

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



Выпуск посвящен **95**-летнему юбилею Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей

С юбилеем, ГИДУВ!

95 лет

16+

№ 3(90) сентябрь 2022



В 2023 году кафедре педиатрии и неонатологии Новокузнецкого ГИДУВа (в настоящее время НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) исполнится 95 лет.

Кафедра прошла длинный путь, поменяв в разные годы несколько городов (Томск, Новосибирск, Новокузнецк), сменив несколько поколений профессорско-преподавательского состава, сохранив при этом главное – преданность своей профессии: охранять и защищать здоровье детского населения страны.



Кафедру педиатрии № 1 в течение 17 лет (1975-1992) возглавлял знаменитый советский и российский ученый, профессор Юрий Евгеньевич Малаховский. Коллеги считали его своим учителем и, по праву, называли лучшим педиатром страны.



Одним из непосредственных учеников Ю.Е. Малаховского является доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Манеров Фарок Каримович, который с 1992 года возглавил и до 2021 г. руководил кафедрой педиатрии и неонатологии. Фарок Каримович достойно продолжил дело, начатое ведущими педиатрами страны, являясь заслуженным профессором Кузбасса и почетным жителем Кемеровской области.



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Учредитель и издатель:

Некоммерческое партнерство
«Издательский Дом «Медицина
и просвещение»

**Адрес учредителя, издателя
и редакции:**

650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:

серия Эл № ФС77-73145

от 22 июня 2018 г.

Подписано в печать: 26.09.2022 г.

Дата выхода в свет: 27.09.2022 г.

Тираж: 100 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Мать и Дитя в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Правила оформления научных статей,
направляемых для публикации,
расположены на сайте журнала:
[mednauki.ru/index.php/MD/information/
authors](http://mednauki.ru/index.php/MD/information/authors)

Главный редактор: Ю.И. РОВДА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) – зам. главного редакто-
ра, Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Лобанов Ю.Ф.,
д.м.н., проф. (Барнаул), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк),
Перевощикова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово), Соболева М.К.,
д.м.н., проф. (Новосибирск), Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) –
ответственный секретарь, Щербак В.А., д.м.н., доцент (Чита),
Яковлева Л.В., д.м.н., проф. (Уфа).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Баринов С.В., д.м.н., проф. (Омск), Белокриницкая Т.Е., д.м.н.,
проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н., проф. (Новосибирск), Бло-
хин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Вавилова В.П., д.м.н., проф.
(Кемерово), Галактионова М.Ю., д.м.н., доц. (Красноярск), Дубро-
вина С.О., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону), Желев В.А., д.м.н., проф.
(Томск), Занько С.Н., д.м.н., проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захаро-
ва И.Н., д.м.н., проф. (Москва), Игишева Л.Н., д.м.н., проф.
(Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск),
Кравченко Е.Н., д.м.н., профессор (Омск), Кривцова Л.А., д.м.н.,
проф. (Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Ремнева О.В.,
д.м.н., проф. (Барнаул), Рычкова Л.В., д.м.н. (Иркутск), Саннико-
ва Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Скударнов Е.В., д.м.н., проф.
(Барнаул), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Филиппов Г.П.,
д.м.н., проф. (Томск), Цхай В.Б., д.м.н., проф. (Красноярск), Чер-
ная Н.Л., д.м.н., проф. (Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кемерово),
Al-Jefout M., MD, PhD (Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw,
Poland).

Обязательные экземпляры журнала направляются
в ФГУП НТЦ «Информрегистр»
и в Президентскую библиотеку имени Б. Н. Ельцина

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного
цитирования РИНЦ, индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН,
а также международными библиографическими базами данных DOAJ, Ulrich's
International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, ResearchBib,
Google Scholar, OpenArchives.

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных
научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru и научной электронной
библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ЮБИЛЕЙ

Лютинa Е.И., Яковлев Я.Я., Котович М.М., Сарычева Е.Г., Соколовская М.А., Загородникова О.А., Андриянова О.И., Щепетков С.П. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК КАФЕДРЫ ПЕДИАТРИИ НОВОКУЗНЕЦКОГО ГИДУВА, ПОСВЯЩЕННЫЙ 90-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Ю.Е. МАЛАХОВСКОГО	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Яковлев Я.Я. СИНДРОМ «ОЩУЩЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА МОЛОКА» (ОНКМ) У КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ. ПРЕДИКТОРЫ И ЗНАЧЕНИЕ	10
Котович М.М., Яковлев Я.Я., Сергиенко Г.М., Матвеева Н.В., Требунских А.И., Гельд Ю.Г. К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМУ ДИАГНОЗУ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	17
Сергиенко Г.М., Котович М.М., Горошкова М.Ю., Шабашкевич Е.П., Селиванова Н.В. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	23
Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готлиб М.Л., Пересадына М.А., Лавринова О.В., Соловьева А.Н. МИКРОБИОТА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЕЁ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ДЕТЕЙ	28
Гребнева В.С., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е. ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕКОТОРЫХ ОСТРОФАЗОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И МЕТОДОВ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ	35
Сарычева Е.Г., Любова Н.С. СИНДРОМ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ	43
Яковлев Я.Я., Рудковская Л.В., Лавринова О.В., Матвеева Н.В., Андриянова О.В. ТЯЖЕЛЫЙ ГИПЕРЕОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА.	50
Соколовская М.А. ЗНАЧЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ	59
Сарычева Е.Г. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА (ФНБТ) У ДЕТЕЙ	65
Яковлев Я.Я., Фурцев В.И., Котович М.М., Лютинa Е.И., Сарычева Е.Г., Соколовская М.А., Загородникова О.А. ЗНАНИЯ ВРАЧЕЙ ВОПРОСОВ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ	72

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Загородникова О.А., Яковлев Я.Я., Гаврилова Е.Н., Шабашкевич Е.П., Осокина И.В. РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У НОВОРОЖДЕННОГО МЛАДЕНЦА	82
Мальцева Е.В., Соколовская М.А., Братчиков Д.Ю., Доманская О.В. СЛУЧАЙ ПОРТАЛЬНОГО ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ТРОМБОЗА НЕУТОЧНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	88
Соколовская М.А., Макарецва Е.С., Гаврилова Е.Н. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА	95
Лапин К.С., Требунских А.И., Зорина Е.Б., Шлейхер Н.В., Эмих А.Т. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ РАЗРУШЕНИИ ГЛУБОКОЙ ВЕНОЗНОЙ ЛИНИИ (ГВЛ) С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ МИГРАЦИЕЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТРЕЗКА В ПОЛОСТИ СЕРДЦА.	102

CONTENTS:

ANNIVERSARY

Lyutina E.I., Yakovlev Ya.Ya., Kotovich M.M., Sarycheva E.G., Sokolovskaya M.A., Zagorodnikova O.A., Andriyanova O.I., Schepetkov S.P. HISTORICAL SKETCH OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS OF NOVOKUZNETSK STATE INSTITUTE OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION, DEDICATED TO THE 90TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR Y.E. MALAKHOVSKY	4
---	---

ORIGINAL ARTICLES

Yakovlev Ya.Ya. THE "PERCEIVED INSUFFICIENT MILK SUPPLY" (PIMS) SYNDROME IN BREASTFEEDING MOTHERS. PREDICTORS AND SIGNIFICANCE	10
Kotovich M.M., Yakovlev Y.Y., Sergienko G.M., Matveeva N.V., Trebunskikh A.I., Geldt Y.G. TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION	17
Sergienko G.M., Kotovich M.M., Goroshkova M.Yu., Shabashkevich E.P., Glushkov D.V., Selivanova N.V. CLINICAL CASES OF LATE DIAGNOSIS OF MALIGNANT LYMPHADENOPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	23
Yakovlev Y.Y., Burnysheva O.V., Gottlieb M.L., Peresadina M.A., Lavrinova O.V., Solovyova A.N. LOWER RESPIRATORY TRACT MICROBIOTA AND ITS SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS	28
Grebneva V.S., Renge L.V., Zorina V.N., Grigoryeva E.Y., Vlasenko A.E. CHLAMYDIA INFECTION IN PREGNANT WOMEN: POSSIBILITIES OF FETAL AND NEONATAL ASSESSMENT USING SOME ACUTE-PHASE BLOOD PARAMETERS AND LOGISTIC REGRESSION METHODS	35
Sarycheva E.G., Lyubova N.S. CONSTIPATION SYNDROME IN CHILDREN	43
Yakovlev Y.Y., Rudkovskaya L.V., Lavrinova O.V., Matveeva N.V., Andriyanova O.I. HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME AND SKIN LESIONS IN CHILDREN IN THE PRACTICE OF THE PEDIATRICIAN	50
Sokolovskaya M.A. THE SIGNIFICANCE OF PERINATAL RISK FACTORS IN THE PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME IN NEWBORNS	59
Sarycheva E.G. MODERN ASPECTS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT (FNBT) IN CHILDREN.	65
Yakovlev Y.Y., Furtsev V.I., Kotovich M.M., Lyutina E.I., Sarycheva E.G., Sokolovskaya M.A., Zagorodnikova O.A. DOCTORS' KNOWLEDGE OF BREASTFEEDING ISSUES	72

CASE HISTORY

Zagorodnikova O.A., Yakovlev Y.Y., Gavrilova E.N., Shabashkevich E.P., Osokina I.V. A RARE DISEASE OF CONGENITAL HISTIOCYTOSIS FROM LANGERHANS CELLS IN A NEW-BORN BABY	82
Maltseva E.V., Sokolovskaya M.A., Bratchikov D.Yu., Domanskaya O.V. A CASE OF PORTAL EXTRAHEPATIC AND INTRAHEPATIC THROMBOSIS OF UNSPECIFIED ETIOLOGY, COMPLICATED BY PORTAL HYPERTENSION SYNDROME, ACUTE LIVER FAILURE	88
Sokolovskaya M.A., Makartseva E.S., Gavrilova E.N. CLINICAL CASE OF FAMILIAL DUCHENNE MYODYSTROPHY	95
Lapin K.S., Trebunskikh A.I., Zorina E.B., Schleicher N.V., Emich A.T. CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT IN INTRAVASCULAR DEEP VENOUS LINE (DVL) DESTRUCTION WITH SUBSEQUENT MIGRATION OF THE DISTAL SEGMENT INTO THE HEART CAVITY	102

Статья поступила в редакцию 8.07.2022 г.

Лютин Е.И., Яковлев Я.Я., Котович М.М., Сарычева Е.Г., Соколовская М.А.,
Загородникова О.А., Андриянова О.И., Щепетков С.П.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК КАФЕДРЫ ПЕДИАТРИИ НОВОКУЗНЕЦКОГО ГИДУВА, ПОСВЯЩЕННЫЙ 90-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Ю.Е. МАЛАХОВСКОГО

Кафедре педиатрии и неонатологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России исполняется 95 лет. Также в этом году исполняется 90 лет профессору Юрию Евгеньевичу Малаховскому, который руководил кафедрой в течение 17 лет, организовал на кафедре активную педагогическую и научную работу по всем направлениям педиатрии, воспитал достойную плеяду учеников. Юрий Евгеньевич был одним из первых ученых, который разработал и внедрил клинико-морфологический подход к научным исследованиям в педиатрии, что реализовалось в ряде исследований, посвященных хронической патологии печени и почек. Работы, выполненные Юрием Евгеньевичем лично и его учениками, всегда соответствовали принципам доказательной медицины. Имя Ю.Е. Малаховского сегодня присвоено Кузбасской детской клинической больнице г. Новокузнецка.

Ключевые слова: юбилей; кафедра педиатрии и неонатологии; Ю.Е. Малаховский

**Lyutina E.I., Yakovlev Ya.Ya., Kotovich M.M., Sarycheva E.G., Sokolovskaya M.A., Zagorodnikova O.A.,
Andriyanova O.I., Schepetkov S.P.**

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovskiy, Novokuznetsk, Russia

**HISTORICAL SKETCH OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS OF NOVOKUZNETSK STATE INSTITUTE
OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION, DEDICATED TO THE 90TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR
Y.E. MALAKHOVSKY**

The Department of Pediatrics and Neonatology of the Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education is 95 years old. This year also marks the 90th anniversary of Professor Yuri Evgenievich Malakhovskiy, who headed the department for 17 years, organized active pedagogical and scientific work at the department in all areas of pediatrics, and brought up a worthy galaxy of students. Yuri Evgenievich was one of the first scientists who developed and implemented a clinical and morphological approach to scientific research in pediatrics, which was implemented in a number of studies on chronic pathology of the liver and kidneys. The works performed by Yuri Evgenievich personally and by his students always corresponded to the principles of evidence-based medicine. Name Yu.E. Malakhovskiy today assigned to the Kuzbass Children's Clinical Hospital in Novokuznetsk.

Key words: anniversary; Department of Pediatrics and Neonatology; Yu.E. Malakhovskiy

В 2023 году кафедре педиатрии и неонатологии Новокузнецкого ГИДУВа (в настоящее время НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) исполнится 95 лет. Кафедра прошла длинный путь, поменяв в разные годы несколько городов (Томск, Новосибирск, Новокузнецк), сменив несколько поколений профессорско-преподавательского состава, сохранив при этом главное – преданность своей профессии: охранять и защищать здоровье детского населения страны.

Кафедра педиатрии была организована в городе Томске в 1928 году, через год после создания Государственного Клинического Института для усовершенствования врачей на базе медицинского факультета Томского университета. Ее основателем был профессор Евгений Иванович Неболюбов (1875-1942 гг.), известный в свое время педиатр и общественный деятель, активно выступавший за открытие в Томске института для усовершенствования врачей. ГИДУВ был третьим институтом усовершенствования врачей после Петербургского

Информация для цитирования:

EDN FRIISJ

Лютин Е.И., Яковлев Я.Я., Котович М.М., Сарычева Е.Г., Соколовская М.А., Загородникова О.А., Андриянова О.И., Щепетков С.П. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК КАФЕДРЫ ПЕДИАТРИИ НОВОКУЗНЕЦКОГО ГИДУВА, ПОСВЯЩЕННЫЙ 90-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Ю.Е. МАЛАХОВСКОГО //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 4-9.



(1885 г.) и Казанского (1920 г.). Центральный институт усовершенствования врачей в Москве был открыт позднее, в 1930 году.

В 1931 году кафедру возглавил другой известный педиатр – профессор Аркадий Борисович Воловик (1892-1980 гг.). Он был утвержден 1 февраля 1931 г. приказом Народного комиссариата здравоохранения РСФСР № 168, после избрания по конкурсу заведующим кафедрой детских болезней Томского Государственного института усовершенствования врачей. Принял кафедру он от профессора Е.И. Неболюбова, одновременно возглавлявшего в то время кафедру детских болезней Томского медицинского института. Сотрудничество со знаменитым сибирским педиатром оказалось знакомым для А.Б. Воловика. Именно Е.И. Неболюбов привлек его внимание к проблеме детского ревматизма. Это направление заняло ключевое место во всей дальнейшей научной судьбе Аркадия Борисовича. Отражением его труда стали более 180 опубликованных научных работ, среди которых такие монографии как «Распознавание и лечение ревматизма у детей» (1939), «Болезни сердца у детей» (1948), «Ревматизм у детей» (1948), ставшие настольными книгами многих поколений педиатров и кардиоревматологов. Заведующим кафедрой педиатрии он проработал недолго. В связи с открытием в 1931 году кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета 1-го медицинского института, Аркадий Борисович по приказу Наркомздрава РСФСР переехал в Ленинград.

В 1931 году ГИДУВ по решению Советского правительства был переведен из Томска в город Новосибирск. Вместе с кафедрой в Новосибирск переехал доцент Николай Германович Гинзберг, длительное время возглавлявший не только кафедру института усовершенствования врачей, но и созданную в 1935 году кафедру детских болезней Новосибирского медицинского института. В 1940 г. базой кафедры ГИДУВа стала больница № 8 – это первая самостоятельная детская больница города Новосибирска, открытая 30 декабря 1938 года. Обе кафедры доцент Н.Г. Гинзберг возглавлял до 1946 года (года смерти).

Длительное время (1949-1956 гг.) кафедрой руководил профессор Евгений Ефимович Гранат (1898-1959 гг.). Карьера ученого и педагога началась в 1923 году после окончания 1-го Московского медицинского института. Гранат Е.Е. сначала ординатор, затем ассистент клиники детских болезней профессора А.А. Киселя. С 1936 по 1949 гг. заведовал кафедрой детских болезней Хабаровского медицинского института. В 1938 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Противоцинготное действие ягеля». В 1949 г. Евгений Ефимович прошел по конкурсу на заведование кафедрой детских болезней Новосибирского института усовершенствования врачей и 1 сентября приступил к работе. В 1951 г. кафедра (как и весь институт) переехала из г. Новосибирска в г. Сталинск (с 1961 г. Новокузнецк).

С 1956 по 1958 гг. кафедру возглавляла доцент Эсфирь Марковна Каплан, стоявшая у истоков создания (с 1945 по 1953 гг.) кафедры детских болезней Ярославского медицинского института.

В период с 1958 по 1961 гг. кафедрой руководил один из основоположников детской гематологии Александр Моисеевич Абезгауз (1898-1977 гг.).

Александр Моисеевич в 1923 году закончил медицинский факультет Бакинского государственного медицинского университета и с 1924 года работал в Ленинграде. В период с 1936 по 1940 гг. заведовал соматическим отделением детской больницы им. К.А. Раухфуса. В ноябре 1940 года был приглашен профессором А.Ф. Туром на должность ассистента кафедры госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ). В 1958 г. на 2,5 года А.М. Абезгауз оставил ЛПМИ с тем, чтобы занять должность заведующего кафедрой педиатрии Сталинского государственного института усовершенствования врачей. Здесь в 1959 г. он защитил докторскую диссертацию, получив звание профессора, после чего, в 1961 г. в новом для себя качестве второго профессора кафедры госпитальной педиатрии ЛПМИ вернулся в Ленинград. В этой должности, рядом со своим неизменным руководителем, академиком А.Ф. Туром, он работал до 1971 г.

