 4/5 баллов. Признаки задержки внутриутробного роста по шкалам Intergrowth 21st отсутствовали. Состояние ребенка обусловило эндотрахеальное введение сурфактанта и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с рождения. С первых часов жизни присутствовали признаки инфекционного токсикоза, требующие проведения антибактериальной терапии, дыхательной, сердечно-сосудистой, кишечной, неврологической недостаточности. На третьи сутки жизни отмечалось нарастание признаков кишечной недостаточности в виде вздутия живота, уплотнения и гиперемии передней брюшной стенки, патологических выделений с примесью желчи по желудочному зонду, отсутствия стула. Для организации хирургического лечения и выхаживания в условиях специализированного стационара ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) многопрофильного стационара (ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского).

Глубоко недоношенный ребенок с экстремально низкой массой при рождении поступил в ОРИТН в возрасте 3 суток жизни в крайне тяжелом состоянии, обусловленном течением полиорганной недостаточности, перфорацией полого органа на фоне течения некротизирующего энтероколита. Потребовалось проведение ИВЛ с «жесткими» параметрами, продолжение кардиотонической терапии (КТТ). При ультразвуковом сканировании органов брюшной полости выявлены признаки «среднего» гидроперитонеума, внутрикапсульного разрыва печени, ушиб желчного пузыря. Присутствовали нейросонографические признаки гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы

(ЦНС) на фоне морфофункциональной незрелости, с дилатацией боковых желудочков. Присутствовали рентгенологические признаки пневмонии. Среди лабораторных данных – анемия, тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка (СРБ), азотемия, гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, повышение трансаминаз, гипокоагуляция. Состояние ребенка обусловило проведение гемотрансфузии и плазматрансфузии, введение тромбоконцентрата. На 4 сутки жизни была проведена лапаротомия с последующим дренированием брюшной полости, резекцией множественных участков предперфораций и перфораций тонкой кишки, выведением еюно-илеостомы. Нарастающая анурия и азотемия, приводящие к выраженному отечному синдрому, обусловили необходимость проведения заместительной почечной терапии. По данным УЗИ, отмечалось обеднение интратенального кровотока, повышение резистивных показателей на сегментарных и междолевых артериях. Геморрагические выделения из дренажей исключали возможность проведения перитонеального диализа (ПД), а чрезвычайно низкая масса при рождении – гемодиализа. Однако нарастающее увеличение массы тела (почти удвоение) на 7 сутки жизни потребовало проведения массивной диуретической терапии и подключения перитонеального диализа, который через два дня был остановлен по причине выраженных метаболических нарушений и усиленного диуреза. Спустя 16 часов ПД снова восстановлен по причине снижения диуреза (менее 2,5 мл/кг/час). В дальнейшем проведение ПД неоднократно приостанавливалось в связи с отрицательными сливами. На 17 сутки жизни диализ был прекращен в связи с отсутствием сливов и высевам грибов рода *Candida* из диализата. На 18 сутки жизни дренажи для перитонеального диализа были удалены, несмотря на сохранение признаков отежного синдрома.

У ребенка функционировали фетальные коммуникации: открытое овальное окно (ООО, 3 мм) со сбросом крови слева направо, диагностирован также гемодинамически значимый функционирующий открытый артериальный проток (ГЗ ОАП, 2 мм) с лево-правым сбросом, приводящий к увеличению соотношения ЛЖ/Аорта до 3, тогда как в норме до 2,1. В дальнейшем размеры ОАП с незначительным уменьшением, полости желудочков щелевидные за счет гипертрофии миокарда желудочков. В динамике отмечалось также повышение систолической функции левого желудочка по гипердинамическому типу. В связи с тяжелым течением НЭК лечение ГЗ ОАП не проводилось. Гемодинамические нарушения потребовали титрования кардиотоников с рождения. В условиях ОРИТН ребенку применялись комбинации необходимых доз допамина, добутамина, норадреналина, адреналина, дексаметазона. Дозы препа-

ратов корректировались под контролем АД, диуреза. Отмечались эпизоды артериальной гипертензии, на фоне чего снижались дозировки КТТ. При этом ангиопротекция проводилась исходя из данной ситуации и в допустимых дозировках. С диуретической целью получал фуросемид, верошпирон.

Ребенку неоднократно требовалось проведение гемотрансфузии. Геморрагические нарушения, лабораторно выявляющиеся в виде коагуляционных нарушений и выраженной тромбоцитопении, аргументировали проведение гемостатической терапии: введение свежезамороженной одногруппной плазмы, тромбоцитарного концентрата, этамзилата, викасола, транексама.

На фоне проводимой дыхательной, антимикробной, кардиотонической, седативной терапии состояние ребенка с течением внутриутробной пневмонии, с гемодинамическими нарушениями, с тяжелым течением НЭК и неврологическим дефицитом вследствие тяжелого гипоксического поражения ЦНС с первых минут жизни обусловило проведение механической вентиляции легких. Параметры проводимой ИВЛ корректировались по состоянию ребенка. Требовалось проведение высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧВЛ), при коротких же эпизодах перевода на традиционную ИВЛ использовались жесткие параметры. Осложнением течения внутриутробной пневмонии стал спонтанный напряженный пневмоторакс справа в возрасте 1 мес жизни и спустя еще 3 суток слева, что и обосновало проведение дренирования плевральных полостей.

Потребность в ИВЛ, проведенные операции и неврологический дефицит вследствие гипоксического поражения ЦНС аргументировали проведение медикаментозной седации и анальгезии: фентанил, промедол.