Интересны архивные материалы, которые свидетельствуют, что содержательную рецензию на известную книгу профессора А.М. Абезгауза «Геморрагические заболевания у детей». Л., 1963 г. напишет и опубликует во втором номере журнала «Советская медицина» за 1964 г. малоизвестный тогда заведующий детским ревматолого-гематологическим отделением Кемеровской областной больницы Ю.Е. Малаховский, который впоследствии длительное время будет заведовать кафедрой педиатрии Новокузнецкого ГИДУВа. В рецензии был сделан ряд серьезных замечаний в главе, посвященной гемофилии, уточнены рекомендации по методике гемотрансфузий, предложена своя, дифференцированная по дозам препарата и срокам их применения, схема лечения стероидами. В дальнейшем жизнь подтвердит правильность высказываний Ю.Е. Малаховского.

В последующие годы кафедрой руководили доценты Фридман А.Б., Мечинская Е.И (1965 г.), Столяренко Н.В (1971 г.), Путинцев Е.В (1972 г.). В 1973 году произошло разделение кафедры педиатрии на две самостоятельные. Кафедру педиатрии № 2 возглавил сначала Е.В. Путинцев, а в 1974 году, после его отъезда, доцент, ставший позднее профессором и доктором медицинских наук, Михаил Аркадьевич Куршин. Первую же кафедру педиатрии 17 лет (с 1975 по 1992 гг.) возглавлял профессор Юрий Евгеньевич Малаховский (1932-2004 гг.).

Юрий Евгеньевич родился 17 сентября 1931 г. в г. Симферополе, однако дата рождения по документам, которые в связи с отъездом семьи в г. Енисейск (к ссыльному отцу Малаховскому Е.Е., 1902-1937 гг.) оформлялись в спешке, ошибочно

была изменена на 1932 г. Предвоенные годы провел с братом Ефимом Евгеньевичем (1934 г. рождения) и матерью Дыхно Т.А. (1900-1986 гг.) в г. Омске. После ареста матери в 1941 г. жил с братом в детском доме в г. Тюмени, а затем у родной тети в г. Томске.

Здесь же в 1955 г. окончил лечебный факультет Томского медицинского института, после окончания которого работал в г. Канске Красноярского края, а с 1958 г. — в Кемеровской областной больнице, сначала ординатором педиатрического отделения, а с 1963 г. — заведующим детским ревматолого-гематологическим отделением. В 1966 году в г. Омске под руководством действительного члена АМН СССР профессора Н.А. Кассирского и заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Д.И. Гольберга Ю.Е. Малаховский защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Клинико-гематологическая характеристика и современные методы лечения болезни Верльгофа у детей». Официальным оппонентом на защите диссертации выступала член-корреспондент АМН СССР профессор В.П. Бисярина.

Ю.Е. Малаховский первый раз приезжал в г. Новокузнецк 21 февраля 1967 г., с заявлением о приеме на работу на должность ассистента кафедры педиатрии. Ректор ГИДУВа профессор Г.Л. Старков принял Юрия Евгеньевича на должность ассистента, издав соответствующий приказ о зачислении 21.02.1967 г. Однако областной отдел здравоохранения, в целях сохранения квалифицированных врачебных кадров в областной больнице, просит освободить Малаховского Ю.Е. от исполнения обязанностей ассистента кафедры педиатрии и направить его в распоряжение Кемеровского облздравотдела.

Только после защиты докторской диссертации в 1973 г. и ее утверждения ВАК в январе 1975 г. он снова подал документы в Новокузнецкий ГИДУВ на конкурс по замещению вакантной должности заведующего кафедрой педиатрии № 1. На заседании Ученого совета Новокузнецкого ГИДУВа Юрий Евгеньевич был избран на эту должность. Докторская диссертация: «Хронический гепатит и цирроз печени у детей (клинико-функциональные и морфологические исследования)» под руководством академика АМН СССР Нины Ивановны Нисевич была блестяще защищена в г. Москве.

На кафедре Ю.Е. Малаховский организовал активную работу по всем направлениям педиатрии. К этому времени он был уже чрезвычайно опытным детским инфекционистом, а также прекрасно знал все разделы соматической педиатрии. Особенно интересовали его проблемы гематологии, гепатологии, нефрологии, иммунологии, ревматологии. Близки ему были и вопросы пульмонологии, гастроэнтерологии. Прекрасно владел знаниями в области фармакотерапии, в частности антибиотикотерапии. Его лекции по этим вопросам получали самую высокую оценку не только врачей-курсантов, но и всех врачей города, сотрудников ГИДУВа.

Уже в первое пятилетие работы в Новокузнецком ГИДУВе Юрия Евгеньевича признают, как замеча-

тельного врача и ученого, организатора педагогического процесса и научной работы. В своей клинике он проводит дни и ночи, безотказно консультируя больных детей, вникая в особенности каждого из них и находя ключи к выздоровлению самых тяжелых, проявляя не только талант клинициста, но и душевное тепло и заботу.

В городе Новокузнецке он активно помогает органам здравоохранения в организации и улучшении работы педиатрической службы города. Ю.Е. Малаховский постоянно консультирует больных детей в лечебных учреждениях города и области, ведет педиатрический прием в поликлинике, занимается вакцинацией.

Ю.Е. Малаховский — талантливый педагог, владеющий современными методами преподавания. Его лекции глубоки и содержательны в научном и практическом отношении. Как заведующий кафедрой педиатрии он умело руководит коллективом, ведет большую общественную работу, являясь председателем городского общества педиатров.

К 1985 году список опубликованных научных работ Юрия Евгеньевича содержал около 100 наименований. Ю.Е. Малаховский — соавтор руководства «Болезни печени и желчных путей у детей» (М., 1980), где им написаны 3 главы. В монографии Л.И. Идельсона «Гипохромные анемии» (М., 1981) им написан раздел «Железодефицитные состояния у детей».

Следует заметить, что в каждую работу Юрий Евгеньевич вносил свое видение вопроса, каждая работа содержала новый фактический материал и новые предложения по улучшению диагностики и лечения больных. Его рецензии отличались глубиной анализа и богатством содержания, поэтому так охотно публиковались в различных журналах. Не было ни одной статьи без серьезной практической направленности. Юрий Евгеньевич умел находить постоянно новые методы, новые пути совершенствования лечебно-диагностического процесса, что и создало ему высочайший авторитет в научном мире, в среде педиатров. Его изложение материала отличалось четкостью, ясностью, а язык был богатым и чрезвычайно грамотным.

При переезде в 1987 г. педиатрической клиники (4-й детской больницы г. Новокузнецка) в новое здание Юрий Евгеньевич оказал значительную помощь в развертывании ее основных служб и подразделений, в частности, по разделу неотложной помощи, интенсивной терапии, внедрению (одним из первых в России) плазмафереза и других современных методов лечения больных детей. Его блестящим детищем стало открытие детского онкогематологического центра.

К 1990 году в его активе уже 125 опубликованных научных работ, в том числе несколько очень крупных глав в солидных руководствах. Юрий Евгеньевич — признанный видный ученый страны, нередко выступающий в качестве оппонента при защите кандидатских и докторских диссертаций, с его

мнением считается научный мир в стране и за рубежом.

Важно отметить, что Юрий Евгеньевич Малаховский был одним из первых ученых, который разработал и внедрил клинко-морфологический подход к научным исследованиям в педиатрии, что реализовалось в ряде исследований, посвященных хронической патологии печени и почек. Работы, выполненные Юрием Евгеньевичем лично и его учениками, всегда соответствовали принципам доказательной медицины.

В феврале 1992 г. Ю.Е. Малаховский покидает институт, написав заявление на имя ректора Новокузнецкого ГИДУВа профессора А.А. Луцка: «Прошу уволить меня по собственному желанию». С этого времени он заведует кафедрой педиатрии в Красноярском государственном медицинском институте. В дальнейшем семейные обстоятельства заставили его и семью уехать в Израиль. Однако завершил свой жизненный путь Юрий Евгеньевич в Новокузнецке, в городе, который он горячо любил и называл «столицей своей жизни». Юрий Евгеньевич умер 7 августа 2004 г. и похоронен в Новокузнецке. Так он сам завещал. А память о нем навсегда сохранится в сердцах тех, кто его знал и любил.

Коллеги считали его своим учителем и, по праву, называли лучшим педиатром страны. Под научным руководством Ю.Е. Малаховского выполнена 21 кандидатская диссертация. Его непосредственным учеником является доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Манеров Фарок Каримович, который с 1992 года возглавил и до 2021 г. руководил кафедрой педиатрии и неонатологии. Фарок Каримович достойно продолжал дело, начатое ведущими педиатрами страны, являясь заслуженным профессором Кузбасса и почетным жителем Кемеровской области.

Манеров Ф.К. пришел на кафедру в 1977 г. в качестве ассистента. Его кандидатская диссертация была посвящена изучению состояния иммунитета и особенностям течения некоторых инфекций у детей с железодефицитной анемией. Докторская диссертация касалась наиболее актуальных вопросов диагностики и терапии острой пневмонии у детей при различных вариантах течения. Автор предложил ряд новых подходов к дифференцированной терапии этого чрезвычайно распространенного заболевания, значительно повысивших эффективность лечения. На его счету свыше 200 печатных работ, 13 защищенных аспирантов и соискателей.

Долгие годы на кафедре работали доценты: Е.Ф. Кафтанова, В.И. Согрина, Г.В. Бабаш, Б.Г. Макарец; ассистенты: М.М. Шумарова, Е.А. Педанова, Т.Н. Сергеева. Также сотрудниками кафедры в разные годы были ассистенты: М.Г. Романов, В.В. Зайцев, Э.В. Фролова, О.Ю. Иогина. Всего сотрудниками кафедры только за последние 50 лет ее существования защищены 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

4 марта 2021 года кафедру возглавил ученик Ф.К. Манерова к.м.н., ассистент Яковлев Яков Яковлевич.

Под его руководством на кафедре разработана и внедрена система дистанционного образования, которая включает: сайт кафедры (<https://novoped.ru>) с диссертациями и опубликованными работами, онлайн платформу с учебными материалами (<https://novoped.site>) и сервер для проведения онлайн видеоконференций. Данная форма обучения позволила в период пандемии COVID-19 продолжать обучение врачей и ординаторов в полном объеме. Я.Я. Яковлев является экспертом по программе «Консультирование по грудному вскармливанию» инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница доброжелательного отношения к ребенку».

Главное направление в работе кафедры — охрана материнства и детства. На протяжении всех лет кафедра занимается и курирует вопросы интенсивной терапии у детей и подростков. Итогом многолетней работы явилось внедрение одними из первых в стране в клинко-практику методов интенсивного плазмафереза. Используя данную методику, удалось существенно улучшить результаты лечения фульминантной печёночной недостаточности при вирусном гепатите, синдроме Рея и отравлений. Результатом этой работы явились ряд кандидатских и докторская диссертация. В клинко-практику внедрены щадящие методы лечения острой печёночной недостаточности, которые по результативности не уступают диализным методикам. На кафедре интенсивно изучается этиология инфекционных заболеваний. В их лечении настоятельно рекомендуется ограничиваться этиотропной терапией. Кафедра участвует в разработке современных методов терапии токсикологических состояний. Исследования сотрудников включены в многоцентровые программы по изучению этиологии гнойно-воспалительных заболеваний и антибиотико-устойчивости микроорганизмов.

Работники кафедры участвовали в разработке и внедрении в практику ряда национальных программ и клинических руководств федерального уровня: «Диагностика, клиника и лечение хронического гепатита С у детей», «Внебольничная пневмония у детей, 2011, 2015, 2020 гг.», «Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика, 2018 г.», «Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста, 2019 г.», «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни, 2009-2011 гг.», «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2019 г.». Полученные результаты научных исследований были доложены на многих всероссийских съездах и конгрессах.

Кафедра всегда славилась сертификационными циклами по педиатрии и неонатологии, а также циклами тематического усовершенствования по пульмонологии, нефрологии, гастроэнтерологии и

гепатологии. Все годы на базе кафедры проводилось обучение по клинической ординатуре и интернатуре по специальностям «Педиатрия», «Неонатология», а также в аспирантуре по специальности «Педиатрия».

Широкая география выездных циклов – Камчатка, Сахалин, Кызыл, Абакан, Белгород, Енисейск, Ноябрьск, Ангарск, Кемерово, Новосибирск, Томск – свидетельствует о высоком профессионализме и авторитете сотрудников кафедры.

Достойными учениками Ю.Е. Малаховского и Ф.К. Манерова, работающими в настоящее время, являются профессора кафедры: М.М. Котович, Е.Г. Сарычева, Е.И. Лютина, доценты О.А. Загородникова, М.А. Соколовская, ассистенты О.И. Андриянова, С.П. Щепетков.

17 сентября 2019 года под эгидой Губернатора Кузбасса С.Е. Цивилева в г. Новокузнецке была открыта мемориальная доска, посвященная увековечиванию памяти легендарного детского врача профессора Малаховского Юрия Евгеньевича. Детской больницы № 4, в которой долгие годы

работал Юрий Евгеньевич, присвоено его имя. Учениками Ю.Е. Малаховского в больнице был создан музей.

В завершение хочется привести выдержку из письма Ю.Е. Малаховского ректору Новокузнецкого ГИДУВа профессору А.А. Луцику, написанного в Израиле: «...На чужбине, где почувствовал (не понял, а именно почувствовал), что значит для меня Россия, такое много стоит! В Новокузнецк я отправился после 17 лет весьма успешной работы в Кемерово (май 1975 г.) с большим нежеланием и буквально предпенсионным настроением. Но у Бога были свои планы, и он превратил Новокузнецк в «столицу» моей жизни, а ГИДУВ оказался подлинной alma mater.... Не хочу обобщать, но врачи, для которых медицина являлась не только средством для существования, но и «религией» (!), окружали меня лишь в Новокузнецке... У России величественная история и трагичная судьба, но она «генетически» (!) обречена на процветание. И придут времена, когда государственный гимн России станет общенациональной молитвой... С признательностью и уважением Ю.Е. Малаховский, 20.12.02.»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- 1 Lutsik AA, Olshansky GS. Leading scientists of the Novokuznetsk GIUV are the pride of Siberian health care: in 4 vols. T. 1. Novokuznetsk, 2007. 284 p. Russian (Луцик А.А., Ольшанский Г.С. Ведущие ученые Новокузнецкого ГИУВа – гордость сибирского здравоохранения: в 4-х тт. Т. 1. Новокузнецк, 2007. 284 с.)
- 2 Lutsik AA, Olshansky GS. Leading scientists of the Novokuznetsk GIUV are the pride of Siberian health care: in 4 vols. T. 2. Novokuznetsk, 2007. 276 p. Russian (Луцик А.А., Ольшанский Г.С. Ведущие ученые Новокузнецкого ГИУВа – гордость Сибирского здравоохранения: в 4-х тт. Т. 2. Новокузнецк, 2007. 276 с.)
- 3 Lutsik AA, Olshansky GS. Leading scientists of the Novokuznetsk GIUV are the pride of Siberian health care: in 4 vols. T. 3. Novokuznetsk, 2007. 272 p. Russian (Луцик А.А., Ольшанский Г.С. Ведущие ученые Новокузнецкого ГИУВа – гордость Сибирского здравоохранения: в 4-х тт. Т. 3. Новокузнецк, 2007. 272 с.)
- 4 Lutsik AA, Olshansky GS. Leading scientists of the Novokuznetsk GIUV are the pride of Siberian health care: in 4 vols. T. 4. Novokuznetsk, 2007. 351 p. Russian (Луцик А.А., Ольшанский Г.С. Ведущие ученые Новокузнецкого ГИУВа – гордость Сибирского здравоохранения: в 4-х тт. Т. 4. Новокузнецк, 2007. 351 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛЮТИНА Елена Ивановна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: elenalutina@mail.ru ORCID: 0000-0002-7117-9293

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЛЮТИНА Елена Ивановна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, зам. директора по науке и развитию, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: elenalutina@mail.ru ORCID: 0000-0002-7117-9293

LYUTINA Elena Ivanovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Deputy Director for Science and Development, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: elenalutina@mail.ru ORCID: 0000-0002-7117-9293

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

КОТОВИЧ Марина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427

KOTOVICH Marina Mikhailovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427

<p>САРЫЧЕВА Елена Германовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456</p>	<p>SARYCHEVA Elena Germanovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456</p>
<p>СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru</p>	<p>SOKOLOVSKAYA Marina Afanasievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru</p>
<p>ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957</p>	<p>ZAGORODNIKOVA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957</p>
<p>АНДРИЯНОВА Ольга Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; зав. отделением реанимации и анестезиологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0003-0864-7071</p>	<p>ANDRIYANOVA Olga Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; head of the department of resuscitation and anesthesiology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0003-0864-7071</p>
<p>ЩЕПЕТКОВ Сергей Павлович, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; главный врач, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0003-0864-7071</p>	<p>SHCHPETKOV Sergey Pavlovich, assistant, department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; chief physician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0003-0864-7071</p>

Статья поступила в редакцию 5.07.2022 г.

Яковлев Я.Я.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

СИНДРОМ «ОЩУЩЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА МОЛОКА» (ОНКМ) У КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ. ПРЕДИКТОРЫ И ЗНАЧЕНИЕ

По официальным данным, в РФ за период с 1991 по 2021 гг. доля детей, получающих грудное молоко с 7 до 12 месяцев, увеличилась с 33 % до 39 %, что является недостаточным. Одним из факторов, снижающих длительность лактации, является «ощущение недостаточного количества молока» (ОНКМ). В РФ нет исследований данной проблемы у кормящих матерей.

Цель исследования – определение предикторов ОНКМ у матерей и оценка влияния ОНКМ на длительность лактации.

Материалы и методы. В исследование включены результаты опроса 5414 матерей, проживающих во всех регионах РФ. Анализ проводился с использованием многофакторного регрессионного логистического и ROC статистических анализов.

Результаты. Определены 8 предикторов, увеличивающих риск возникновения ОНКМ. Показано негативное влияние ОНКМ на лактацию.

Ключевые слова: грудное вскармливание; мало молока; лактация; ОНКМ

Yakovlev Ya.Ya.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

THE "PERCEIVED INSUFFICIENT MILK SUPPLY" (PIMS) SYNDROME IN BREASTFEEDING MOTHERS. PREDICTORS AND SIGNIFICANCE

According to official data, the percentage of children in Russia who breastfeed from 7 to 12 months of age increased from 33 % to 39 % between 1991 and 2021, which is insufficient. One of the factors reducing the duration of lactation is the "Perceived insufficient milk supply" (PIMS). There are no studies of this problem in breastfeeding mothers in Russia.

Aim of the study – to identify predictors of PIMS in mothers and to evaluate the effect of PIMS on lactation duration.

Materials and methods. The study included the results of a survey of 5414 mothers living in all regions of the Russian Federation. The analysis was conducted using multivariate regression logistic and ROC statistical analyses.

Results. Eight predictors have been identified that increase the risk of PIMS. The negative effect of PIMS on lactation has been shown.

Key words: breastfeeding; little milk; lactation; PIMS

Достаточное потребление грудного молока ребенком и выработку молока матерью можно сравнить с парадоксом «Что было раньше – курица или яйцо?» Что первично – снижение потребления молока или снижение его выработки? Нехватка молока возникает после снижения потребления ребенком, или нехватка молока ведет к снижению потребления? [1, 2].

В зарубежной литературе, помимо терминов «not enough milk» и «insufficient milk» (недостаточно молока), упоминаются термины «perceived insufficient milk», «insufficient milk supply» и «perceived insufficient milk supply» (PIMS), описывающие один и тот же процесс – ощущение (восприятие) недостаточного количества молока [1-4]. Ощущение недостаточного количества молока (ОНКМ) – это

убеждение матери в том, что она вырабатывает недостаточно молока для своего младенца, в то время как на самом деле нет никаких объективных данных о нормальной или низкой выработке молока [1, 3]. В результате подозрения на нехватку молока кормящие матери могут вводить для докорма смесь без объективных на то оснований, что негативно сказывается на продолжении грудного вскармливания. В русскоязычной литературе существуют термины «снижение лактации», «недостаток молока», «недостаточная лактация», «гиполактация» (первичная или вторичная), «лактационный криз», которые не имеют отношения к ОНКМ [5-16]. Только в одной работе упоминается определение «возникающие сомнения в достаточности объема молока» [17]. Российские работы, анализирую-

Информация для цитирования:

EDN UHNEYN

Яковлев Я.Я. Синдром «ощущения недостаточного количества молока» (ОНКМ) у кормящих матерей. Предикторы и значение //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 10-16.



щие предикторы ОНКМ и их влияние на лактацию, отсутствуют.

Цель исследования — определение предикторов появления ОНКМ у кормящих матерей и оценка влияния ОНКМ на длительность исключительно грудного вскармливания (ИГВ) и грудного вскармливания (ГВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения анализа была сформирована выборка пар мать-ребенок, данные которых были получены за 20 лет в нескольких опросах. Опрос матерей проводился по бумажным вариантам анкеты и через Интернет по электронному варианту опросника. У всех респондентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. В любой момент участники могли прекратить вводить данные, что расценивалось как отказ от участия. После обработки 6595 анкет в работу вошли ответы 5414 матерей, которые проживали в РФ и ответили на вопрос о наличии или отсутствии проблемы ОНКМ. Среди всех включенных в исследование матерей 40,4 % (2187/5414) уже закончили кормить грудью, а у 59,6 % (3227/5414) лактация продолжалась. Данные получены из более, чем 450 населенных пунктов РФ. Распределение по федеральным округам указано в таблице 1.

Статистические методы. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием лицензионной программы STATISTICA 13RU. При проведении анализа пропущенные данные (отсутствие ответа в опроснике) исключались из статистической обработки. Рассчитывался уровень статистической значимости (p) для всех процедур статистического анализа и критическим был принят уровень 0,05. Характер распределения количественных переменных определялся критерием Шапиро-Уилка. При $p < 0,05$ отклонялась нулевая гипотеза о нормальном распределении данных. Количественные данные в исследовании не имели нормальное распределение. В связи с этим, для описания этих показателей использовались число выборочных данных из общего количества объектов исследования (n/N), медиана (Me) и интерквартильный размах (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й процентиля). Данные приведены в виде $Me (LQ; UQ)$. Сравнение количественных признаков в двух независимых группах с отличным от нормального распределением проводилось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Для выявления, оценки значимости и влияния предикторов на целевую бинарную переменную использовалась логистическая регрессионная модель. При анализе пропущенные данные заменялись средним и использовался квази-ньютоновский метод оценки. Для анализа качества полученных моделей использовался ROC-анализ, построенный нейронной сетью. Оценка риска (неблагоприятный исход) или вероятности (благоприятный исход) какого-либо события в ретроспективном анализе проводилась с

использованием отношения шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе. В логистической регрессии рассчитывался нескорректированный ($Unadjusted$) показатель отношения шансов ($UOR [CI 95\%]$) при оценке влияния каждого отдельного предиктора. При сравнении многофакторного влияния нескольких предикторов рассчитывался скорректированный ($Adjusted$) показатель отношения шансов ($AOR [CI 95\%]$). Цензурированные данные оценивались функцией выживания с помощью процедуры Каплан-Майера. Определялась медиана длительности ГВ и ИГВ. Сравнение двух выборок с цензурированными признаками проводилось с помощью критерия Вилкоксона-Гехана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие ОНКМ в анамнезе среди 5414 матерей указали 38,8 % (2101/5414) опрошенных. Эта проблема статистически значимо увеличивала риск докорма смесью в 3,4 раза ($OR = 3,36 [2,92; 3,87]$). ОНКМ у матерей негативно влияло (рис. 1, 2) как на длительность ИГВ, так и на продолжительность ГВ. Среди матерей с ОНКМ медиана длительности лактации была на 4 месяца меньше, чем среди матерей, не имевших эту проблему — 8 и 12 месяцев соответственно ($p < 0,001$). Медиана длительности ИГВ была на 1 месяц меньше соответственно — 5 и 6 месяцев ($p < 0,001$).

Все респонденты были разделены на две группы. В первую группу «ОНКМ» вошли 2101 матерей, которые указали в анамнезе наличие проблемы ОНКМ в возрасте 2,0 (1,0; 3,0) месяцев. Во вторую группу «Контроль» вошли 3313 матерей, которые не указали в анамнезе ОНКМ.

Статистически значимо чаще в группе «ОНКМ» по сравнению с контрольной дети были первыми и от первой беременности, а также рожденные кесаревым сечением (табл. 2). Эти предикторы увеличивали риск ОНКМ на 15,0 %, 19,0 % и 40,0 % соответственно. Более образованные отцы встречались чаще в контрольной группе. Уменьшение риска ОНКМ составило 15,0 %. При этом все перечисленные предикторы в многофакторном анализе не

Таблица 1
География респондентов (n = 5414)
Table 1
Geography of respondents (n = 5414)

Федеральный округ	Число ответивших	
	n	%
Центральный	1545	28,5
Сибирский	1278	23,6
Приволжский	739	13,6
Северо-Западный	715	13,2
Уральский	621	11,5
Южный	274	5,1
Дальневосточный	155	2,9
Северо-Кавказский	87	1,6

вошли в статистически значимую модель риска ОНКМ.

Недоношенность, пол ребенка, раздельное пребывание матери и ребенка в родильном доме, желание кормить грудью у женщины, возраст родителей и финансовое положение в семье не различались по частоте между группами. Так же они не вошли в статистически значимую модель вероятности ОНКМ и не влияли на риск возникновения этой проблемы.

В группе «ОНКМ», по сравнению с группой «Контроль», в период возникновения подозрения на нехватку молока (возрасте 2,0 (1,0; 3,0) месяцев) дети статистически значимо меньше прибавляли в весе (табл. 3). Однако клинического значения эти различия не имели. Также последующие прибавки в течение года имели сопоставимые показатели.

Основное влияние на вероятность ОНКМ оказывали 7 предикторов, частота которых статистически значимо различалась в группах (табл. 4). Частота еще одного фактора (образование матери) в группах статистически значимо не различалась. При оценке влияния отдельных предикторов наибольшее влияние на риск возникновения ОНКМ оказывали введение смеси после выписки из родильного дома, регулярные сцеживания груди, допаивание в первом полугодии и докорм смесью в родильном доме. Остальные предикторы повышали риск ОНКМ в меньшей степени. Наличие высшего образования у матери при оценке нескорректированного риска не имело статистической значимости.

Проведен многофакторный регрессионный анализ с использованием логистической регрессии. В статистически значимую ($p < 0,001$) модель вошли 8 из 20 предикторов (табл. 5). Процент верно предсказан-

Рисунок 1
Динамика прекращения ИГВ у матерей
Figure 1
Dynamics of cessation of EBF in mothers

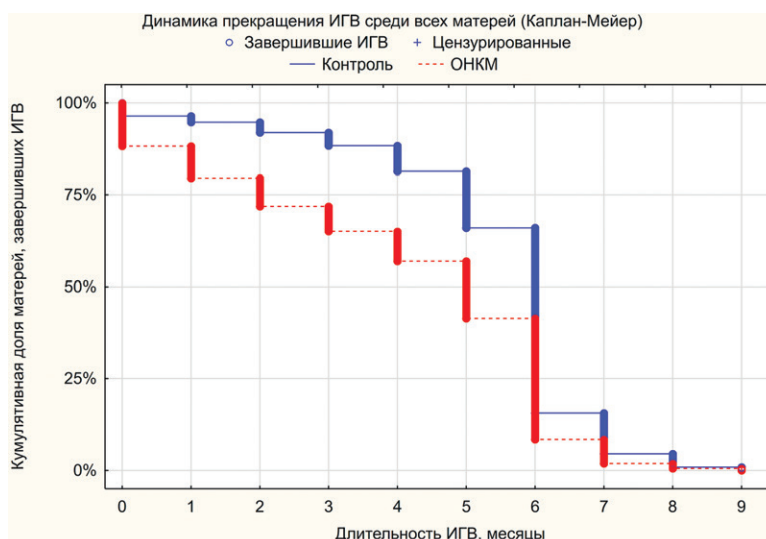


Рисунок 2
Динамика прекращения ГВ у матерей
Figure 2
Dynamics of discontinuation of BF in mothers

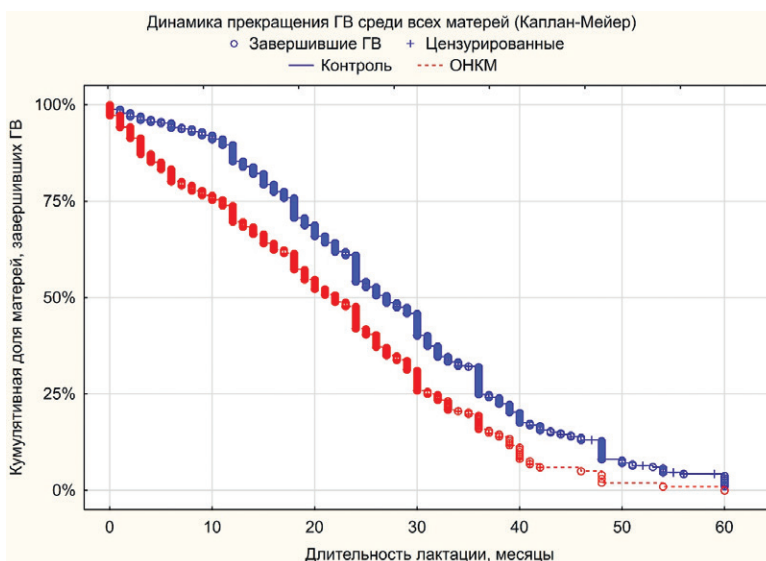


Таблица 2
Различия предикторов в группах сравнения
Table 2
Differences in predictors in comparison groups

Предикторы	Группа «ОНКМ», n = 2101, n/N (%)	Группа «Контроль», n = 3313, n/N (%)	p	UOR [CI 95%]
Первая беременность	1226/2078 (59,0)	1815/3262 (55,6)	0,016	1,15 [1,03; 1,28]
Первый ребенок	1545/2090 (73,9)	2310/3280 (70,4)	0,006	1,19 [1,05; 1,35]
Кесарево сечение	460/1730 (26,6)	600/2930 (20,5)	< 0,001	1,40 [1,22; 1,61]
Высшее образование у отца	1480/2074 (71,4)	2430/3276 (74,2)	0,024	1,15 [1,02; 1,31]

Таблица 3
Динамика прибавок массы тела в группах сравнения
Table 3
Dynamics of body weight gain in comparison groups

Возрастной период	Группа «ОНКМ», n = 2101, n/N (%)	Группа «Контроль», n = 3313, n/N (%)	p
С 0 до 1 месяца	800 (500; 1060)	1025 (770; 1300)	< 0,001
С 1 до 2 месяцев	950 (750; 1182)	1011 (840; 1300)	< 0,001
С 2 до 3 месяцев	842 (658; 1000)	870 (700; 1070)	0,015
С 3 до 4 месяцев	700 (550; 900)	700 (550; 900)	0,350
С 4 до 5 месяцев	600 (490; 800)	585 (400; 765)	0,001
С 5 до 6 месяцев	500 (400; 700)	500 (350; 700)	0,012
С 6 до 7 месяцев	400 (300; 600)	400 (230; 500)	0,001
С 7 до 8 месяцев	400 (270; 500)	343 (205; 500)	0,008
С 8 до 9 месяцев	400 (200; 500)	300 (200; 500)	0,001
С 9 до 10 месяцев	305 (200; 500)	300 (200; 450)	0,280
С 10 до 11 месяцев	300 (200; 450)	300 (180; 400)	0,194
С 11 до 12 месяцев	300 (190; 500)	300 (190; 500)	0,654

Таблица 4
Предикторы, влияющие на частоту ОНКМ в группах
Table 4
Predictors influencing the frequency of PIMS in the group

Код	Предикторы	Группа «ОНКМ», n = 2101, n/N (%)	Группа «Контроль», n = 3313, n/N (%)	P	UOR [CI 95%]
f1	Смесь после родильного дома	645/2101 (30,7)	386/3313 (11,7)	< 0,001	3,36 [2,92; 3,87]
f2	Регулярный сцеживания	630/2087 (30,2)	457/3300 (13,8)	< 0,001	2,69 [2,35; 3,08]
f3	Раздельный сон матери и ребенка до полугодия	596/1725 (34,6)	707/2925 (24,2)	< 0,001	1,64 [1,44; 1,87]
f4	Докорм смесью в родильном доме	214/330 (64,8)	279/595 (46,9)	< 0,001	2,03 [1,55; 2,66]
f5	Позднее первое прикладывание	935/2053 (45,5)	1142/3246 (35,2)	< 0,001	1,54 [1,38; 1,72]
f6	Отсутствие дородовой подготовка к ГВ	912/1676 (54,4)	1341/2826 (47,5)	< 0,001	1,32 [1,17; 1,48]
f7	Допаивание в первом полугодии	625/2021 (30,9)	521/3206 (16,3)	< 0,001	2,31 [2,02; 2,63]
f8	Высшее образование у матери	1790/2094 (85,5)	2876/3293 (87,3)	0,051	1,17 [1,00; 1,38]

Таблица 5
Логистическая регрессионная модель предикторов
Table 5
Logistic regression model of predictors

Код	Предикторы	β	Хи-квадрат Вальда	p	AOR [CI 95%]
	Свободный член (β_0)	-1,67		< 0,001	
f1	Смесь после родильного дома	0,91	132,02	< 0,001	2,49 [2,13; 2,91]
f2	Регулярный сцеживания	0,62	65,66	< 0,001	1,86 [1,60; 2,16]
f3	Раздельный сон матери и ребенка до полугодия	0,30	18,28	< 0,001	1,35 [1,18; 1,55]
f4	Докорм смесью в родильном доме	0,59	16,15	< 0,001	1,80 [1,35; 2,40]
f5	Позднее первое прикладывание	0,24	14,86	< 0,001	1,27 [1,12; 1,43]
f6	Отсутствие дородовой подготовка к ГВ	0,21	10,54	0,001	1,23 [1,09; 1,40]
f7	Допаивание в первом полугодии	0,30	14,54	< 0,001	1,35 [1,16; 1,57]
f8	Высшее образование у матери	0,27	8,67	0,003	1,30 [1,09; 1,56]

ных моделью значений (диагностическая эффективность) составил 66,31 %, а отношение несогласия — 3,35.

В логистической модели с учетом критерия Хи-квадрат Вальда наиболее значимым предиктором, оказывающим негативное влияние, является введение ребенку смеси после родильного дома —

этот предиктор увеличивал скорректированный риск ОНКМ в 2,5 раза. Остальные предикторы увеличивали риск ОНКМ от 1,23 до 1,86 раз, в том числе и отсутствие образования матери. Влияние последнего в многофакторной модели стало статистически значимым и увеличивало скорректированный риск появления ОНКМ в 1,3 раза.

По данным анализа была составлена формула логистической регрессии:

$$Y = -1,67 + 0,91 \times f_1 + 0,62 \times f_2 + 0,3 \times f_3 + 0,59 \times f_4 + 0,24 \times f_5 + 0,21 \times f_6 + 0,3 \times f_7 + 0,27 \times f_8,$$

где Y – логит-преобразования вероятности (p) ($\log p/(1-p)$), а f_i – предикторы изменения вероятности риска ОНКМ.