У ребенка отмечалось увеличение уровня маркеров воспаления с волнообразными изменениями (лейкоцитоз, прокальцитонин (ПКТ), СРБ, тромбоцитопения). В посевах из разных локусов (кровь, зев, сливы из брюшной полости) неоднократно был выявлен рост *Kl. pneumoniae* ESBL, по данным ПЦР, в крови неоднократно определялась ДНК *Staphylococcus aureus*, из выделений брюшной полости – ДНК *S. parapsilosis*. Выбор антибактериальной терапии проводился на основании результатов микробиологических посевов согласно рекомендациям клинического фармаколога. С антибактериальной целью ребенок получал меропенем 120 мг/кг/сутки, ванкомицин 15–10 мг/кг/сутки, фосфомицин 240 мг/кг/сутки, цефтазидим 50 мг/кг/сутки, полимиксин 4 мг/кг/сутки, имипинем 60 мг/кг/сутки, пиперацилин 240 мг/кг/сутки, тигециклин 2,4 мг/кг/сутки, в разных комбинациях. Была проведена антимикотическая терапия: флуконазол 6–10 мг/кг/

сутки, микафунгин 6–10 мг/кг/сутки, капсофунгин, анидулафунгин 3–1,5 мг/кг/сутки.

Ребенок находился под наблюдением невролога, детских хирургов, кардиолога, специалистов из центра неонатальной нефрологии и диализа, проводились консультации офтальмолога, иммунолога. Основные вопросы проведенных диагностических и лечебных мероприятий решались на медицинских консилиумах. Проводимая интенсивная терапия способствовала некоторой стабилизации состояния, приводила к незначительному улучшению функций некоторых органов и систем. Однако эти периоды бывали кратковременными. Дыхательная поддержка в основном проводилась с помощью ВЧВЛ, отмечалась гемодинамическая нестабильность. Признаки почечной недостаточности, несмотря на проведение заместительной терапии, нарастали, геморрагические нарушения, несмотря на неоднократную коррекцию, персистировали. Этиологически подобранная антибактериальная и противогрибковая терапия не давали нужного эффекта, воспалительные изменения прогрессировали. Нарастали также признаки полиорганной недостаточности.

В неврологическом статусе присутствовали признаки глубокой угнетенности, двигательная активность была резко снижена из-за нарастающих отеков. По данным нейросонографии, выявлены признаки перивентрикулярной лейкомаляции.

На фоне выраженных гемодинамических нарушений и общего отека из-за повреждения почек, сформировался порочный круг, что привело к ухудшению и так тяжелого состояния ребенка. У ребенка с острым повреждением почек и выраженным отеком синдром целесообразнее было держать артериальное давление (АД) в диапазоне максимальных возрастных норм и выше. Однако сохраняющаяся картина гипертрофии миокарда и отека синдрома потребовала снижения дотации объема вводимой жидкости до 100–110 мл/кг/сутки.

На фоне общего ухудшения отмечалось и нарастание кишечной недостаточности. С момента рождения ребенок находился на полном парентеральном питании, попытки ввода энтерального питания оказались безуспешными.

Усложняли процесс ведения ребенка с ЭНМТ при рождении эпизоды несостоятельности еюноилеостомы, наличие выделений геморрагического характера, а также патологических выделений по желудочному зонду. В дальнейшем в возрасте 1 мес и 2 суток отмечалось снижение газонаполнения петель кишечника. За весь период наблюдения сохранялась гиперлактатемия (минимальные значения в отдельных эпизодах 5–6 ммоль/л, на пике ухудшения до 15 ммоль/л). Отмечалась отрицательная динамика по данным УЗИ печени в виде увеличения пло-

щади поражения и наличия распространенных очаговых изменений в паренхиме правой доли печени с вовлечением в патологический процесс всей левой доли, с наличием выраженных деструктивных изменений и нарушением внутриорганной гемодинамики. Возникла необходимость дифференцировки массивных тромбоэмболических и/или воспалительных изменений от неопластических процессов. Нарастание уровня печеночных ферментов и билирубина у ребенка несомненно свидетельствовало о наличии печеночной недостаточности.

Также у ребенка сохранялись признаки ДВС-синдрома, персистирующего трахеобронхиального и желудочного кровотечений, кровоточивость со слизистых, кожно-геморрагический синдром с нарастанием в динамике. Нарастала неврологическая симптоматика в виде спастической диплегии, миоклонусов, псевдобульбарного синдрома. В биохимическом анализе крови – резкое увеличение воспалительных белков (ПКТ – 48 нг/мл, СРБ – 169 мг/л).

Снижение уровня ТREC в крови по результату скрининга у ребенка свидетельствовало о возможном иммунодефиците.

Наблюдалось развитие декомпенсированного смешанного ацидоза с гиперлактатемией. В возрасте 39 суток жизни произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия проводились в течение 30 минут без эффекта. Констатирована биологическая смерть ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Входными воротами при раннем неонатальном сепсисе чаще всего являются легкие. Об этом свидетельствует множество исследований отечественных и зарубежных авторов [5]. В описанном клиническом случае у глубоко недоношенного ребенка с ЭНМТ заболевание дебютировало с клинических проявлений респираторных расстройств, помимо сурфактантной недостаточности присутствовали рентгенологические признаки внутриутробной пневмонии и лабораторные маркеры воспаления.

Развитие раннего неонатального сепсиса, манифестирующего в первые 72 часа, преимущественно связано со стрептококками группы В, листерией, энтерококками и кишечной палочкой, тогда как формирование позднего неонатального сепсиса, развивающегося после 72 часов жизни, ассоциировано с другими грамположительными (такими как коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательными (такими как *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas*) возбудителями [6]. Несмотря на очень низкую возможность выявления возбудителей, обуславливающих развитие полиорганной недостаточности, в крови у новорожденных, и тем более у

недоношенных детей, в вышеописанном случае клинические проявления имели ярко выраженный характер. Маркеры воспаления были положительными с рождения, что, несомненно, свидетельствовало о внутриутробном начале процесса. Тяжесть течения сепсиса осложнялась наличием респираторного дистресс-синдрома и глубокой недоношенностью.

Наиболее сложной и наименее изученной проблемой в неонатологии остается некротизирующий энтероколит (НЭК), который в большинстве случаев встречается у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г [7]. Тяжелое течение НЭК часто требует оперативных вмешательств и является одной из основных причин летальности в неонатальных отделениях [7, 8]. Наряду с увеличением частоты рождаемости и сравнительно высокой выживаемостью глубоко недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, увеличивается и частота патологий, свойственных для данной категории детей и, конечно, частота развития НЭК, который часто является одним из первых проявлений септического процесса у недоношенных новорожденных [9]. Летальность среди детей с НЭК составляет 10–45%. Стоит отметить, что благодаря активной хирургической тактике летальность при НЭК за последние десятилетия в разных странах снизилась с 70% до 20–50% [10]. У ребенка К. признаки кишечной недостаточности присутствовали с первых суток жизни и обусловили оперативное выведение еюно-илеостомы на 4 сутки жизни. В дальнейшем увеличение объемов энтерального питания заканчивалось неудачей. Питание у ребенка было парентеральное на протяжении всей госпитализации.

Основным триггером, приводящим к развитию НЭК, является гипоксия, а гипоксически-геморрагические поражения центральной системы занимают ведущее место в структуре неонатальной и перинатальной смертности [11].

Патогенез гипотензии при сепсисе и асфиксии достаточно сложен: непосредственное поражение миокарда, изменения регуляции сосудистого тонуса, нарушение проницаемости сосудов и др. Развитие тяжелой неврологической патологии у детей малого срока гестации связано с морфофункциональными особенностями головного мозга и нарушениями гемостаза [12]. Частота ВЖК у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ колеблется от 25% до 30%, из которых от 30% до 50% составляют тяжелые – Volpe III–IV. ВЖК III (Volpe III) приводят к острой дилатации боковых желудочков. Volpe IV или гиперэхогенный паренхиматозный инфаркт (ГПИ) – ВЖК в сочетании с инфарктом паренхимы приводит к постгеморрагической дилатации желудочков [13]. Поражения нервной системы связаны с высокой смертностью и повышением частоты дальнейших психомоторных расстройств у выживших детей [14]. Наряду с не-

натальным сепсисом конкурирующим равноправным диагнозом у ребенка К. звучал диагноз внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени. Множество авторов, исследуя предикторы развития раннего неонатального сепсиса у глубоко недоношенных новорожденных, отмечают повышение частоты ВЖК у детей от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и большим риском по развитию сепсиса у плода [15].

При длительном сохранении сниженного почечного кровотока (более 24 ч.) преренальное ОПП переходит в ренальное: происходит непосредственное поражение паренхимы почек [16, 17]. В патогенезе поражения почек у ребенка К. имели место именно такие механизмы развития, что обусловило потребность в длительной заместительной почечной терапии.

Давно известно неблагоприятное влияние транспортировки на структуру неонатальной смертности [18, 19]. По данным совсем недавно проведенного исследования, транспортировка отрицательно влияет на исходы заболевания у недоношенных детей (летальность повышается в 4 раза). Также с высоким риском летальности связаны внутриутробные инфекции, респираторный дистресс-синдром, тяжелое течение внутриутробной пневмонии и т. д. [19]. У ребенка К. присутствовали все вышеперечисленные факторы. Среди литературных данных, характеризующих клебсиеллезный сепсис у новорожденных, нужно отметить наличие геморрагических расстройств с самого начала течения патологического процесса [19, 20].

Входными воротами сепсиса, вызванного бактериями группы *Klebsiella* sp., у новорожденных являются легкие. Однако, помимо респираторного тракта, патогенные штаммы клебсиелл способны вызывать повреждение как эпителия респираторного, пищеварительного, урогенитального трактов, так и эндотелия сосудов, формируя органную и системную патологию [21]. Клебсиеллезный сепсис с почти одинаковой частотой встречается как у доношенных, так и недоношенных детей, в основном приводит к развитию позднего неонатального сепсиса. Однако неонатальный сепсис, вызванный инфекцией *Klebsiella pneumoniae*, имеет высокую частоту возникновения лекарственной устойчивости у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении [15, 22, 23].

В литературе последнее время достаточно много работ, демонстрирующих агрессивное течение и наличие антибиотикорезистентности к штаммам ESBL. Созданы искусственные модели, приводящие к летальному исходу у мышей через 30 дней [24]. Гипервирулентные, устойчивые к карбапенемам, штаммы клебсиелл ST11-K2 и ST15-K54 у мышей продуцируют токсические маркеры pLVPK и приводят к летальному исходу [25].

У глубоко недоношенного ребенка (гестационный возраст 28 6/7 недель) с экстремально низкой массой при рождении от матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от 7 беременности, от 3 преждевременных родов; с тяжелыми респираторными расстройствами после рождения, требующими введения сурфактанта в родильном зале; с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС; с тяжелым течением внутриутробной пневмонии, осложнившейся пневмотораксом, требующим дренирования плевральных полостей, приведшим к развитию бронхолегочной дисплазии; с некротизирующим энтероколитом, требующим хирургического лечения; с межпредсердным сообщением и с функционированием гемодинамически значимых фетальных коммуникаций, обусловивших гипертрофическую трансформацию миокарда; с диагностированным иммунодефицитным состоянием; имело место течение генерализованной тяжелой внутриутробной инфекции.