По результатам ROC-анализа качество модели хорошее (площадь AUC 0,73), cut-off value 0,64 (рис. 3). Чувствительность теста – 35 %, специфичность – 86 %, диагностическая эффективность – 66 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

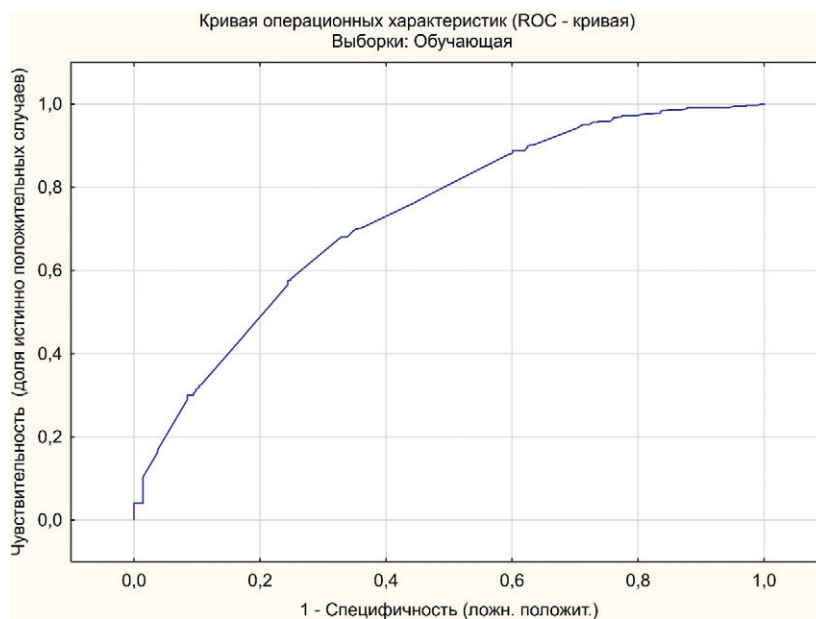
По официальным данным, в РФ за период с 1991 по 2021 гг. доля детей, получающих грудное молоко более полугода, увеличилась всего на 6 % – с 33 % до 39 %. В целом, из 44 миллионов рожденных в этот период младенцев почти 28 миллионов прекратили получать грудное молоко ранее 6 месяцев жизни [18]. С учетом этих показателей, актуальным остается изучение предикторов, влияющих на показатели ГВ, и выявление из них наиболее значимых.

Запуск лактации осуществляется в течение первых дней после родов в процессе лактогенеза II, когда эндокринная регуляция образования грудного молока, работающая в период лактогенеза I, изменяется на аутокринную в лактогенезе III. Ключевым моментом в этом процессе является раннее первое прикладывание, максимальный контакт матери с ребенком и исключительно грудное вскармливание. Вся последующая регуляция лактации (лактогенез III) связана с частотой и полнотой выведения грудного молока из лактоцитов, что способствует адекватному функционированию пролактиновых рецепторов и уменьшению накопления в молочной железе ингибитора обратной связи лактации. Частые прикладывания и стимуляция сосков молочной железы подавляют выработку пролактин-ингибирующего фактора в гипоталамусе, в том числе и за счет снижения выработки дофамина. Наличие факторов, негативно влияющих на лактогенез II и лактогенез III на любом этапе становления или в период уже установившейся лактации, приводит к сокращению длительности ИГВ и ГВ [1, 2, 19].

Одной из частых проблем, с которыми сталкиваются кормящие матери, является ощущение (восприятие) недостаточного количества молока (ОНКМ), описанной в англоязычной литературе как «perceived insufficient milk supply» (PIMS). Кормящие матери могут подозревать нехватку моло-

ка без каких-либо объективных признаков гипогалактии. В 2008 году Lisa Gatti в опубликованном обзоре литературы описывает ОНКМ у 30-80 % матерей, особенно у тех, которые рано прекратили кормить грудью при отсутствии объективных признаков гипогалактии [3]. По данным этого обзора,

Рисунок 3
ROC-кривая логистической модели
Figure 3
ROC-curve of the logistic model



ОНКМ занимает одно из первых мест среди причин прекращения лактации. Также данные литературы свидетельствуют о том, что ОНКМ представляет собой постоянный риск в течение всей лактации [3]. В российской литературе только в одном источнике присутствует термин «возникающие сомнения в достаточности объема молока» и указана его частота – 44 % [17]. В других зарубежных источниках причины и предикторы ОНКМ отражены не в полной мере, не систематизированы и не известна точная распространенность этой проблемы среди кормящих матерей [1, 2]. В российской литературе анализ предикторов ОНКМ не проводился.

В нашем исследовании, включающем 5414 матерей, распространенность ОНКМ составила 38,8 %, что соответствует ранее опубликованным данным в российском и зарубежных источниках [1-3, 17]. Чаще эта проблема возникает в первые три месяца жизни младенца и увеличивает риск введения докорма смесью в 3,4 раза. В целом негативное влияние ОНКМ связано со значимым сокращением средней длительности ИГВ (на 1 месяц) и ГВ (на 4 месяца).

Ряд предикторов возникновения ОНКМ имели статистически значимую различную частоту в группах, но не вошли в многофакторную модель. Проведенный анализ показал, что не имеющие опыт

ГВ матери (первые беременность и роды) чаще сталкиваются с ОНКМ. Наряду с этим, рождение ребенка кесаревым сечением является негативным предиктором для инициации лактации. Это объясняется нарушением физиологических процессов перехода от лактогенеза I к лактогенезу II и далее к лактогенезу III из-за отсроченного прикладывания ребенка и разделения его с матерью в первые дни. Наличие более образованного отца в семье способствует успешному ГВ, но образование матери в качестве отдельного предиктора не имеет значения.

На этапе родильного дома отдельное пребывание матери и ребенка, пол новорожденного и срок гестации не влияли на риск возникновения ОНКМ в более старшем возрасте. Также не имели значения для формирования указанной проблемы желание кормить грудью у женщины, возраст родителей и финансовое положение семьи. Все эти факторы встречались в сравниваемых группах с одинаковой частотой и не вошли в многофакторную модель.

Динамика прибавок массы тела у младенцев чаще статистически значимо различалась между группами, однако эти различия не имели клинического значения. Все показатели были в пределах, рекомендуемых ВОЗ и национальными руководствами. Рассчитать многофакторную модель влияния антропометрических показателей на риск возникновения ОНКМ не удалось.

В проведенном исследовании основное влияние на риск возникновения ОНКМ оказывали 8 предикторов. При оценке нескорректированного риска только образование матери не имело статистически значимого влияния. Остальные 7 предикторов повышали нескорректированный риск возникновения ОНКМ. Построение многофакторной логистической регрессионной модели позволило выявить комплексное влияние всех 8 предикторов на риск ОНКМ, определить вклад каждого в негативный прогноз для лактации и оценить кратность негативного влияния. При этом все 8 факторов вполне логично были связаны между собой. Так, «позднее прикладывание в родильном доме» (f_5) требует «введения в рацион ребенка смеси в родильном доме» (f_4). Это нарушает физиологическое становление лактации, что зачастую требует «после выписки продолжения введения смеси» (f_1) ребенку и «регулярных сцежи-

ваний» (f_2) для адекватного кормления грудью. «Раздельный сон матери и ребенка» (f_3) при кормлении смесью и «введение дополнительной жидкости» (f_7) младенцу только усугубляют ситуацию – риск ОНКМ значительно возрастает. «Уровень образования матери» (f_8) в данной ситуации не имеет защитного эффекта. «Отсутствие дородовой подготовки к ГВ» (f_6) не позволяет избежать матери ошибок при кормлении грудью, что вместе с остальными предикторами сокращает длительность лактации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном нами исследовании были выявлены основные 8 предикторов, повышающие риск возникновения ОНКМ у кормящих матерей: докорм смесью и регулярные сцеживания после выписки из роддома, раздельный сон матери и ребенка в первые 6 месяцев жизни, докорм ребенка смесью в роддоме, позднее первое прикладывание к груди, отсутствие дородовой подготовки, допаивание младенца в первом полугодии и низкое образование матери. Сам факт жалобы матери на ОНКМ сокращает длительность ИГВ и ГВ за счет увеличения вероятности введения ребенку докорма смесью. Для уменьшения риска ОНКМ необходимы качественная дородовая подготовка беременных, строгое выполнение рекомендаций ВОЗ в родильном доме (ранее первое прикладывание к груди, исключение докорма здоровых детей смесями) и после выписки (исключение необоснованного докорма смесями, совместный сон матери и здорового ребенка, исключение регулярных сцеживаний и допаивания в первом полугодии).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Автор выражает благодарность МОО «Молочная помощь», «Ассоциации консультантов по естественному вскармливанию», проекту «Новый уровень» и отдельным консультантам по грудному вскармливанию, которые помогли в сборе информации для данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Wambach K, Spencer B. Breastfeeding and Human Lactation, 6th edition. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning, 2019. 820 p.
2. Lawrence RA, Lawrence RM, Noble L, Rosen-Carole C, Stuebe AM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2022. 1088 p.
3. Gatti L. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *Journal of Nursing Scholarship: An Official Publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*. 2008; 40(4): 355-363. <https://doi:10.1111/j.1547-5069.2008.00234.x>
4. Hill PD., Humenick SS. Insufficient milk supply. *Image – the Journal of Nursing Scholarship*. 1989; 21(3): 145-148.
5. Gmoshinskaya MV. Topical issues of supporting breastfeeding in the Russian Federation. *Pediatric Nutrition*. 2008; 6(1): 16-26. Russian (Гмошинская М.В. Актуальные вопросы поддержки грудного вскармливания в Российской Федерации // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6, № 1. С. 16-26.)

6. Yakhyaeva MR, Popova SS. Hypogalactia and ways of mammary glands function optimization for recently confined Chechen Republic women. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2009; (2): 38-40. Russian (Яхьяева М.Р., Попова С.С. Гипогалактия и пути улучшения лактационной функции молочных желез у родильниц Чеченской Республики // Вестник РГМУ. 2009. № 2. С. 38-40.)
7. Nelyubova AV. Hypogalactia, diagnosis, prevention and treatment: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Omsk, 2010. 23 p. Russian (Нелюбова А.Б. Гипогалактия, диагностика, профилактика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2010. 23 с.)
8. Uglitskikh AK, Stenina OI. Hypogalactia: ways to solve the problem. *Practice Pediatrician*. 2013; 3: 22-24. Russian (Углицких А.К., Стенина О.И. Гипогалактия: пути решения проблемы // Практика Педиатра. 2013. № 3. С. 22-24.)
9. Breast-feeding. Problems during breastfeeding. Solutions: a textbook for doctors /Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, KGBOU DPO "Institute for advanced training of healthcare professionals", department of pediatrics and neonatology; comp. SM Kolesnikova, VV Filippova, DA Yakhiev-Onikhimovskaya. Khabarovsk, 2018. 52 p. Russian (Грудное вскармливание. Проблемы в период грудного вскармливания. Пути решения: учеб. пособие для врачей /М-во здравоохранения Хабаровского края, КГБОУ ДПО «Ин-т повышения квалификации специалистов здравоохранения», каф. педиатрии и неонатологии; сост. С.М. Колесникова, В.В. Филиппова, Д.А. Яхьева-Онихимовская. Хабаровск, 2018. 52 с.)
10. Keshishian ES. How to maintain milk supply: pediatric practice (exchange of experience). *Issues of breastfeeding. Medical Council*. 2015; (1): 32-35. Russian (Кешишян Е.С. Как сохранить грудное вскармливание в практике педиатра (обмен опытом). Проблемы грудного вскармливания // Медицинский Совет. 2015. № 1. С. 32-35.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-1-32-35>
11. Gmoshinskaya MV, Abramova TV, Safronova AI, Pyr'eva EA, Kvilinskiy PN. Milk deficiency as the main reason for stopping breast feeding: how to maintain lactation. *Pediatric Nutrition*. 2017; 15(6): 5-10. Russian (Гмошинская М.В., Абрамова Т.В., Сафронова А.И., Пырьева Е.А., Квилинский П.Н. Недостаток молока – основная причина прекращения грудного вскармливания: как поддержать лактацию // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 6. С. 5-10.) <https://doi:10.20953/1727-5784-2017-6-5-10>
12. Il'enko LI, Kostenko AYU, Kartavtseva LR, Moiseeva EI, Kholodova IN, Kachalova OV, et al. New possibilities of correcting hypogalactia and normalizing iron metabolism in lactating mothers and their children. *Pediatric Nutrition*. 2010; 8(3): 8-15. Russian (Ильенко Л.И., Костенко А.Ю., Картавецва Л.Р., Моисеева Е.И., Холодова И.Н., Качалова О.В. и др. Новые возможности коррекции гипогалактии и нормализации обмена железа у кормящих матерей и их детей // Вопросы детской диетологии. 2010. Т. 8, № 3. С. 8-15.)
13. Pastbina I, Ignatova O, Menshikova L. Organizational context of exclusive breastfeeding of healthy newborns. *Social aspects of population health*. 2018; 4(62): 7. Russian (Пастбина И.М., Игнатова О.А., Меньшикова Л.И. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорождённых // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 4(62). С. 7.) <https://doi:10.21045/2071-5021-2018-62-4-7>
14. Kiosov AF. Support of lactation, prevention and treatment of hypogalactia. *The Attending Physician*. 2019; 6: 7. Russian (Киосов А.Ф. Поддержка лактации, профилактика и лечение гипогалактии // Лечащий Врач. 2019. № 6. С. 7.) DOI: 10.26295/OS.2019.82.82.001
15. Budanov PV. Physiology and pathology of lactation. *Eurasian Union of Scientists*. 2019; 9-3(66): 20-33. Russian (Буданов П.В. Физиология и патология лактации // Евразийский Союз Ученых. 2019. № 9-3(66). С. 20-33.) <https://doi:10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.66.311>
16. Zakharova OV. Physiology and pathology of lactation. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2005; 4(4): 59-69. Russian (Захарова О.В. Физиология и патология лактации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4, № 4. С. 59-69.)
17. Kulakova GA, Solov'yova MA, Kurmayeva YeA. Breast feeding as a problem of the XXI century. *Current Pediatrics*. 2014; 13(3): 93-96. Russian (Кулакова Г.А., Соловьёва Н.А., Курмаева Е.А. Грудное вскармливание как проблема XXI века // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 3. С. 93-96.)
18. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (ROSSTAT). O predostavlenii informacii. Oficial'nye pis'ma 2019-2022 gg. Russian (Федеральная служба государственной статистики (РОССТАТ). О предоставлении информации. Официальные письма 2019-2022 гг.)
19. World Health Organization. Infant and young child feeding counselling: an integrated course: participant's manual /World Health Organization, U.N.C. Fund (UNICEF) – World Health Organization, 2021. – XIII, 603 p.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: novoped@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

INFORMATION ABOUT AUTHOR

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

Статья поступила в редакцию 11.07.2022 г.

Котович М.М., Яковлев Я.Я., Сергиенко Г.М., Матвеева Н.В., Требунских А.И., Гельд Ю.Г.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
Кузбасское клиническое патологоанатомическое бюро,
г. Новокузнецк, Россия

К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМУ ДИАГНОЗУ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Детский воспалительный мультисистемный синдром (MIS-C, MBC-D), или «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, временно связанный с SARS-COV-2» (PMIS-PT) является редким, но тяжелым осложнением или проявлением новой коронавирусной инфекции. Клинические и лабораторные симптомы этого заболевания (лихорадка, сыпь, миокардит, абдоминальная боль и другие гастроинтестинальные симптомы; повышение уровня СРБ, ПКТ, Д-димера, тропонина и другие) могут встречаться при синдроме Кавасаки, тяжелых бактериальных инфекциях, коллагенозах, васкулитах. Несмотря на существующие критерии, возможны сомнения при установлении диагноза. В данной статье приведены клинические наблюдения, в которых продемонстрированы определенные сложности проведения дифференциального диагноза MBC-D.

Ключевые слова: MBC-D; клинические и лабораторные симптомы; дифференциальный диагноз

Kotovich M.M., Yakovlev Y.Y., Sergienko G.M., Matveeva N.V., Trebunskykh A.I., Geldt Y.G.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Y.E. Malakhovsky,
Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named after G.P. Kurbatov,
Kuzbass Clinical Pathologist's Office State Budgetary Institution of Health Care of a Special Type, Novokuznetsk,
Russia

TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Pediatric inflammatory multisystem syndrome (MIS-C), or «pediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with SARS-COV-2 (PMIS-PT)» is a rare, severe complication or manifestation of new coronavirus infection. Clinical and laboratory symptoms of this disease (fever, rash, myocarditis, abdominal pain and other gastrointestinal symptoms; increased levels of CRP, procalcitonin, D-dimer, troponin and others) may be found in Kawasaki syndrome, severe bacterial infections, collagenosis, vasculitis. Despite the existing criteria, there may be doubts in establishing the diagnosis. This article presents clinical observations demonstrating certain difficulties in the differential diagnosis of MIS-C.

Key words: MIS-C; clinical and laboratory symptoms; differential diagnosis

Клиническое течение и осложнения новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 интенсивно изучаются у детей и подростков. Редким (около 1 % детей с подтвержденной инфекцией SARS-COV-2), но тяжелым клиническим проявлением данной патологии является детский воспалительный мультисистемный синдром (MIS-C, MBC-D), или «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, временно связанный с SARS-COV-2 (PMIS-PT)».

Уже в первых публикациях о необычном гипервоспалительном синдроме у детей, соответствующем частично или полностью критериям болезни Кавасаки (БК), имеющему связь с COVID-19, отмечалось тяжелое клиническое течение, и даже летальные исходы [1-5]. В настоящее время существует несколько версий критериев установления MIS-C/PIMS-PT [6-9]. В описаниях наблюдений, систематических обзорах указывается на возрастной диапазон пациентов с MBC-D от 7 месяцев до 20 лет, в

Информация для цитирования:

Котович М.М., Яковлев Я.Я., Сергиенко Г.М., Матвеева Н.В., Требунских А.И., Гельд Ю.Г. К дифференциальному диагнозу мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2022. №3(90). С. 17-22.

EDN UFHQSM



основном, ранее здоровых. Наиболее часто регистрируется лихорадка в течение 3-х и более дней (у 98-100 %), сыпь, хейлит, конъюнктивит (у 30-80 %); особое значение имеет поражение сердца, преимущественно у подростков. Это подтвержденные по ЭКГ, ЭХО-КГ изменения в виде снижения систолической функции левого желудочка у 31-100 % детей, миокардита и перикардита у 44 % и 25 % пациентов, соответственно. Изменение лабораторных показателей, таких как повышение в крови уровня С-реактивного белка, Д-димера, прокальцитонина, тропонина, гипоальбуминемия, лимфопения, нейтрофилез, анемия и тромбоцитопения, также сопровождается клиническую симптоматику этого синдрома [10-12].

Авторы указывают на все большую с течением времени пандемии встречаемость (более 80 %) гастроинтестинальных симптомов: абдоминальная боль, рвота, диарея, гепатит, мезентерит и острый аппендицит. Причем, гастроинтестинальные проявления МВС-Д приобретают ведущие показания к госпитализации и интенсивной терапии [13, 14].

Аспекты дифференциального диагноза МВС-Д обсуждаются с момента появления описаний первых случаев и в последующих обзорах мультицентровых исследований. Имеются ряд схожих клинических и лабораторных симптомов при тяжелом течении COVID-19, болезни или синдроме Кавасаки, мультисистемном воспалительном синдроме, связанном с другой инфекцией, бактериальных инфекциях, синдроме активации макрофагов, вторичном гемофагоцитарном синдроме, системной красной волчанке, системных васкулитах [15-17]. Обычно МВС-Д развивается после пика заболеваемости COVID-19. Эпидемиология и клиническое течение МВС-Д также отличается от COVID-19: последний имеет тенденцию тяжелого течения у детей в возрасте до 1 года и с сопутствующими заболеваниями. Госпитализируются 5,7-20 % детей, в том числе 0,58-2,0 % – в отделения интенсивной терапии и реанимации. Дети с МВС-Д госпитализируются в 100 %, более 70 % из них – в отделения интенсивной терапии и реанимации. При МВС-Д более выражена степень тяжести симптомов, значительно чаще лихорадка, диарея, рвота, сыпь. В то же время, кашель и ринофарингит, а также более тяжелые респираторные проявления – прерогатива COVID-19 [11]. В отличие от болезни Кавасаки, МВС-Д наблюдается чаще у детей более старшего возраста и подростков и, несмотря на схожесть клинической симптоматики, исключает патологию коронарных сосудов. Важными моментами в критериях МВС-Д являются исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока. Наличие маркеров COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19 подтверждают диагноз. Однако, возможно сочетание бактериальной и новой коронавирусной инфекции и другие коморбидные состояния, что

представляет диагностические и терапевтические проблемы.

Приводим клинические наблюдения, в которых имели место сложности дифференциального диагноза МВС-Д.

Клиническое наблюдение 1. Пациент П., 15 лет

Заболел остро 15.11.20: лихорадка до 40 градусов, боли в мышцах, суставах, сыпь; в течение 7 дней получал по месту жительства антибиотики (амоксциллин, супракс, цефотаксим, смена каждые 48 часов ввиду сохраняющейся лихорадки). Были выявлены антитела к COVID-19, класса IgG от 21.11.20. На 10-й день болезни при продолжающейся лихорадке появились сонливость, вялость, снижение АД до 80/40 мм рт. ст. Ребенок был госпитализирован в отделение реанимации. До настоящего заболевания считался здоровым. Ранний анамнез без особенностей, наблюдался по поводу бронхиальной астмы, но снят с учета, зарегистрирована аллергия на ибуклин (отек языка). При поступлении в отделение реанимации отмечалась сыпь по всему телу: на бледном фоне диффузная, очагово-сливная гиперемия с четкой демаркационной зоной, десквамация эпителия от мелко- до крупно-чешуйчатого, преимущественно пальмарной области. Конъюнктивит, хейлит. Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин 118 г/л, Эр. 4,4 млн., лейкоциты 19,0 тыс., нейтрофилы 79 %, лимфоциты 12 %, моноциты 5 %, тромбоциты 60 тыс. Диагноз при поступлении: Бактериальная инфекция, бактериальный шок? МВС-Д? Биохимический анализ крови: гипопротейнемия – 49,9 г/л, гипоальбуминемия – 20,3 г/л; СРБ – 41,0 (норма до 10), ПКТ >10 (норма менее 0,5), креатинин 108,0, мочевины 19,0 ммоль/л (норма до 8,3), АСЛ-О – 600 Ед/мл (норма до 250); показатели КФК, тропонина, ЛДГ – нормальные. Посевы крови, мочи, ликвора – отрицательные. На Rg-грамме грудной клетки – очаговых и инфильтративных теней не выявлено, МСКТ – КТ-лимфаденопатия средостения, двусторонний гидроторакс, асцит; гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, признаки инфаркта селезенки. Суточный мониторинг ЭКГ – одиночные наджелудочковые экстрасистолы, короткие эпизоды наджелудочковой тахикардии, паузы за счет синусовой аритмии; по ЭХО-КГ – дилатация ЛЖ и легочная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация и митральная регургитация 2 степени, ФВ – норма. Общий анализ крови на 16 день от начала заболевания: гемоглобин 120 г/л, СОЭ 36 мм/час, Тромбоциты – 555 тыс.

В данном клиническом наблюдении обсуждалась бактериальная (стрептококковая) инфекция, с учетом повышенных титров АСЛ-О, нейтрофильного лейкоцитоза в общем анализе крови. Снижение артериального давления предполагало и развитие бактериального шока. Отсутствие эффективности антибиотиков, отрицательный бактериологический мониторинг исключили этот диагноз. У пациента

отмечались признаки БК (высокая лихорадка, несмотря на 10-дневную АБТ, сыпь, пластинчатое шелушение, хейлит, конъюнктивит, тромбоцитоз, повышение уровней СОЭ, СРБ и ПКТ; начальные проявления шока (снижение артериального давления)). В то же время, возраст 15 лет, клиническая и лабораторная симптоматика Kawasaki-подобного синдрома, отсутствие доказанной бактериемии и выявление антител к COVID-19, класса IgG, соответствовали критериям МВС-Д, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. В лечении был применен ВВИГ и ацетилсалициловая кислота, отмечена положительная динамика. Особенностью данного клинического случая может являться отсутствие выраженных кардиальных нарушений. При наблюдении в течение 6 месяцев отмечалось стабильно удовлетворительное состояние.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка Е., 16 лет

Поступила по экстренным показаниям 28.10.2020 г., в связи с выраженными высыпаниями на всей коже, отеком губ. За 2-3 недели до поступления перенесла ОРВИ с кашлем, насморком, лихорадкой до 39 градусов в течение нескольких дней. В дальнейшем субфебрилитет. Примерно за 4-5 дней до поступления по всей коже появилась сыпь, которая сохранялась на момент госпитализации. Зуда не было. Вся указанная симптоматика появилась впервые. Известно, что симптомы ОРВИ имелись и у других членов семьи, но на Covid-19 никто не был обследован, в том числе и данная пациентка. Из анамнеза жизни: девочка родилась на 36 неделе беременности. Весом 2700 г, рост 47 см, наблюдалась у эндокринолога с транзиторным гипотиреозом, данных об ЭХО-КГ в течение жизни не предоставлено. При осмотре состояния средней степени тяжести, слабость, температура 37,4 градусов. По всей коже диффузная, полиморфная, макулопапулезная сыпь, с элементами эритемы. На ладонях и подошвах единичные папулы. Сыпь на лице сливная. Проявления стоматита, трещины на губах, хейлит. Склеры обычной окраски, инъекцированы по краям, гиперемия конъюнктивы, слезотечение, гнойного отделяемого нет. Незначительно увеличены лимфатические узлы шейные и угла нижней челюсти. Со стороны остальных органов и систем патологии не выявлено. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное. Пульс 98 ударов в минуту, частота дыхания – 20. В общем анализе крови: СОЭ – 35 мм/час, гемоглобин 140 г/л, тромбоциты – 140 тыс., лейкоциты – 10,3 тыс. В биохимическом анализе крови: уровни общего белка, альбуминов, аминотрансфераз, КФК и тропонина в пределах нормальных значений; СРБ – 22,7 г/л (норма до 10), ПКТ – 0,29 нг/мл (норма до 0,5). Выявлена протеинурия 336-494 мг в сутки при нормальных показателях мочевого осадка, уровня креатинина и СКФ. На рентгенограмме органов грудной клетки СКТ выявлена только незначительная прикорневая лимфаденопатия.

ЭКГ – синусовая тахикардия. Эхо-КГ – аневризматическое выпячивание межжелудочковой перегородки и аномальная хорда левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости: умеренное увеличение селезенки; печень, почки, надпочечники, сосуды – без патологии. В дифференциальном диагнозе обсуждались: МВС-Д, Kawasaki-подобный синдром, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией или с другой инфекцией, системный васкулит, коллагенозы. Неоднократно проведенные исследования на COVID-19 (ПЦР, ИФА) – отрицательные у пациентки и ее родителей. Выявлены маркеры ВЭБ инфекции: VCA-IgM КП 7,7, VCA-IgG отрицательно, EA-IgG КП 1,1, через 10 дней – ВЭБ VCA-IgM КП 4,9, VCA-IgG КП 12,9, EA-IgG КП 3,1. Исключены туберкулез, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция. Антитела к нативной и денатурированной ДНК, антинуклеарные аутоантитела не выявлены при поступлении и при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев. Аневризма межжелудочковой перегородки, вероятно, врожденная. Согласно критериям MIS-C, у пациентки 16 лет присутствовали лихорадка, сыпь, конъюнктивит, хейлит, повышение СОЭ и незначительное повышение СРБ, но не была подтверждена новая коронавирусная инфекция. Возраст 16 лет, отсутствие значимой лимфаденопатии и «другая» аневризма исключают болезнь Kawasaki. Поэтому клинический диагноз был сформирован следующий: Мультисистемный воспалительный синдром, Kawasaki подобный, ассоциированный с ВЭБ инфекцией?! В терапии: ВВИГ – введено 2 г/кг, преднизолон 1 мг/кг – 45 мг в сутки в три приема (получала 6 недель), аспирин 5 мг/кг – 250 мг в сутки в два приема. Назначение глюкокортикостероидов и длительность терапии были обусловлены сохранением элементов сыпи, в том числе и на слизистых, а также сомнениями по поводу коллагеноза. Лечение эффективно. Через 3 и 6 месяцев наблюдения: состояние удовлетворительное, по ЭХО-КГ прежние изменения (аневризма межпредсердной перегородки). Высыпаний не отмечалось, протеинурия не выявлена. Однако, через 1,5 года, девочка поступает на обследование по поводу беременности 4-6 недель. При полном благополучии клинической и лабораторной симптоматики впервые выявляются антинуклеарные аутоантитела в диагностическом титре. Наблюдение продолжается.

Клиническое наблюдение 3. Пациент С., 12 лет

Поступил в клинику 24.11.2021 года с жалобами на повышение температуры до 38,2 градусов, рвоту, слабость. В течение двух предыдущих дней отмечалось повышение температуры до 38 градусов, в семье у младшей сестры кашель и насморк. Ухудшение состояния и рвота последние 12 часов. Предварительный диагноз: Острый гастроэнтерит, токсикоз 1 степени, эксикоз 1 степени. Анамнез жизни: Ребенок от 3 физиологической беременности, при рождении масса тела 2200 г, рост 46 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Указана аллер-

гия на парацетамол — рвота, сыпь. Записи в амбулаторной карте начинаются с 9-летнего возраста, отмечены 3 госпитализации в течение 2018-2019 гг. с острыми инфекционными заболеваниями (лимфаденит, кишечные инфекции), где проводились ЭКГ, ЭХО-КГ и не было выявлено никаких отклонений от нормы. При поступлении состояние тяжелое за счет синдрома интоксикации, артериальной гипотензии 80/50 мм рт. ст., дыхание симметричное, везикулярное, ЧДД 22 в мин., SAT 98 %. Рост 146 см. вес 31 кг. В клиническом анализе крови: СОЭ — 27 мм/час, гемоглобин — 154 г/л, эритроциты — 6,46 млн, гематокрит 43,7 %, лейкоциты — 10,7 тыс, нейтр. — 9,6 тыс, лимфоциты — 0,8 тыс, тромбоциты — 178 тыс. Стартовое лечение: цефотаксим 100 мг/кг в сутки; инфузионная детоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами в режиме экстренной гидратации 10 мл/кг/час. Ухудшение состояния через 3 часа: нарастание бледности, снижение АД до 70/35 мм рт. ст., тахикардия — 115 ударов в минуту; был подключен допамин 10-20 мкг/кг/мин. На рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки шокового легкого 1 степени, кардиомегалия 1-й степени, расширение тени сердца за счет левых отделов, кардиоторакальный индекс увеличен до 54 %. При прогрессирующем ухудшении состояния ребенок был переведен на ИВЛ. Биохимический анализ крови: общий белок 47 г/л, мочевины 5,5 ммоль/л, креатинин 96 мкмоль/л, билирубин 5,2 ммоль/л, АЛТ/АСТ 11/50 ЕД/л. Д-димеры — 210 нг/мл (норма < 300) АТ-III — 69 % (норма 75-125); СРБ 2 г/л (норма до 10), ПКТ > 10 нг/мл (норма < 0,5), показатели электролитов нормальные. В диагнозе обсуждался бактериальный шок? Осмотр кардиолога на фоне вазопрессоров — допамин 25 мкг/кг/мин, добутамин — 25 мкг/кг/мин, норэдреналин 5-7 мкг/кг/мин. УЗИ сердца: парастернальная позиция. По длинной оси ЛЖ: ПЖ 1,7 см; МЖП 0,9 см; КДР ЛЖ 4,2 см; КСР ЛЖ 3,4 см; ЗСЛЖ 0,9 см; ФВ 39 %; ФК Ао 1,7 см; НПВ 1,8 см (расширена) как результат высокого ЦВД на фоне сердечной недостаточности, не реагирует на дыхание (ребенок на ИВЛ). В перикарде жидкость за задней стенкой левого желудочка 0,9 см, максимально вокруг правого желудочка до 1,6 см, вокруг верхушки гиперэхогенность — вероятно, фибрин. Сократительная способность миокарда снижена равномерно, изолированных зон гипокинеза, акинеза нет. Размеры полостей сердца и толщина миокарда изменены. Заключение по ЭХО-КГ: умеренная дилатация левого желудочка, снижение сократимости левого желудочка, выпотной перикардит без признаков тампонады на момент осмотра. По ЭКГ синусовая тахикардия, ЧСС 198 уд/мин, не исключается пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, элевация ST во всех отведениях. В дополнительных исследованиях крови: тропонин — 3,65 нг/мл (норма < 0,034), КФК-МВ — 3,71 мккат/л (норма до 0,42), ЛДГ — 19,50 Ед/л (норма до 7,5 Ед/л), КФК — 30,39 мккат/л (норма).

Заключение: Острый инфекционный (вероятно, вирусный) миокардит, выпотной перикардит неуточненной этиологии. Коронарит? Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок. В лечении рекомендовано продолжить кардиотоническую и вазопрессорную поддержку с коррекцией доз по АД и ЧСС; учитывая тяжесть состояния, назначить преднизолон 4 мг/кг/сут в 3 приема, и ввести ВВИГ. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось за счет острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока на фоне миокардита, вероятно, вирусной этиологии. Произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия по протоколу СЛР у детей в течение 40 минут оказались неэффективны, в 10 час 40 минут констатирована биологическая смерть. Согласно протоколу патологоанатомического исследования, были установлены следующие изменения: гипертрофия миокарда левого желудочка, папиллярных мышц до 1,5 см. Кардиомегалия — 240 г. Увеличение массы сердца на 90 г, как результат воспалительной инфильтрации, выраженный липоматоз, дискоординация мышечных волокон и мышечных пучков, дилатация правого желудочка, толщина миокарда правого желудочка (менее 0,1 см). Липоматозная гипертрофия верхушки сердца — 1,0 см; периваскулярный фиброз с очаговым и полным отсутствием волокон миокарда. Патологом был установлен основной констатирующий диагноз:

Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Острый инфекционно-аллергический миокардит.

Фон: Новая коронавирусная инфекция, лабораторно подтвержденная (ПЦР + от 25.11.2021). Тимомегалия — 80 мг, второй вариант.

Осложнения: Острая сердечная недостаточность. Клинически аритмогенная дисплазия правого желудочка чаще проявляется синкопальными состояниями, при которых возможен летальный исход без инфекции и миокардита [18]. Острая сердечная недостаточность может быть причиной летального исхода при COVID-19 [19]. Сочетание вышеуказанных патологических обстоятельств привело к трагическому исходу. Шанс выживания был маловероятен без применения высокотехнологичной помощи. Данные бактериологического мониторинга крови, мочи — отрицательные. Новая коронавирусная инфекция была выявлена и у других членов семьи. Не исключено, что у ребенка развивался и МВС-Д (критерии: лихорадка, рвота, повышение СОЭ и СРБ, высокие уровни тропонина и КФК-МВ), ассоциированный с COVID-19. Но краткосрочность наблюдения (около 12 часов) и выявленная врожденная патология не позволяют однозначно подтвердить или опровергнуть это.