Сочетание септического состояния с тяжелой патологией ЦНС привело к прогрессирующему ухудшению состояния ребенка, развитию неврологического дефицита и полиорганной недостаточности, снижению эффективности проводимого лечения. Протекающая на фоне иммунодефицита смешанная бактериально-грибковая инфекция также способствовала развитию полиорганной недостаточности. Летальный исход наступил на 39 сутки жизни, в постконцептуальном возрасте 34 2/7 недель и мог быть обусловлен течением основного заболевания у ребенка с ЭНМТ, ВЖК 3 степени на фоне иммунодефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай демонстрирует тяжелое течение раннего неонатального сепсиса у недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении с сочетанной патологией ЦНС (ВЖК 3 степени). Ранний неонатальный сепсис может быть ассоциирован *Klebsiella pn.* ESBL и иметь тяжелое течение. При клебсиеллезном сепсисе входными воротами могут быть легкие, а манифестирует заболевание с пневмонией. Несмотря на принятое в научной литературе представление, что сепсис у глубоко недоношенных имеет стертое, вялое течение, клебсиеллезный сепсис у чрезвычайно недоношенных детей может протекать как у доношенных, иметь ярко выраженные клинические проявления с вовлечением в процесс почти всех органов и систем. Помимо осложненного течения НЭК, геморрагические расстройства при клебсиеллезном сепсисе бывают с рождения и требуют соответствующей коррекции на протяжении всего лечения. Процесс осложняется обусловленным гестационным возрастом

иммунодефицитом, антибиотикорезистентностью микробов и присоединением грибковой флоры. Следует помнить, что ввиду характерных патологий у экстремально недоношенных детей требуется проведение ряда операционных мероприятий: выведение илеостомы, дренирование вентрикулярных и плевральных полостей и т. д.

Экстремально недоношенные дети рождаются в основном у матерей с отягощенным анамнезом. Помимо повышения выживаемости, возникает необходимость в уменьшении риска инвалидизации у данной группы детей. Внедрение в клиническую практику иммунокорректирующей, генной и клеточной терапии в будущем может привести к значительному улучшению прогноза для экстремально недоношенных детей, перенесших асфиксию, а также может помочь решению некоторых вопросов, связанных с резистентностью к антибактериальной терапии. ■

Литература

1. Fanaroff A.A., Fanaroff J.M. Advances in Neonatal Infections // American Journal of Perinatology. 2020. Vol. 37 (S 02). P. S5–S9. DOI: 10.1055/s-0040-1715584.
2. Singh M., Alsaleem M., Gray C.P. // Neonatal Sepsis. 2022. Sep. 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30285373.
3. Сепсис у детей : федеральные клинические рекомендации (проект) / А.У. Лекманов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. № 11 (2). С. 241–292. DOI: 10.17816/psaic969p.
4. Обедин А.Н., Васильев А.Ю., Волков Е.В. Диагностическая информативность пресепсина и традиционных маркеров в сыворотке крови недоношенных новорожденных при раннем неонатальном сепсисе // Российские биомедицинские исследования. 2022. № 7 (4). С. 68–73. DOI: 10.56871/RBR.2022.92.20.010.
5. Случай раннего неонатального сепсиса, вызванного возбудителем *Streptococcus pneumoniae* / С.В. Думова [и др.] // Детские инфекции. 2024. № 23 (2). С. 39–44. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-2-39-44.
6. Machine learning applications on neonatal sepsis treatment: a scoping review / С. O'Sullivan [et al.] // BMC Infectious Diseases. 2023. Jun. 29. Vol. 23, No. 1. P. 441. DOI: 10.1186/s12879-023-08409-3.
7. Duchon J., Barbian M.E., Denning P.W. Necrotizing Enterocolitis // Clinics in Perinatology. 2021. Jun. Vol. 48, No. 2. P. 229–250. DOI: 10.1016/j.clp.2021.03.002.
8. Bethell G.S., Knight M., Hall N.J. BAPS-CASS NEC Investigator Group on behalf of BAPS-CASS. Surgical necrotizing enterocolitis: Association between surgical indication, timing, and outcomes // Journal of Pediatric Surgery. 2021. Oct. Vol. 56, No. 10. P. 1785–1790. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.028.
9. Duchon J., Barbian M.E., Denning P.W. Necrotizing Enterocolitis // Clinics in Perinatology. 2021. Jun. Vol. 48, No. 2. P. 229–250. DOI: 10.1016/j.clp.2021.03.002.

10. Некротизирующий энтероколит у новорожденных / А.А. Свирский [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. № 3. С. 19–20.
11. 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. : ил. (Серия «Национальные руководства»). DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752.
12. Comparison of mortality and survival without major morbidities of very preterm infants with very low birth weight from Japan and Brazil / С.К. Tomo [et al.] // Revista Paulista de Pediatria. 2022. Sep. Vol. 9, No. 41. P. e2021389. DOI: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021389.
13. Liu G., Nie C. Ultrasonic Diagnosis and Management of Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation in Premature Infants: A Narrative Review // Journal of Clinical Medicine. 2022. Dec. 16. Vol. 11, No. 24. P. 7468. DOI: 10.3390/jcm11247468.
14. Preterm cranial ultrasound scanning is both feasible and effective in a middle-income country / P.A. Mazmanyan [et al.] // Acta Paediatrica. 2016. Jul. Vol. 105, No.7. P. 291–299. DOI: 10.1111/apa.13411.
15. Predictive factors for perinatal bacterial transmission from colonized mothers to delivered very-low-birth-weight infants: a retrospective cohort study / J. Hwang [et al.] // Scientific Reports. 2024. Jul. 22. Vol. 14, No. 1. P. 16835. DOI: 10.1038/s41598-024-67674-7.
16. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) / О.Л. Чугунова [и др.] // Неонатология. Новости, мнения, обучение. 2019. № 2.
17. Correction to: Long-term outcomes of children with neonatal transfer: the Japan Environment and Children's Study / K. Hirata [et al.] // Erratum in: European Journal of Pediatrics. 2023. Apr. Vol. 182, No. 4. P. 1933. DOI: 10.1007/s00431-023-04832-5.
18. Risk factors associated to clinical deterioration during the transport of sick newborn infants / G. Goldsmit [et al.] // Archivos Argentinos de Pediatria. 2012. Aug. Vol. 110, No. 4. P. 304–409. English, Spanish. DOI: 10.5546/aap.2012.eng.304.
19. Миронова А.К., Туманова Е.Л., Османов И.М. Структура причин летальных исходов у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Практика педиатра. 2022. № 4. С. 30–34.
20. Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19, № 3. С.163–171. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.24.
21. Клебсиеллезный неонатальный сепсис / А.Д. Царегородцев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 4. С. 49–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-49-54.
22. Relevance and antimicrobial resistance profile of Klebsiella pneumoniae in neonatal sepsis / H. Ma [et al.] // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2024. Dec. Vol. 37, No. 1. P. 2327828. DOI: 10.1080/14767058.2024.2327828.
23. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021 / P. Sikiyas [et al.] // Archives of Disease in Childhood. 2023. Mar. Vol. 108, No. 2. P. 114–120. DOI: 10.1136/archdischild-2022-324080.
24. Prognostic models for estimating severity of disease and predicting 30-day mortality of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae infections: a bicentric retrospective study / J. Huang [et al.] // BMC Infectious Diseases. 2023. Aug. 25. Vol. 23, No. 1. P. 554. DOI: 10.1186/s12879-023-08528-x.
25. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae Causing Neonatal Bloodstream Infections: Emergence of NDM-1-Producing Hypervirulent ST11-K2 and ST15-K54 Strains Possessing pLVPK-Associated Markers / S. Mukherjee [et al.] // Microbiology Spectrum. 2023. Feb. 8. Vol. 11, No. 2. P. e0412122. DOI: 10.1128/spectrum.04121-22.