В течении новой коронавирусной инфекции у детей, постковидного синдрома еще немало проблем для изучения. Проведение дифференциального диагноза является важным основным действием врача для выбора верной тактики ведения пациента и дальнейшего наблюдения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
2. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma Sh. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11): e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
3. WHO: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19, 05.2020.
4. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Soboleva MK, Krupskaya TS, Matyunova AE. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with Covid-19 infection. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2020; 99(6): 209-219. Russian (Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З., Ефремова О.С., Соболева М.К., Крупская Т.С., Матюнова А.Е. Болезнь Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 209-219.)
5. Rodionovskaya SR, Mazankova LN, Osmanov IM, Samitova ER, Antsupova MA, Koroid VV, Kaurova EP. New coronavirus infection as trigger factor for multisystem inflammatory syndrome in children: literature review and analysis of original data. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2020; 99 (6): 127-134. Russian (Родионовская С.Р., Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Анцупова М.А., Короид В.В., Каурова Е.П. Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 127-134.)
6. World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19: interim guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/responding-to-community-spread-of-covid-19>
7. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with COVID-19 (PIMS) – guidance for clinicians. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
8. Guidelines. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (Covid-19) in children. Version 2 (07.2020). Russian (Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (Covid-19) у детей. Версия 2 (07.2020).)
9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(4): e1-e20. doi: 10.1002/art.42062
10. Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, Glazyrina AA, Zvereva NN, Peters SS, Abdullaev AN, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021; 100(6): 23-31. Russian (Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Зверева Н.Н., Петерс С.С., Абдуллаев А.Н., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (6): 23-31.)
11. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
12. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute Covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ.* 2021; 372: n385. doi: 10.1136/bmj.n385
13. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr.* 2022; 111(3): 467-472. doi: 10.1111/apa.16178
14. Lo Vecchio A, Garazzino S, Smarrazzo A, Venturini E, Poeta M, Berlese P, et al. Factors Associated With Severe Gastrointestinal Diagnoses in Children With SARS-CoV-2 Infection or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(12): e2139974. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.39974.
15. Mazankova LN, Molochkova OV, Kovalev OS, Shamsheva OV, Ilyina NO, Sakharova AA, et al. On the issue of differential diagnosis of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021; 100 (6): 162-167. Russian (Мазанкова Л.Н., Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Ильина Н.О., Сахарова А.А., и др. К вопросу дифференциальной диагностики бактериальных инфекций и педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома в период пандемии COVID-19 //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 6. С. 162-167.)
16. Dalian C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(7): e21-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4
17. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol.* 2022; 16: 101516. doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101516
18. Lutokhina YuA, Blagova OV, Nedostup AV, Shestak AG, Zaklyazminskaya EV. Clinical types (classification) of the right ventricle arrhythmogenic dysplasia: specifics of diagnostics and management. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(2):

- 19-31. Russian (Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В., Шестак А.Г., Захлязьминская Е.В. Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности диагностики и лечения //Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 2. С. 19-31.)
19. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142(5): 429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КОТОВИЧ Марина Михайловна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

КОТОВИЧ Марина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427	KOTOVICH Marina Mikhailovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427
ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201	YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201
СЕРГИЕНКО Григорий Михайлович, аспирант, кафедра педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gm.sergienko@gmail.com ORCID: 0000-0003-4465-7250	SERGIENKO Grigory Mikhailovich, post-graduate student, department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gm.sergienko@gmail.com ORCID: 0000-0003-4465-7250
МАТВЕЕВА Наталья Владимировна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим отделением, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru	MATVEEVA Natalya Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric department, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru
ТРЕБУНСКИХ Александр Иванович, детский кардиолог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: admin@1gkb-nk.ru	TREBUNSKIKH Alexander Ivanovich, pediatric cardiologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru
ГЕЛЬД Юлия Германовна, зав. патологоанатомическим отделением, ГБУЗ ОТ ККПАБ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru	GELD Yulia Germanovna, head of the pathoanatomical department, Kuzbass Clinical Pathologist's Office State Budgetary Institution of Health Care of a Special Type, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

Статья поступила в редакцию 6.07.2022 г.

Сергиенко Г.М., Котович М.М., Горошкова М.Ю., Шабашкевич Е.П., Глушков Д.В., Селиванова Н.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Синдром увеличения лимфатических узлов у детей и подростков является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью по всему миру. Нами представлены клинические случаи затрудненной диагностики ЛАП.

Цель исследования – провести анализ клинических случаев поздней диагностики злокачественной лимфаденопатии.

Материалы и методы. Был проведен анализ 47 историй пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, поступивших в стационар с предварительным диагнозом «Лимфаденопатия» за период с января 2018 по июнь 2022 гг.

Результаты. Наиболее часто отмечалось увеличение лимфатических узлов шейных и подчелюстных областей от 1,1 см до 2,5 см. Увеличение надключичных и/или подключичных лимфатических узлов в 100 % случаев было ассоциировано с онкологическим заболеванием. Медиана возраста у пациентов со злокачественными лимфоаденопатиями составила 12 лет. Преобладали мальчики – 61,5 % против 38,5 % девочек. Период от обнаружения симптомов до госпитализации был длительным и составил 1,5 месяца.

Заключение. У детей лимфаденопатия чаще всего является реактивной. Обнаружение увеличенных лимфатических узлов у детей старше 10 лет требует включения в круг дифференциальной диагностики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: лимфаденопатия; увеличение лимфатических узлов; дети; злокачественные заболевания; опухоли

Sergienko G.M., Kotovich M.M., Goroshkova M.Yu., Shabashkevich E.P., Glushkov D.V., Selivanova N.V.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,

Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

CLINICAL CASES OF LATE DIAGNOSIS OF MALIGNANT LYMPHADENOPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Lymph node enlargement syndrome in children and adolescents is one of the most frequent reasons for seeking medical care worldwide. We present clinical cases of difficult diagnosis of LAP.

Objective of the study – to analyze clinical cases of late diagnosis of malignant lymphadenopathy.

Materials and Methods. We analyzed 47 histories of patients aged 0 to 18 years who were admitted to the hospital with a provisional diagnosis of lymphadenopathy between January 2018 and June 2022.

Results. The most frequently observed lymph node enlargement in the cervical and submandibular regions was 1.1 to 2.5 cm. Enlarged supraclavicular and/or subclavian lymph nodes were associated with cancer in 100 % of cases. The median age of patients with malignant lymphadenopathies was 12 years. Boys predominated, 61.5 % versus 38.5 % of girls. The period from the detection of symptoms to hospitalization was long and was 1.5 months.

Conclusion. In children, lymphadenopathy is most often reactive. Detection of enlarged lymph nodes in children older than 10 years old requires inclusion of cancer in the circle of differential diagnosis.

Key words: lymphadenopathy; enlarged lymph nodes; children; malignant diseases; tumors

Лимфаденопатия (ЛАП) – наиболее часто встречающееся в клинической практике педиатра патологическое состояние, представляющее собой любое изменение размеров, консистенции и количества лимфатических узлов (ЛУ). Сложность дифференциальной диагностики обусловлена неспецифичностью клинических признаков при большом разнообразии заболеваний [1]. У детей реактивные ЛАП с благоприятным течением чаще

встречаются при локальных или системных острых и хронических инфекционных процессах. Реже причиной ЛАП могут быть ревматологические и онкологические заболевания. По данным литературы, пальпируемые хотя бы раз шейные ЛУ отмечались у 90 % детей в возрасте от 4 до 8 лет, а при скрининговом исследовании 1607 детей с различными острыми и хроническими заболеваниями в возрасте 5-17 лет частота выявления ЛАП состави-

Информация для цитирования:

Сергиенко Г.М., Котович М.М., Горошкова М.Ю., Шабашкевич Е.П., Глушков Д.В., Селиванова Н.В. Клинические случаи поздней диагностики злокачественной лимфаденопатии у детей и подростков //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 23-27.



ла 3,35 % [2, 3]. Определенная сложность заключается в оценках состояния ЛУ при объективном осмотре пациента. Описание характеристики ЛАП (локализованная/генерализованная), изменения размеров, формы и плотности ЛУ, их спаянность с окружающими тканями могут носить субъективный характер [4].

Несмотря на достаточную изученность проблемы (наличие протоколов и алгоритмов диагностики, клинических рекомендаций), в Кемеровской области отмечается высокая частота поздней (более одного месяца) диагностики злокачественных ЛАП. При этом, по данным зарубежного ретроспективного исследования, медиана длительности диагностики данного состояния составляла всего 13 дней [5].

Цель исследования – провести анализ клинических случаев поздней диагностики злокачественной лимфаденопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование является ретроспективным, описательным. Нами проведен анализ 47 историй болезни детей в возрасте от 0 до 18 лет, направленных на госпитализацию в отделение онкологии и гематологии Кузбасской детской клинической больницы им. Ю.Е. Малаховского с диагнозом ЛАП за период с января 2018 по июнь 2022 г. При поступлении в стационар были получено информированное согласие пациентов или их законных представителей. В сформированную базу данных вносились только обезличенная информация. Для анализа регистрировались возраст, пол, период от появления первых симптомов до момента госпитализации, предшествующее лечение, характеристики ЛУ и результаты биопсии ЛУ.

Статистические методы. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием Microsoft Office Excel 2007®. Использовался только описательный метод статистической обработки. Для всех качественных данных определены абсолютная и относительные частоты. Для описания количественных показателей использовались число выборочных данных из общего количества объектов исследования (n/N), медиана (Me) и интерквартильный размах (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й процентиля). Данные приведены в виде $Me (LQ; UQ)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 47 детей, вошедших в исследование, мальчиков было 68,1 % (32), девочек 31,9 % (15). Чаще всего выявлялось увеличение шейных и подчелюстных ЛУ, соответственно у 53,2 % (25/47) и 36,2 % (17/47) пациентов. Генерализованная ЛАП обнаружена у 14,9 % (7/47) детей. Вовлечение в процесс надключичных и/или подключичных ЛУ у 14,9 % (7/47) пациентов ассоциировалось с онкологическим заболеванием. Реже определялась ЛАП вну-

тригрудных ЛУ и средостения – в 10,6 % (5/47) и 6,4 % (3/47) случаев соответственно. Еще реже встречались изменения внутрибрюшных (2 ребенка), паховых (2 ребенка), околоушных (1 ребенок) и затылочных (1 ребенок) ЛУ.

Размеры лимфоузлов варьировались от менее 1,0 см у 6 (12,8 %) пациентов до более 2,5 см у 15 (31,9 %, максимально до 10,0 см). У 26 (55,3 %) детей и подростков лимфоузлы составили от 1,1 до 2,5 см.

Сочетание ЛАП с гепатомегалией и спленомегалией было у 17,0 % (8/47) и 6,4 % (3/47) пациентов соответственно.

Большинство пациентов были направлены педиатром (17 случаев), 6 детей – гематологом, 5 – ЛОР-врачом, 1 – неврологом; 6 детей были переведены из отделения детской хирургии, 10 – из соматического стационара по месту жительства (в том числе 6 из инфекционных отделений). Два пациента обратились самостоятельно в отделение экстренной медицинской помощи.

До госпитализации детям назначались антибиотики в 21,3 % (10/47) случаев. Симптоматическое лечение было у 8,5 % (4/47) детей. Реже использовались глюкокортикоиды (2 ребенка), противотуберкулезные (1 ребенок) и противогерпетические (1 ребенок) препараты. Не получали терапию до госпитализации 61,7 % детей (29/47).

В соответствии с установленными показаниями, биопсия лимфоузла была проведена у 22 пациентов (47 %), остальным пациентам диагноз выставлен на основании клиничко-лабораторных методов исследования. Проведенная биопсия ЛУ у 22 пациентов позволила установить диагноз злокачественного новообразования в 86,4 % (19/22) случаев.

У 26 пациентов (55,3 %) был диагностирован онкологический процесс: Ранние стадии лимфом (I, II стадии) – 7 пациентов, поздние, распространенные стадии (III, IV ст.) – 13 пациентов, Острый лимфобластный лейкоз (включались только пациенты, дебютным клиническим проявлением которых была ЛАП) – 6. У 4 пациентов диагноз выставлен на основании данных миелограммы, иммунофенотипического и цитогенетического исследований.

Причины ЛАП, не связанные с онкологическим процессом (лимфадениты, лимфангиты) были диагностированы в 21 случае (44,7 %), 3 из 21 были направлены с подозрением на туберкулез на проведение дальнейшего обследования у фтизиатра).

Среди пациентов со злокачественными причинами ЛАП: Медиана возраста составила 12 лет (9 лет; 15 лет). Мальчики: 16 (61,5 %), девочки – 10 (38,5 %). Медиана времени от обнаружения симптомов до момента госпитализации и начала диагностического этапа: 1,5 мес. (1/2 мес.; 2 мес.) (минимум – 2 дня, максимум – 9 мес.).

Ниже представляем собственные клинические наблюдения, показывающие затруднения диагностики лимфопролиферативных заболеваний, которые приводят к увеличению времени постановки правильного диагноза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пациент П., 10 лет. В дебюте заболевания отмечалось острое появление отека и боли в области угла нижней челюсти и верхней трети шеи справа. Отек распространялся на правую половину лица. Ребенок жаловался на затруднение дыхания.

По месту жительства хирургом был выставлен диагноз лимфаденита. На тот момент в общем анализе крови патологических отклонений не выявлено. Назначен курс амоксициллина клавуланата в стандартной дозировке на 7 дней. На терапии отмечалась уменьшение болевого синдрома, отека тканей. Однако полного регресса симптомов достичь не удалось — образование продолжало увеличиваться.

Через 2 недели ребенок поступил в отделение детской онкологии и гематологии. Состояние при поступлении тяжелое за счет прогрессии опухолевого процесса. Выраженная асимметрия лица. Кожные покровы чистые, бледные с землистым оттенком. Слизистые бледно-розовые. Зев и миндалины без изменений.

Справа от угла нижней челюсти по ходу кивательной мышцы пальпируется образование до 3,0 см в диаметре, неподвижное, плотное, спаянное с окружающими тканями, безболезненное, кожа над ним не изменена. Печень, селезенка не увеличены. По другим органам систем изменений не выявлено.

С учетом быстрого роста опухоли, отсутствия эффекта от проводимой антибиотикотерапии, выраженных локальных изменений выполнена биопсия образования с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

По результатам проведенной диагностики выставлен клинический диагноз: Лимфома Ходжкина, вариант лимфоидного преобладания. Поражение подчелюстных и шейных ЛУ. Стадия IIA. Впервые выявленная.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует крайне быстрый рост опухоли, исключительно локальную симптоматику в дебюте и длительный стабильный общий статус пациента, что может затруднить первоначальную диагностику. При этом необходимо отметить относительно быстрый период диагностики (менее 2 недель), что связано с адекватной оценкой ответа на проводимую амбулаторно терапию, а также своевременное направление к врачу-гематологу. В таблице коротко представлены еще 4 клинических случая диагностики злокачественных ЛАП у детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом в приведенных клинических случаях следует обратить внимание на возраст пациентов (более 10 лет) и длительность диагностики на первоначальных этапах.

Таблица
Клинические случаи злокачественной ЛАП у детей
Table
Clinical cases of malignant PAP in children

Пол, возраст	Описание клинических примеров	Диагноз	Сроки установления диагноза
Мальчик, 14 лет	Болен в течение 9 месяцев, когда впервые ребенок случайно обнаружил образование в надключичной области. На 2 месяце заболевания перенес ОРВИ. Высыпания на правой щеке и в области носогубного треугольника. В дальнейшем — ухудшение состояния, образование увеличивалось в размерах. Похудел на 2 кг за период болезни.	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, IVB стадия	9 мес
Девочка, 15 лет	Беспокоили ночная потливость, кашель, першение в горле, субфебрилитет, образование в надключичной области. Первые симптомы появились за 3 недели до поступления. С подозрением на инфекционный процесс госпитализирована в инфекционное отделение.	Лимфома Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом, IVB стадия	2 мес
Мальчик, 17 лет	Клинически отмечалось увеличение подчелюстного лимфоузла справа более 2см, без симптомов воспаления и инфекции. Диагноз: Подчелюстной лимфаденит справа. Проведена антибиотикотерапия в течение 7 дней без эффекта. В течение месяца отмечались нарастание слабости, дальнейшее увеличение ЛУ, появление головокружения, тошноты. Направлен на консультацию к онкологу-гематологу и далее на экстренную госпитализацию. Размер ЛУ 5-7см.	ВИЧ-ассоциированная В-клеточная лимфома небной миндалины, шейных л/у справа, IINRст. ВИЧ-инфекция, впервые выявленная	2 мес
Девочка, 11 лет	Больна около 5 мес. Изначально беспокоило затруднение дыхания. Проводилось лечение по поводу затяжной ЛОР патологии, проведена аденотомия. Эффект временный, через месяц после операции вновь затруднение дыхания. Через 3 месяца после операции появилось образование в области левого угла нижней челюсти и подчелюстной области. За месяц образование увеличивалось в размерах. При поступлении: Состояние тяжелое, опухолевая интоксикация. Резко нарушено носовое дыхание. Образование до 3см. Кровоточивость изо рта (некроз опухоли).	Лимфома Беркитта, IINR стадия	5 мес

ЛАП — не редкость в детском возрасте. И если у детей до 5 лет она является чаще реактивной и выявляется у 65 % детей, обследуемых по поводу различных неспецифических заболеваний, то с возрастом онконастороженность должна увеличиваться. [3]

Обнаруживая ЛАП в возрасте 5-10 лет или, тем более, подростковом периоде, в круг дифференциальной диагностики обязательно необходимо включать онкологические заболевания.

Обращает также на себя внимание длительный период времени между появлением симптомов ЛАП (в том числе онкологические формы) и поступлением для специфического обследования (медиана 1,5мес).

Вероятно, это может быть связано с несколькими причинами:

- игнорирование симптомов родителями и детьми;
- отказ от обращения за медицинской помощью;
- первичное обращение к узкому специалисту, а не участковому педиатру;
- длительный период диагностики на этапе первичного звена;
- игнорирование отсутствия эффекта от эмпирической антибиотикотерапии;

- госпитализация в соматические или инфекционные отделения с ЛАП, не характерной для инфекционного процесса.