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>



О.Б. Тамразова^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, К.А. Титаренко^{1, 2}

К ВОПРОСУ О ПРОИСХОЖДЕНИИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: меланоцитарные невусы, дерматоскопия, прогноз, особенности клинической картины у детей
Keywords: melanocytic nevi, dermoscopy, prognosis, clinical features in children

Резюме. Меланоцитарные невусы представляют собой доброкачественные образования, вызванные клональной пролиферацией меланоцитов. Они могут развиваться пренатально и постнатально. В последние годы исследования показали, что меланоцитарные невусы у детей и подростков имеют уникальные морфологические особенности и динамику развития, отличающуюся от взрослых. Хотя дерматоскопия предоставляет ценные сведения о развитии невусов, многое еще предстоит узнать о механизмах, стоящих за этим процессом. Мы провели обзор публикаций, посвященных теориям происхождения невусов, которые могут объяснить различия в количестве, клинической картине и прогнозе для этих образований у разных возрастных групп.

Summary. Melanocytic nevi are benign lesions caused by clonal proliferation of melanocytes. They can develop both prenatally and postnatally. Recent studies have shown that melanocytic nevi in children and adolescents have unique morphological characteristics and development dynamics different from those in adults. Although dermoscopy provides valuable insights into nevus development, much remains to be understood about the underlying mechanisms. We conducted a literature review on theories of nevus origin that may explain differences in quantity, clinical presentation, and prognosis of these lesions in different age groups.

Для цитирования: Тамразова О.Б., Титаренко К.А. К вопросу о происхождении меланоцитарных невусов у детей // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 61–64.

For citation: Tamrazova O.B., Titarenko K.A. On the origin of melanocytic nevi in children // Pediatrician's practice. 2024;(4): 61–64. (in Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Меланоцитарные невусы, или родинки, являются одними из наиболее распространенных образований кожи, встречающихся у человека. Хотя невусы обычно присутствуют при рождении или появляются в раннем детстве, их количество, внешний вид могут значительно изменяться в течение жизни. Также немаловажным является и этапность развития невоидных образований, которая может приводить к злокачественной трансформации.

Активные исследования в дерматологии направлены на понимание того, почему невусы у детей и взрослых отличаются. Изучение механизмов, лежащих в основе образования невусов, могут объяснить различия в количестве, клинической картине и прогнозе для этих образований у разных возрастных групп.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ

Меланоцитарные невусы представляют собой доброкачественные образования, возникающие в результате клональной пролиферации меланоцитарных клеток. Появление и формирование невусов определяется терми-

ном «невогенез» и представляет собой многофакторный биологический процесс, включающий пренатальные и постнатальные этапы.

Клетки происхождения и последующий процесс развития меланоцитарных неоплазий еще полностью не определены. Появляются данные, подтверждающие дермальное происхождение большинства приобретенных невусов, но остается возможным множественное происхождение. Теоретически невогенез начинается, когда эпидермальный меланоцит мутирует, пролиферирует и производит клетки, которые в конечном итоге мигрируют в дерму. По мере того как невоциты мигрируют глубже, маркеры меланоцитарной дифференцировки уменьшаются и они перестают пролиферировать [1].

Основной теорией происхождения меланоцитарных клеток является их происхождение из нервного гребня. Меланоцитарные клетки-предшественники, положительные по рецептору *c-kit*, следуют по хемотаксическому градиенту экспрессии фактора стволовых клеток (ФСК) в направлении развивающегося эпидермиса [1, 2].

Характерной особенностью дермальных невусов является локализация пигментных клеток непосредствен-

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва

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

но вокруг волосяных фолликулов. Одним из объяснений данного факта может быть поддержка паракринных свойств эпителия выживанию и пролиферации меланоцитарных клеток. Другое возможное объяснение предполагает последовательность эмбриональных событий.

Меланобласты, происходящие из нервного гребня, впервые идентифицируются в эпидермисе человека на 7-й неделе гестационного возраста. Эволюция и созревание базальной мембраны происходит между 4-й и 20-й неделями. Предшественники меланоцитов появляются в более поздний момент времени, могут столкнуться с большими трудностями при проникновении через дермоэпидермальное соединение. Вероятно, значительная часть этих клеток подвергается апоптозу, поскольку дермальная среда не поддерживает выживание меланоцитов [2, 3, 4].

Через 10 недель в области бровей, верхней губы и подбородка появляются первые зачатки волос. После этого выжившие дермальные меланоцитарные клетки могут быть перетянуты в более глубокие слои дермы растущими вниз волосяными фолликулами и послужить ядрами для последующего развития невусных клеток. Во взрослом возрасте данные невусы нередко включают в себя и волосы, которые растут из центра папулы. Учитывая, что рост волосяного фолликула следует цефалокаудальной последовательности, эта модель также может объяснить предпочтение типов невусов определенным участкам тела (т. е. дермальные невусы преимущественно на голове и шее, а соединительнотканые невусы преимущественно на дистальных конечностях) [3, 4].