Для точного установления данных причин необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы, изложенные выше, могут отрицательно сказаться на исходе заболевания, поэтому врачам первичного звена, а также узким специалистам, необходимо помнить показания для направления к гематологу: любая необъяснимая ЛАП длительно (более 1-го месяца); ЛАП с наличием выраженных симптомов интоксикации при отсутствии клинических признаков инфекционного заболевания, с увеличением печени и селезенки, изменениями показателей периферической крови, а также в любых случаях отсутствия эффекта от эмпирической АБТ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dvoretzky LI. Differential diagnosis in lymphadenopathy. *Handbook of a polyclinic doctor*. 2005; 2: 3-10. Russian (Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях //Справочник поликлинического врача. 2005. № 2. С. 3-10.)
2. Park YW. Evaluation of neck masses in children. *Am Fam Physician*. 1995; 51(8): 1904-1912.
3. Rumyantsev AG, Chernov VM, Delyagin VM. Syndrome of enlarged lymph nodes as a pediatric problem. *Practical medicine*. 2007; 5(24): 12-15. Russian (Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема //Практическая медицина. 2007. № 5(24). С. 12-15.)
4. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 1998; 58(6): 1313-1320.
5. Vural S, Genc DB, Celikboya E. Clinical Characteristics of and Cancer Incidence in Children Evaluated for Lymphadenopathy Referred to Pediatric Oncology Clinics. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019; 54(2): 222-226. doi: 10.14744/SEMB.2018.34603

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СЕРГИЕНКО Григорий Михайлович,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: gm.sergienko@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

СЕРГИЕНКО Григорий Михайлович, аспирант, кафедра педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: gm.sergienko@gmail.com ORCID: 0000-0003-4465-7250

КОТОВИЧ Марина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427

ГОРОШКОВА Марина Юрьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением детской онкологии и гематологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: mgor.14@yandex.ru

SERGIENKO Grigory Mikhailovich, post-graduate student, department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: gm.sergienko@gmail.com ORCID: 0000-0003-4465-7250

KOTOVICH Marina Mikhailovna, doctor of medical sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427

GOROSHKOVA Marina Yurievna, candidate of medical sciences, head of the department of pediatric oncology and hematology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: mgor.14@yandex.ru

ШАБАШКЕВИЧ Елена Петровна, детский гематолог, отделение детской онкологии и гематологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: elena.shabashkevich@yandex.ru	SHABASHKEVICH Elena Petrovna, pediatric hematologist, department of pediatric oncology and hematology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: elena.shabashkevich@yandex.ru
ГЛУШКОВ Дмитрий Владимирович, анестезиолог-реаниматолог, отделение детской онкологии и гематологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.	GLUSHKOV Dmitry Vladimirovich, anesthesiologist-resuscitator, department of pediatric oncology and hematology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
СЕЛИВАНОВА Наталья Владимировна, детский онколог, отделение детской онкологии и гематологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: selivanova.n_v@mail.ru	SELIVANOVA Natalya Vladimirovna, pediatric oncologist, department of pediatric oncology and hematology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: selivanova.n_v@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.07.2022 г.

Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готлиб М.Л., Пересади́на М.А., Лавринова О.В., Соловьёва А.Н.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

МИКРОБИОТА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЕЁ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ДЕТЕЙ

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется поражением всех экзокринных желёз, жизненно важных органов и систем. Нарушения функции белка CFTR приводит к хронической инфекции и последующему нерегулируемому воспалению. Инфекции дыхательных путей ассоциируются с прогрессирующим снижением функции лёгких и, в итоге, с дыхательной недостаточностью, которая является основной причиной смертности при муковисцидозе. Поэтому актуальным является мониторинг спектра микробиоты у пациентов с муковисцидозом в отдельных стационарах и исследование чувствительности к антибактериальным препаратам преобладающих выделенных изолятов.

Цель исследования – изучить микробиоту дыхательных путей больных муковисцидозом детей пульмонологического отделения Кузбасской детской клинической больницы им. проф. Ю.Е. Малаховского (КДКБ).

Материалы и методы. В анализ были включены 324 пробы от пациентов с муковисцидозом за период с 2018 по 2021 гг., из которых выделено 819 различных микроорганизмов. Микробиологическое исследование мокроты больных муковисцидозом проводилось в бактериологической лаборатории КДКБ согласно клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции».

Результаты. В нашем исследовании определены наиболее значимые штаммы патогенной флоры у детей с муковисцидозом, находившихся в пульмонологическом отделении КДКБ за период 2018–2021 гг. – *Burkholderia cepacia* complex (18,2 %), *Staphylococcus aureus* (9,5 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (7,9 %). Получены данные о возрастной динамике микробиоты этих пациентов, указывающие на увеличение частоты высевов в подростковом возрасте *Burkholderia cepacia* complex и *Staphylococcus aureus*, но уменьшение *Pseudomonas aeruginosa*. Частота бактериальной ассоциации достигает 73 % и наибольшая она у *Burkholderia cepacia* complex (57 %).

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia* complex

Yakovlev Y.Y., Burnysheva O.V., Gottlieb M.L., Peresadina M.A., Lavrinova O.V., Solovyova A.N.
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

LOWER RESPIRATORY TRACT MICROBIOTA AND ITS SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease characterized by involvement of all exocrine glands, vital organs and systems. CFTR protein dysfunction leads to chronic infection and subsequent uncontrolled inflammation. Airway infections are associated with a progressive decline in lung function and eventually with respiratory failure, which is the leading cause of death in cystic fibrosis. That's why monitoring of microbiota spectrum in cystic fibrosis patients in some hospitals and research of sensitiveness to antibacterials of prevailing isolated isolates are urgent.

The aim of the study – to study respiratory tract microbiota of cystic fibrosis patients of the pulmonology department of Kuzbass Children Clinical Hospital named after prof. Y.E. Malakhovsky (KCCH).

Materials and methods. A total of 324 samples from cystic fibrosis patients from 2018 to 2021 were included in the analysis, from which 819 different microorganisms were isolated. Microbiological examination of sputum of cystic fibrosis patients was performed in the bacteriological laboratory of KCCH according to the clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis): microbiological diagnosis of chronic respiratory infection».

Results. Our study identified the most significant strains of pathogenic flora in children with cystic fibrosis in the pulmonology department of KCCH for the period 2018–2021 – *Burkholderia cepacia* complex (18.2 %), *Staphylococcus aureus* (9.5 %)

Информация для цитирования:

EDN VHNGNF

Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готлиб М.Л., Пересади́на М.А., Лавринова О.В., Соловьёва А.Н. Микробиота нижних дыхательных путей и её чувствительность к антибактериальным препаратам у больных муковисцидозом детей // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 28–34.



and *Pseudomonas aeruginosa* (7.9 %). We obtained data on the age dynamics of the microbiota of these patients, indicating an increase in the frequency of *Burkholderia cepacia* complex and *Staphylococcus aureus* cultures in adolescence, but a decrease in *Pseudomonas aeruginosa*. The frequency of bacterial association reaches 73 % and is highest in *Burkholderia cepacia* complex (57 %).

Key words: cystic fibrosis; children; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia* complex

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное, смертельное заболевание, которое вызывается мутациями гена, контролирующего белок CFTR (трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза) на хромосоме 7 и характеризуется поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [1, 2]. Нарушения функции белка CFTR приводит к увеличению толщины слизи в дыхательных путях, которая не может быть очищена мукоцилиарной системой [2]. Это, в свою очередь, приводит к хронической инфекции и последующему нерегулируемому воспалению [2].

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания за счет прогрессирующего снижения функции легких и дыхательной недостаточности. Последняя является основной причиной смертности при МВ [1-3]. У людей с МВ развиваются рецидивирующие инфекции, и организмы, выявляемые в дыхательных путях, различаются в зависимости от возраста [2, 3].

Недавние продольные исследования подтвердили новые данные об изменении микробиоты дыхательных путей у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми людьми [3, 4]. Дыхательные пути человека с МВ инфицированы различными видами бактерий [3, 4]. Профили микробиоты дыхательных путей могут меняться с возрастом и/или применением антибиотиков, и эволюционировать у детей младшего возраста [3, 4].

В исследовании Zemanick et al. (2017) было показано, что в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости в возрасте до 2 лет *Streptococcus*, *Veillonella* и *Prevotella* составляли около 50 % легочной микробиоты [4]. У пациентов с МВ в возрасте старше 5 лет преобладали *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* и *Staphylococcus*. Кроме того, *Streptococcus* или *Prevotella* были обнаружены с помощью секвенирования в 20 % образцов [4]. Laguna et al. (2016) сообщили, что *Streptococcus*, *Burkholderia*, *Gemella*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Methylobacterium* и *Veillonella* имели самый высокий, а *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas* и *Staphylococcus* — более низкий уровень распространенности в лаважной жидкости у бессимптомных детей с МВ [4].

Согласно клиническим рекомендациям и Консенсусу по муковисцидозу РФ, чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. [1, 3]. Более типичные респираторные патогены, такие как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* могут играть важную роль в развитии бронхолегочного процесса [1, 3]. Также может встречаться иная флора, в том числе из семейства *Enterobacteriales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий [1].

Микробиологические исследования показали, что условно-патогенные микроорганизмы выделяются у 61,9 % детей в возрасте до 1 года, у 92,9 % в возрасте 1-4 года, у 93,8 % — в возрасте 5-7 лет и в возрасте 8-14 лет и 15-18 лет — у 100 % детей [3]. Это свидетельствует, что колонизация легких микроорганизмами начинается фактически с первых дней жизни больных МВ, а к школьному возрасту у всех детей с МВ выделяется различная флора [3]. В группе детей до 1 года *Staphylococcus aureus* выявляется у 28,6 % детей, *Pseudomonas aeruginosa* — у 19 %, в возрасте 5-7 лет *Staphylococcus aureus* обнаружен у 87,5 % детей, а *Pseudomonas aeruginosa* — у 31,2 % детей [3].

Очевидную клиническую значимость имеют недостаточно изученные неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НГОб) *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus* [3]. Из них любой может вызывать воспаление, повреждающее дыхательные пути [3].

Burkholderia cepacia Complex включает более 20 видов НГОб, которые могут быть получены из окружающей среды или передаваться от человека к человеку [2]. Эти бактерии обладают устойчивостью к нескольким различным классам антибактериальных препаратов (АБП) [2]. В 2017 году 2,4 % пациентов с МВ были положительны на *Burkholderia cepacia* Complex [2]. Инфекция, вызванная видами *Burkholderia cepacia* Complex, остается важной проблемой в популяции больных МВ в связи со значительной заболеваемостью и смертностью [2].

Приблизительно у 20 % больных, колонизированных *Burkholderia cepacia* Complex, возникал так называемый «цепацация синдром», характеризующийся некротизирующей пневмонией с лихорадкой, бактериемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитозом, который приводил к быстрому летальному исходу [3]. Было высказано предположение, что появление *Burkholderia cepacia* Complex является основной причиной неблагоприятного исхода у больных МВ [3]. Установлено, что особенностью инфекции при МВ является персистенция ассоциаций микроорганизмов в 59,4 % случаев [3]. Особенностью персистенции штаммов *Burkholderia cepacia* Complex является тяжелое течение в виде смешанной инфекции в ассоциации с бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерии

Burkholderia cepacia Complex, способные персистировать у больных МВ, характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам [3].

Staphylococcus aureus обычно обнаруживается в дыхательных путях детей с МВ на ранних этапах жизни [2, 3]. Он обычно считается комменсалом на коже человека, и может быть выделен из передних носовых ходов и складок кожи [2]. Ключевые факторы вирулентности *Staphylococcus aureus* включают лейкоцитолитический токсин Лейкоцидин Пантона-Валентина, который ассоциируется с некротизирующими инфекциями легких [2]. Мелкие колонии и биопленки могут способствовать повышению устойчивости к АБП и ускорению развития заболевания легких [2]. Хотя патогенность метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) подвергается сомнению, сочетание его с другими патогенами, например *Pseudomonas aeruginosa*, может быть связана с ухудшением клинических исходов [2].

Pseudomonas aeruginosa является важным грамотрицательным патогеном у пациентов с МВ [2]. Эта бактерия экспрессирует три основных экзополисахарида: альгинат, Pel/Psl, которые формируют и поддерживают биопленки [2]. *Pseudomonas aeruginosa* устойчива к некоторым β-лактамам антибиотикам и может приобретать устойчивость к АБП путем хромосомной мутации или горизонтального переноса генов [2]. В дополнение к снижению уровня других факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* также избыточно продуцирует экзополисахариды, такие как альгинат, что способствует образованию и защите от АБП микроколоний бактерий [2]. Для предотвращения неблагоприятных исходов инфекции *Pseudomonas aeruginosa* проводят агрессивное лечение, пытаются санировать дыхательные пути. Сложность эрадикации этого возбудителя всегда является проблемой.

Различные виды *Candida* являются наиболее часто выделяемыми дрожжами из дыхательных путей при МВ [2]. Распространенность достигает 80 %, что неудивительно, учитывая, что *Candida* является нормальным колонизатором ротоглотки [2]. Хотя исследования показали, что хроническая инфекция *Candida spp.* связана с худшими клиническими исходами, эти исследования не контролировали возможное загрязнение образцов отхаркиваемой мокроты видами *Candida*, присутствующими в ротовой полости [2].

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается ассоциацией микроорганизмов [3]. У госпитализированных больных эти ассоциации чаще представлены не двумя (35 %), а тремя и более (10 %) видами микроорганизмов [3]. По данным исследований, в России наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* (18,2 %), а также *Pseudomonas aeruginosa* + *Burkholderia cepacia* Complex (9,1 %) [3]. Считается, что высеv *Burkholderia cepacia* Complex фактически является маркером госпитальной инфек-

ции [3]. В 18 % случаев в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *Pseudomonas aeruginosa* мукоидный и немучоидный фенотипы [3].

Кроме полиморфизма микрофлоры, у пациентов с МВ другой особенностью является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида возбудителя [1]. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью на фоне использования АБП, так и генетическими изменениями бактерий при персистенции [1]. Это может ограничивать эффективность АБП. Поэтому актуальным является не только мониторинг спектра микробиоты у пациентов с МВ в отдельных стационарах, но и исследование чувствительности к АБП преобладающих выделенных изолятов.

Бактерии *Burkholderia cepacia* complex обладают природной устойчивостью ко многим классам АБП. Клинические штаммы этой бактерии могут быть чувствительны к триметоприм-сульфаметоксазолу, цефтазидиму, хлорамфениколу, меропенему и некоторым фторхинолонам. В настоящее время по EUCAST (EUCAST Clinical Breakpoint Tables vers. 12.0 valid from 2022 01.01.) [5], на которой базируются клинические рекомендации по определению чувствительности, не рекомендуется ее определение у бактерий *Burkholderia cepacia* complex с целью выбора АБП [5, 6]. При этом *Burkholderia cepacia* complex, изначально чувствительная к перечисленным выше АБП, может становиться устойчивой после нескольких курсов терапии данными препаратами [6]. Поэтому определение чувствительности в этом случае может быть оправдано. Для этого рекомендуется использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами CLSI (M100-Ed 32 February 2022 Performans Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing) [7].

Особенностью *Pseudomonas aeruginosa* является свойственная природная резистентность ко многим группам АБП и активное распространение штаммов с приобретенной резистентностью. Кроме того, у пациентов с МВ, наряду с характерными по морфологии колониями *Pseudomonas aeruginosa*, выделяют и другие морфотипы: мукоидные и карликовые. Определение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* рекомендуется проводить отдельно для каждого морфотипа [1, 3].

Таким образом, актуальным является определение и мониторинг микробиоты нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом детей и оценка её чувствительности к АБП. Также важно определение антибиотикорезистентности штаммов и ассоциации различных видов бактерий для подбора адекватной антибактериальной терапии. При этом акценты в диагностике должны быть расставлены на наиболее проблемных возбудителях, таких как *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Для практикующих врачей, помимо популяционного мониторинга, интерес представляет, прежде всего, локальный спектр микробиоты у пациентов с МВ.

Цель исследования — изучить микробиоту с определением чувствительности дыхательных путей у детей с муковисцидозом в пульмонологическом отделении «Кузбасской детской клинической больницы имени профессора Ю.Е. Малаховского» (КДКБ) за период 2018-2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы результаты бактериологического исследования мокроты 21 пациента с подтвержденным диагнозом муковисцидоз пульмонологического отделения КДКБ за период с 2018 по 2021 гг. Материалом при исследовании нижних дыхательных путей являлась мокрота, собранная с помощью Муко-Сейфа или при спонтанном откашливании. Всего было исследовано 324 пробы, из которых выделено 819 различных микроорганизмов. Всего получено 331/819 (55,1 %) штаммов от детей в возрасте от 0 до 6 лет, 220/819 (26,9 %) штаммов от детей в возрасте 6-12 лет и 268/819 (32,7 %) штаммов от детей старше 12 лет.

Микробиологическое исследование мокроты больных МВ проводилось в бактериологической лаборатории КДКБ согласно клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции», 2018 г [8]. Идентификация изолятов проводилась с использованием биохимических тест-систем и на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2-compact. Определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом с использованием теста пограничных концентраций (Е-теста). Определение минимальной ингибирующей концентрации было проведено на картрах для автоматического микробиологического анализатора VITEK 2-compact.

Статистические методы. Для ввода данных, статистической обработки и анализа использовалась специализированная компьютерная программа WHONET 5.6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наибольшее количество выделенных клинически значимых штаммов из нижних дыхательных путей у детей с МВ представлены *Burkholderia cepacia complex* — 149/819 (18,2 %) штаммов, *Staphylococcus aureus* — 78/819 (9,5 %) штаммов и *Pseudomonas aeruginosa* — 65/819 (7,9 %) штаммов (табл. 1). Из Грам+ еще были выделены *Staphylococcus spp.* — 71/819 (8,7 %) и *Enterococcus spp.* — 30/819 (3,7 %). Из НГОБ в нашем исследовании получены еще 17/819 (2,1 %) штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и 15/819 (1,8 %) штаммов *Achromobacter xylosoxidans*. Более типичные, но менее значимые, респираторные патогены *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* встречались значительно реже — от 0,2 до 1,7 %

(2-14 штамма из 819). Представители семейства *Enterobacteriaceae* в целом были выделены в 52 штаммах и из них чаще *Escherichia coli* — 24/819 (2,9 %) и *Enterobacter cloacae* — 12/819 (1,5 %). Все остальные 17 видов бактерий различных групп встречались с частотой менее 1 %. *Candida spp.* выделялась достаточно часто — получена в 272/819 (33,2 %) посевах.