Врожденные меланоцитарные невусы (ВМН) в подавляющем большинстве случаев возникают спорадически, что может быть объяснено внутриутробными соматическими мутациями. Реже отмечаются случаи семейной истории, когда у ребенка с множественными невусами наблюдается схожая клиническая картина с одним из ближайших родственников. Считается, что мутации являются причиной возникновения доброкачественных невусов. Злокачественное перерождение встречается значительно реже и может происходить только на фоне дополнительных онкогенных изменений [5].

Было проведено несколько исследований, направленных на выявление генетических факторов, лежащих в основе патогенеза, и совокупные результаты этих исследований позволяют предположить, что мутации NRAS и в меньшей степени мутации BRAF способствуют развитию ВМН [5].

Мутации BRAF часто обнаруживаются в меланоцитарных невусах и рассматриваются как начальный этап развития меланоцитарных новообразований. BRAF – это фермент, который активируется группой белков RAS. После активации он запускает серию биохимических реакций, которые приводят к увеличению скорости деления клеток, усилению синтеза белка и дифференцировке клеток [5].

Первоначальный рост меланоцитарного невуса сопровождается потерей пролиферативной активности и стаби-

лизацией размеров. Устойчивая экспрессия BRAF в нормальных меланоцитах человека приводит к остановке клеточного цикла, сопровождаемой активацией двух важных регуляторов: белка p16 и фермента β -галактозидазы. Большинство нормальных клеток млекопитающих имеют ограниченную продолжительность жизни, что считается защитным механизмом против неограниченной пролиферации. Это явление, называемое старением, вызвано истощением теломер (концевые участки хромосом, защищающие ДНК в процессе деления клетки), которое запускает индукцию опухолевых супрессоров, включая p16 [6, 7].

Таким образом, некоторые меланоцитарные невусы, вероятно, являются доброкачественными клональными опухолями, которые временно подвергаются пролиферации посредством онкогенной передачи сигналов BRAF с последующей остановкой роста из-за старения [8] (рис. 1).

Развитие меланоцитарных невусов представляет собой многофакторный и гетерогенный биологический процесс, а молекулярные события, приводящие к меланоцитарным новообразованиям, многообразны и только начинают раскрываться.

ТЕОРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРИОБРЕТЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ

В настоящее время существует две гипотезы относительно процесса невогенеза. Гипотеза П.Г. Унны (1896), или «просачивания вниз», согласно которой мутировавшие меланоциты в базальном слое эпидермиса аномально пролиферируют и опускаются в дерму. Эта концепция была подтверждена исследованиями, показавшими присутствие соединительной пролиферации невусных клеток почти во всех меланоцитарных невусах у детей. Напротив, внутридермальные невусы в первое десятилетие жизни встречаются редко, и их доля прогрессивно увеличивается с возрастом [9].

Изучение процесса невогенеза показало, что приобретенный меланоцитарный невус, возникающий постнатально, подчиняется гипотезе «просачивания вниз» [9].

Таким образом, теория П.Г. Унны предполагает, что невусы по своей природе сначала являются соединительными, а затем составными, поскольку они состоят как из соединительных, так и из дермальных компонентов. Миграция невусных клеток в дерму приводит к образованию дермальных невусов. Дерматоскопически такое перемещение меланоцитов из эпидермиса в дерму соответствует ретикулярным невусам в молодости, которые в более позднем возрасте постепенно превращаются в глобулярные невусы. Однако наблюдаемый возрастной сдвиг от глобулярных (81% у лиц моложе 15 лет) к ретикулярным невусам (69% у лиц старше 60 лет) в поперечном дерматоскопическом исследовании, по-видимому, противоречит теории Унны [9].

П. Массон был первым, кто предположил дермальное происхождение невусов. Эта концепция была дополнительно уточнена гипотезой С. Крамера (1984),

или «восхождение вверх», основанной на новых знаниях о том, что меланоциты происходят из нервного гребня и поэтому должны подниматься по отдельным нервным волокнам через дерму к эпидермису. В качестве доказательства этой концепции он интерпретировал феномен рецидива невусов после неполного хирургического иссечения [9].

Теория С. Крамера постулирует, что невусы в молодости начинаются как дермальные невусы с глобулярным рисунком, а затем превращаются в сложные невусы по мере того, как некоторые клетки невуса поднимаются в эпидермис [9].

А. Залаудек и соавт. предположили двойной путь невогенеза, включающий конститутивный, или эндогенный, путь для глобулярных невусов и приобретенный, или экзогенный, путь для ретикулярных невусов [9].

РАЗНОВИДНОСТИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ

Дерматоскопия дает возможность лучше понять невогенез путем наблюдения за эволюционным развитием невусов. Большинство дерматоскопических структур коррелирует с гистопатологической картиной, что позволяет выделить отдельные подгруппы невусов. Эти подгруппы включают невусы с ретикулярным рисунком (рис. 2), где наблюдается преимущественно лентигозная пролиферация меланоцитов; невусы с сетчатым рисунком, которые в процессе роста временно демонстрируют глобулы (рис. 3), состоят из преимущественно гнездовой пролиферации меланоцитов; и невусы с рисунком булыжника, которые демонстрируют преимущественно гнездовую дермальную пролиферацию меланоцитов [10, 11].

На начальной стадии развития невуса глобулярный рисунок представляет собой тесно сгруппированные вместе периферические глобулы, что является дерматоскопическим признаком растущих невусов. По мере увеличения диаметра невуса в центре появляется сеть, а периферические глобулы визуальнo отмечают внешние границы растущего невуса. Другой тип растущего невуса демонстрирует большие глобулы «булыжника» в центре и более мелкие глобулы на периферии. По мере роста невуса центральные глобулы «булыжника» остаются относительно неизменными или исчезают со временем. В то же время центробежно растущая периферическая сеть следует за периферическими глобулами [12].

Когда рост останавливается, периферические глобулы исчезают (рис. 4). Переход от паттерна «булыжная мостовая» к ретикулярному паттерну может оказать убедительную поддержку представлению о том, что дермальные пролиферации меланоцитов развиваются в соединительные пролиферации [8, 10, 11].

Глобулярные невусы, которые преобладают в детстве, обладают стабильным жизненным циклом и сохраняются на протяжении всей жизни. Эти невусы происходят преимущественно из дермальных меланоцитов и со временем превращаются в внутридермальные невусы [12–14].

Ретикулярные невусы при гистопатологии обычно представляют собой соединительные невусы, поскольку пигментная сеть соответствует лентигозному (одинарному) слою меланинодерживающих невусных клеток и кератиноцитов вдоль базального слоя. Ретикулярные невусы называют приобретенными невусами, поскольку этот тип дерматоскопических невусов обычно наблюдается у взрослых и, как было обнаружено, является паттерном, демонстрируемым в развивающихся во взрослом возрасте невусах. Дальнейшие эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что количество ретикулярных невусов увеличивается в период от полового созревания до среднего возраста и уменьшается в более позднем возрасте, поскольку эти невусы со временем инволютируют [15–17].

Наиболее вероятным экзогенным фактором является прерывистое воздействие УФ-излучения, приводящее к пролиферации эпидермальных меланоцитов, вызывая увеличение количества невусов от полового созревания до среднего возраста [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последнего десятилетия многочисленные исследования подчеркнули, что меланоцитарные невусы у детей и подростков имеют особые морфологические характеристики и динамику развития, отличающиеся от невусов у взрослых. При дерматоскопической оценке среди врожденных невусов у детей преобладает глобулярный рисунок, особенно это характерно для элементов, расположенных на голове, шее и верхней части туловища. Напротив, при приобретенных невусах, которые развиваются в зрелом возрасте или располагаются на конечностях, чаще встречается сетчатый рисунок [10, 15–18].

В детском возрасте наблюдается динамичный период невогенеза, который проявляется формированием новых невусов и активным ростом старых, однако причины и механизмы данных изменений до сих пор остаются спорными и не до конца изученными. Ранний детский и подростковый возраст являются лучшими периодами для изучения особенностей меланоцитарных изменений и формирования невусов. ■

Литература

1. How, and from which cell sources, do nevi really develop? / M.J. Grichnik [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2014. Vol. 23, No. 5. P. 310–313. DOI: 10.1111/exd.12363.
2. Genetics of melanocytic nevi / M.R. Roh, P. Eliades, S. Gupta, H. Tsao // *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2015. Vol. 28, No. 6. P. 661–672. DOI: 10.1111/pcmr.12412.
3. Krengel S. Nevogenesis – New thoughts regarding a classical problem // *The American Journal of Dermatopathology*. 2005. Vol. 27, No. 5. P. 456–465. DOI: 10.1097/01.dad.0000175532.27368.3f.
4. Defining the Molecular Genetics of Dermoscopic Naevus Patterns / J.M. Tan, L.N. Tom, H.P. Soyer, M.S. Stark // *Dermatology*. 2019. Vol. 235, No. 1. P. 19–34. DOI: 10.1159/000493892.

5. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi / C. Charbel [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2014. Vol. 134, No. 4. P. 1067–1074. DOI: 10.1038/jid.2013.429.
6. Melanocytic naevi with globular and reticular dermoscopic patterns display distinct BRAF V600E expression profiles and histopathological patterns / M.A. Marchetti [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2014. Vol. 171, No. 5. P. 1060–1065. DOI: 10.1111/bjd.13260.
7. BRAFV600E-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi / C. Michaloglou [et al.] // *Nature*. 2005. Vol. 436, No. 7051. P. 720–724. DOI: 10.1038/nature03890.
8. What dermoscopy tells us about nevogenesis / I. Zalaudek, C. Catricalà, E. Moscarella, G. Argenziano // *The Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 38, No. 1. P. 16–24. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01141.x.
9. A dual concept of nevogenesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi / I. Zalaudek [et al.] // *Journal of the German Society of Dermatology*. 2007. Vol. 5, No. 11. P. 985–991. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06384.x.
10. Dermoscopic patterns of melanocytic nevi in children and adolescents: a cross-sectional study / C.D. Piazza [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017. Vol. 92, No. 3. P. 340–344. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175209.
11. Histopathological and Immunohistochemical Features of Small to Big Satellite Nevus Uncover the Nevogenesis of Large/Giant Congenital Melanocytic Nevus / J. Gu [et al.] // *Journal of Immunology Research*. 2022. Vol. 5. DOI: 10.1155/2022/9024548.
12. Schaffer J.V. Update on melanocytic nevi in children // *Clinics in Dermatology*. 2015. Vol. 33, No. 3. P. 368–386. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.015.
13. A practical review of dermoscopy for pediatric dermatology part I: Melanocytic growths / A. Kaushik, N. Natsis, S.C. Gordon, E.V. Seivlerling // *Pediatric Dermatology*. 2020. Vol. 37, No. 5. P. 789–797. DOI: 10.1111/pde.14291.
14. Proposal of a new classification system for melanocytic naevi / G. Argenziano [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2007. Vol. 157, No. 2. P. 217–227. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07972.x.
15. The study of nevi in children: Principles learned and implications for melanoma diagnosis / A. Scope [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 75, No. 4. P. 813–823. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.027.
16. Dermoscopic Evolution of Pediatric Nevi / F.P. Cengiz, Y. Yilmaz, N. Emiroglu, N. Onsun // *Ann Dermatol*. 2019. Vol. 31, No. 5. P. 518–524. DOI: 10.5021/ad.2019.31.5.518.
17. Huang J.M., Chikeka I., Hornyak T.J. Melanocytic Nevi and the Genetic and Epigenetic Control of Oncogene-Induced Senescence // *Dermatologic Clinics*. 2017. Vol. 35, No. 1. P. 85–93. DOI: 10.1016/j.det.2016.08.001.
18. Campisi J., Fagagna d'Adda di F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007. Vol. 8. P. 729–740. DOI: 10.1038/nrm2233.

Рисунки к статье «К вопросу о происхождении меланоцитарных невусов у детей»



Рис. 1. Роль мутаций BRAF в эволюции невусов

Первоначально происходит стимуляция роста невуса, но после ограниченного числа клеточных циклов все большее количество клеток вступает в остановку клеточного цикла, в то время как клетки дикого типа BRAF поддерживают пролиферацию невуса; это равновесие определяет период стабилизации невуса. Когда большинство клеток стареет и теряет пролиферативную способность, клинически отмечается инволюция невусов. (Zalaudek I., Catricalà C., Moscarella E., Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis // *The Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 38(1). P. 16–24. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01141.x.)

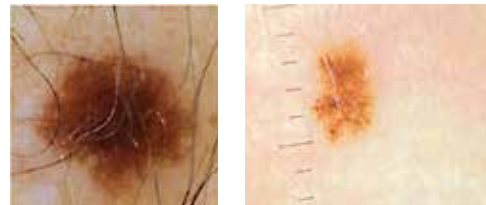


Рис. 2. Невусы с ретикулярным рисунком (составлено автором)



Рис. 3. Глобулярные невусы (составлено автором)

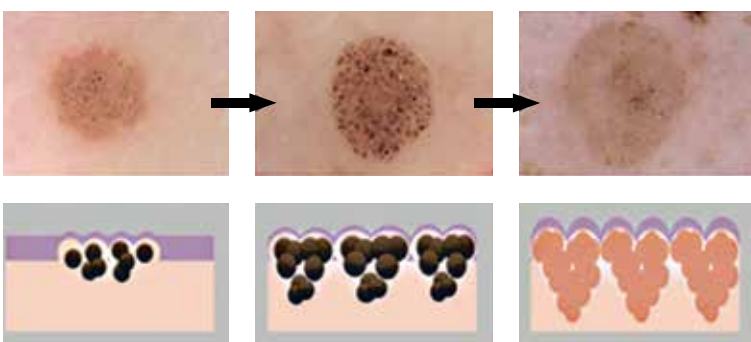


Рис. 4. Эволюция дермального невуса Невусы с глобулярной формой/бульжной структурой. Невусы с глобулярной формой/бульжной структурой происходят из незрелых дермальных меланобластов, которые пролиферируют в дерме в раннем детстве. После достижения стабилизации роста невус сохраняется и со временем приобретает стереотипный вид дермального невуса. (Zalaudek I., Catricalà C., Moscarella E., Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis // *The Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 38(1). P. 16–24. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01141.x.)

ПРОЕКТ «МОСКОВСКИЙ ВРАЧ» ВОЗОБНОВЛЕН В НОВОМ ФОРМАТЕ

В 2024 году возобновлен проект «Московский врач» с целью повышения уровня профессионализма, статуса и авторитета медицинских работников государственной системы здравоохранения города Москвы.

Согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 17.06.2024 № 515 «О порядке и условиях присвоения статуса «Московский врач»» процедура аттестации будет проходить на базе Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Московский центр аккредитации и профессионального развития в сфере здравоохранения» (далее — Кадровый центр ДЗМ).

С текстом приказа можно ознакомиться по ссылке <https://www.mos.ru/upload/documents/files/5352/515.pdf>.

Заявка на участие подается в электронном виде на сайте Кадрового центра ДЗМ <https://kadrcentr.ru/moscow-doctor> или в личном кабинете пользователя.

Требования для кандидатов включают:

- наличие сертификата / свидетельства об аккредитации / выписки из ЕГИС, подтверждающих факт прохождения аккредитации специалиста;
- стаж работы по специальности не менее 5 лет;
- успешное прохождение оценочных процедур.

Прохождение оценочных процедур включает три этапа:

1 этап — тестирование (доля правильных ответов должна быть не менее 80%);

2 этап — выполнение практических заданий (необходимо набрать не менее 80% от максимального количества баллов);

3 этап — профессиональное собеседование с членами экспертной комиссии по специальности «педиатрия» (защита портфолио с положительным решением).

Для подготовки кандидаты могут использовать список литературы, согласно которому были подготовлены оценочные средства для аттестации и размещенный на сайте Кадрового центра ДЗМ по ссылке <https://kadrcentr.ru/pediatrica>.

В случае, если специалист не прошел один или более этапов оценки:

- Специалист, получивший «не сдано» на этапе прохождения тестирования, не допускается к практическим заданиям.
- Специалист, получивший «не сдано» на этапе прохождения практических заданий, не допускается к прохождению профессионального собеседования.
- Специалист, признанный «не прошедшим», может повторно подать заявку в период, определяемый экспертной комиссией для каждого специалиста и отраженный в протоколе, но не ранее чем через 6 месяцев.

Этапы, пройденные успешно, засчитываются при повторной подаче заявки в течение одного года.

Присвоение статуса «Московский врач»

Специалисту, успешно прошедшему оценочные процедуры, выдается свидетельство о присвоении статуса «Московский врач» и нагрудный знак «Московский врач».

Свидетельство действительно в течение 5 лет со дня издания Департаментом здравоохранения соответствующего распорядительного акта о присвоении статуса «Московский врач».

По истечении срока действия свидетельства специалист вправе повторно подать заявление и пройти добровольные оценочные процедуры для подтверждения статуса «Московский врач».





Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!



- Дает клеткам до 75% дополнительной энергии
- Обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствами
- Повышает эффективность терапии заболеваний, сопровождающихся энергодефицитом, тканевой гипоксией, оксидативным стрессом
- Может применяться у детей с рождения

www.elkar.ru



Per. № - ЛСР-006143/10