При оценке динамики микробиоты по возрастам отмечается нарастание высево *Burkholderia cepacia complex*, с 9,4 % в группе с 0 до 6 лет до 12,7 % в группе с 6 до 12 лет. Резкое увеличение положительных высево этой бактерии получено у детей старше 12 лет — *Burkholderia cepacia complex*

Таблица 1
Структура выделенных микроорганизмов у больных МВ детей (n = 819)
Table 1
Structure of isolated microorganisms in children with CF (n = 819)

Микроорганизмы	Выделено штаммов, n (%)
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	149 (18,2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	65 (7,9%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17 (2,1%)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	15 (1,8%)
<i>Alcaligenes faecalis</i>	7 (0,9%)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	7 (0,9%)
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	6 (0,7%)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2 (0,2%)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2 (0,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,1%)
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1 (0,1%)
<i>Eikenella corrodens</i>	1 (0,1%)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 (0,1%)
<i>Ralstonia pickettii</i>	1 (0,1%)
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1 (0,1%)
<i>Sultonella indologenes</i>	1 (0,1%)
Всего НГОБ	277 (33,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	78 (9,5%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	71 (8,7%)
<i>Enterococcus spp.</i>	30 (3,7%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14 (1,7%)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4 (0,5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (0,5%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (0,2%)
Другие	203 (24,8%)
<i>Escherichia coli</i>	24 (2,9%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (1,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (0,6%)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (0,6%)
<i>Pantoea agglomerans</i>	3 (0,4%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (0,2%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,1%)
Всего Enterobacteriaceae	52 (6,3%)
<i>Candida spp.</i>	272 (33,2%)
Плесневые грибы	14 (1,7%)
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1 (0,1%)
Грибы	287 (35,0%)
Всего:	819 (100,0%)

выявлена у 33,6 % пациентов. Параллельно этому, частота высева *Pseudomonas aeruginosa* в те же возрастные периоды уменьшилась – 13,6 %, 6,4 % и 2,2 % соответственно. Частота высевок стафилококков больше в возрасте старше 6 лет – у детей дошкольного возраста частота высева стафилококков 16,6 %, а старше 6 лет 25-26 %. При этом частота *Staphylococcus aureus* увеличилась в группе с 6 до 12 лет по сравнению с дошкольниками с 9,7 % до 15,5 %, но снизилась в три раза (до 4,5 %) у детей старше 12 лет. Представители семейства *Enterobacteriaceae* (все вместе) в раннем возрасте высевались в 11,2 %, из которых 4,8 % приходится на *Escherichia coli*. Но в дальнейшем роль этой группы бактерий незначительная. Обсемененность *Candida spp.* в течение всего периода детства остается на уровне 30-40 %.

Из 322 посевов получено 251 с ассоциированной флорой. Наличие ассоциаций микрофлоры у 17 пациентов отмечается в среднем в $73,4 \pm 19,8$ % случаев. Чаще всего встречалась ассоциация двух видов бактерий – 135/251 (53,8 %). Реже ассоциировались три и четыре возбудителя – 59/251 (23,5 %) и 42/251 (16,7 %) соответственно. Ассоциация 5 видов флоры отмечена в 15/251 (6,0 %) посевах.

В 143/251 (57,0 %) случаях получена ассоциация *Burkholderia cepacia complex* с другой флорой или наличие нескольких морфотипов этой бактерии. Ассоциация с другими бактериями *Pseudomonas aeruginosa* была в 51/251 (20,3 %) и *Staphylococcus aureus* в 62/251 (24,7 %) анализах.

Наиболее значимые ассоциации: *Burkholderia cepacia complex* + *Pseudomonas aeruginosa* получена в 15/251 (6,0 %), *Burkholderia cepacia complex* + *Staphylococcus aureus* в 16/251 (6,4 %) и *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* в 13/251 (5,2 %) случаях. Сочетания всех трех наиболее значимых бактерий не было.

За период исследования нами были проведено определение чувствительности *Burkholderia cepacia complex* к АБП у 59 изолятов, выделенных от 8 пациентов (табл. 2). Наибольшая чувствительность этой бактерии выявлена к меропенему и хлорамфениколу. Только каждый третий штамм чувствителен к левофлоксацину и триметоприм-сульфаметоксазолу. Фактически *Burkholderia cepacia*

complex резистентна к цефтазидиму и тикарциллин/клавуланату.

Мы провели анализ активности АБП в отношении 57 изолятов *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 3). В результате исследования высокая чувствительность (более 80 %) данной бактерии отмечена к карбапенемам, пиперациллин/тазобактаму, цiproфлоксацину, амикацину, цефтазидиму. Обращает на себя внимание 100 % чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к колистину. К остальным 4 препаратам чувствительны ниже 75 %, что делает их менее приемлемыми для терапии.

Чувствительность к АБП 40 изолятов *Staphylococcus aureus*, из которых не выявлено ни одного метициллинрезистентного штамма, соответствует стандартному набору антистафилококковых АБП – β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, гликопептиды остаются высоко активными (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным международных и российских исследований, наиболее актуальными для микробиологической диагностики у детей с МВ являются *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, так как они вызывают наибольшее повреждение легочной ткани и соответствующие осложнения [1, 3]. Остальная флора играет менее значимую роль. Чем старше ребенок, тем выше колонизация легких бактериальной флорой, которая меняется с возрастом [3].

В нашем исследовании за 3 года у детей с МВ, наблюдавшихся в пульмонологическом отделении КДКБ, наиболее частым возбудителем оказалась *Burkholderia cepacia complex* (18,2 %). Причем, в разрезе возрастной динамики отмечается нарастание этого патогена к подростковому возрасту, когда колонизация происходит у каждого третьего ребенка. Аналогичная ситуация с *Staphylococcus aureus* – к подростковому возрасту этот возбудитель высевается у каждого четвертого ребенка с МВ. При этом частота высевок *Pseudomonas aeruginosa* к 12-18 годам уменьшается в 6 раз по сравнению с ранним возрастом. Такая динамика последней бактерий отличается от данных литературы, где указы-

Таблица 2
Структура чувствительности *Burkholderia cepacia complex* к АБП
Table 2
Structure of sensitivity of *Burkholderia cepacia complex* to ABP

АБП	Количество исследуемых штаммов, (абс.)	Количество чувствительных штаммов, (абс.)	Доля чувствительных штаммов, (%)
Меропенем	54	22	40,7
Хлорамфеникол	31	12	38,7
Левофлоксацин	30	10	33,3
Триметоприм/сульфаметоксазол	42	14	33,3
Цефтазидим	50	13	26,0
Тикарциллин/клавуланат	27	3	11,1

Таблица 3
Структура чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к АБП
Table 3
Structure of sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to ABP

АБП	Количество исследуемых штаммов, (абс.)	Количество чувствительных штаммов, (абс.)	Доля чувствительных штаммов, (%)
Колистин	13	13	100
Имипенем	53	44	83,0
Пиперациллин/тазобактам	33	27	81,8
Ципрофлоксацин	55	45	81,8
Амикацин	54	44	81,5
Цефтазидим	57	46	80,7
Меропенем	55	44	80,0
Гентамицин	37	28	75,7
Тикарциллин/клавуланат	15	9	60,0
Цефепим	55	33	60,0
Тобрамицин	18	10	55,6

Таблица 4
Структура чувствительности *Staphylococcus aureus* к АБП
Table 4
Structure of sensitivity of *Staphylococcus aureus* to ABP

АБП	Количество исследуемых штаммов (абс.)	Количество чувствительных штаммов (абс.)	Количество чувствительных штаммов (%)
Цефокситин	34	34	100
Гентамицин	38	38	100
Ванкомицин	5	5	100
Норфлоксацин	34	33	97,1
Рифампицин	39	32	82,1
Клиндамицин	39	25	64,1
Эритромицин	40	24	60,0

валяется о нарастании в более старшем возрасте у детей вероятности высева до 31 %. Также в нашем исследовании частота высева *Staphylococcus aureus* ниже данных литературы (88 %), но возрастная динамика соответствует [3].

Настораживает значительная доля *Burkholderia cepacia complex* (18,2 %) у наших пациентов с МВ. По данным литературы, в исследовании 2017 года этот возбудитель получен только у 2,4 % пациентов с МВ [2]. Не исключено, что наш показатель связан с естественным распространением этой бактерии. Негативную роль имеет и ассоциация патогенов, которая у наших пациентов составляет 73 %. Причем, у *Burkholderia cepacia complex* уровень ассоциации с другими бактериями достигает 57 %.

Сложность курации пациентов с колонизацией *Burkholderia cepacia complex* связана с высокой антибиотикорезистентностью и большой вероятностью ассоциации микробной флоры. В нашем исследовании чувствительность *Burkholderia cepacia complex* к современным АБП была не выше 33-40 %. В отличие от этого, чувствительность к АБП у *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в настоящее время среди наших пациентов сохраняется – 80-100 % к современным АБП. Однако в 73 % случаев у пациентов

нашей клиники отмечается сочетание нескольких бактериальных патогенов, что может значительно увеличивать антибиотикорезистентность. Дети с МВ, которые госпитализируются в отделение, имеют сочетание двух бактерий в 54 % случаев и трех – в 24 %. Эти показатели превышают данные литературы, где отмечается наличие бактериальной ассоциации у 2/3 пациентов, сочетание двух патогенов – 35 % и трех – 10 % [3]. Однако наиболее значимые сочетания *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* (по данным литературы, 18,2 %) и *Pseudomonas aeruginosa* + *Burkholderia cepacia Complex* (9,1 %) у пациентов нашей клиники встречаются реже – 5,2 % и 6,0 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами были определены наиболее значимые штаммы патогенной флоры у детей с муковисцидозом, находящихся в нашей клинике, а именно – *Burkholderia cepacia complex* (18,2 %), *Staphylococcus aureus* (9,5 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (7,9 %). Получены данные о возрастной динамике микробиоты этих пациентов, указывающие на увеличение частоты высевов в подростковом возрасте *Burkholderia cepacia complex* и

Staphylococcus aureus, но уменьшение *Pseudomonas aeruginosa*. Частота бактериальной ассоциации достигает 73 % и наибольшая она у *Burkholderia cepacia complex* (57 %). Проведенное нами определение чувствительности к антибактериальным препаратам у основных патогенов указывает на значительные трудности в курации *Burkholderia cepacia complex*. У *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* сохраняется высокая чувствительность к

ряду лекарств, однако бактериальные ассоциации могут это нивелировать.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis)», 2021. Russian (Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», 2021.)
2. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; 40(6): 727-736.
3. Shaginyan IA, Chernukha MYu, Kapranov NI, Kondratyeva EI, Kashirskaya NYu, Amelina EL, et al. Consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» section "Microbiology and epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis". *Pediatrician*. 2016; 7(1): 80-96. Russian (Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 80-96.)
4. Meskini M, Siadat SD, Seifi S, Movafagh A, Sheikhpour M. An Overview on the Upper and Lower Airway Microbiome in Cystic Fibrosis Patients. *Tanaffos*. 2021; 20(2): 86-98.
5. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Электронный ресурс]. URL: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (дата обращения: 24.07.2022).
6. Shepelin AP, Polosenko OV, Marchikhina II. Bacteriological research: A practical guide. Moscow: State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology. 137 p. Russian (Шепелин А.П., Полосенко О.В., Марчихина И.И. Бактериологические исследования: Практическое пособие. Москва: ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии». 137 с.)
7. M100Ed32 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition. Clinical & Laboratory Standards Institute [Электронный ресурс]. URL: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/> (дата обращения: 24.07.2022).
8. Clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis): microbiological diagnosis of chronic respiratory infection». М., 2018. Russian (Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции». М., 2018.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: yko3@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

БУРНЫШЕВА Оксана Витальевна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

BURNYSHEVA Oksana Vitalyevna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ГОТЛИБ Марина Леонидовна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

GOTLIB Marina Leonidovna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ПЕРЕСАДИНА Марина Александровна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

PERESADINA Marina Aleksandrovna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ЛАВРИНОВА Ольга Викторовна, зав. отделением пульмонологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

LAVRINOVA Olga Viktorovna, head of the department of pulmonology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

СОЛОВЬЕВА Анастасия Николаевна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

SOLOVYOVA Anastasiya Nikolaevna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Гребнева В.С., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия,
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА»,
г. Санкт-Петербург, Россия

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕКОТОРЫХ ОСТРОФАЗОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И МЕТОДОВ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

Целью нашего исследования является использование метода логистической регрессии для оценки уровня некоторых сывороточных острофазовых белков (альфа2-макроглобулина, альфа1-антитрипсина и лактоферрина), как факторов риска рождения ребенка с врожденным инфекционным заболеванием (ВИЗ) от беременных с хламидийной инфекцией в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы. Исследована венозная кровь у 125 беременных женщин в сроке беременности 37-41 неделя с хламидийной инфекцией при различных вариантах ее течения. В первую группу вошли 83 женщины с острым течением хламидийной инфекции (ПЦР тест+, IgM+, IgG+/-); у 44 пациенток родились дети с врожденными инфекционными заболеваниями (ВИЗ), а у 39 – здоровые дети. Вторая группа – 42 беременные с носительством возбудителя *Chlamydia trachomatis* (ПЦР тест-, IgM-, IgG+), из них у 22 – новорожденные с ВИЗ и у 20 – здоровые дети. В сыворотке крови определялись сывороточные белки: альфа2-макроглобулин (а2-МГ) и альфа1-антитрипсин (а1-АТ) методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, а также уровень лактоферрина (ЛФ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. В сыворотке крови беременных с острой инфекцией и рождением детей с ВИЗ установлена повышенная концентрация альфа2-МГ, ЛФ, а1-АТ (а2-МГ $\geq 2,8$ г/л, а1-АТ $\geq 3,4$ г/л, ЛФ $\geq 4,0$ г/л) в сравнении с показателями белков у беременных той же группы, родивших здоровых детей. У беременных с носительством возбудителя *Chlamydia trachomatis*, родивших детей с ВИЗ была повышена концентрация только ЛФ (ЛФ $\geq 4,0$ мг/л), в сравнении с родившими здоровых.

Заключение. Определение а2-МГ, а1-АТ, ЛФ в сыворотке крови у беременных с наличием *Chlamydia trachomatis* и использование метода логистической регрессии позволило выявить высоко достоверные предикторы внутриутробной инфекции у плода и новорожденных.

Ключевые слова: врожденная инфекция; *Chlamydia trachomatis*; альфа2-макроглобулин; альфа1-антитрипсин; лактоферрин

Grebneva V.S., Renge L.V., Zorina V.N., Grigoryeva E.Y., Vlasenko A.E.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

Golikov Research Clinical Center of Toxicology named after acad. S.N. Golikov, St. Petersburg, Russia

CHLAMYDIA INFECTION IN PREGNANT WOMEN: POSSIBILITIES OF FETAL AND NEONATAL ASSESSMENT USING SOME ACUTE-PHASE BLOOD PARAMETERS AND LOGISTIC REGRESSION METHODS

The purpose of the study – assessment of the level of some serum indicators of acute-phase proteins (alpha2-macroglobulin, alpha1-antitrypsin and lactoferrin) as risk factors for congenital infectious diseases (VIZ) of the fetus and newborn from pregnant women with chlamydia infection of various form.

Materials and methods. Venous blood was studied in 125 pregnant women at 37-41 weeks gestation with chlamydia infection with various variants of its course. The first group included 83 women with an acute course of chlamydia infection (PCR test+, IdM+, IgG+/-); 44 patients had children with congenital infectious diseases (VIZ), and 39 had healthy children. The second group consisted of 42 pregnant women with the carrier of the pathogen *Chlamydia trachomatis* (PCR test-, IdM-, IgG+), 22 of them had newborns with VIZ and 20 had healthy children. Serum proteins were determined in the blood serum: alpha2-macroglobulin (a2-MG) and alpha-1-antitrypsin (a1-AT) by quantitative rocket immunoelectrophoresis, as well as the level of lactoferrin (LF) by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA).

Results. In the blood serum of pregnant women with acute infection and the birth of children with VIZ, an increased concen-

Информация для цитирования:

EDN VDUEWL

Гребнева В.С., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е. Хламидийная инфекция у беременных: возможности оценки состояния плода и новорожденного с использованием некоторых острофазовых показателей крови и методов логистической регрессии //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 35-42.



tration of alpha2-MG, LF, a1-AT (a2-MG more than ≥ 2.8 g/l, a1-AT ≥ 3.4 g/l, LF ≥ 4.0 g/l) was found in comparison with the indicators of the proteins in pregnant women of the same group who gave birth to healthy children. Pregnant women with the carrier of the pathogen *Chlamydia trachomatis*, who gave birth to children with a VISA, had an increased concentration of only LF (LF ≥ 4.0 mg/l), compared with those who gave birth to healthy ones.

Conclusion. The determination of a2-MG, a1-AT, LF in the blood serum of pregnant women with the presence of *Chlamydia trachomatis* and the use of the logistic regression method revealed highly reliable predictors of intrauterine infection in the fetus and newborns.

Key words: congenital infection; *Chlamydia trachomatis*; alpha2-macroglobulin; alpha1-antitrypsin; lactoferrin

Хламидийная инфекция является распространенным заболеванием периода новорожденности, отличающимся полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических симптомов [1]. Инфицирование происходит в 23-70 % случаев [2]. При этом более чем у 90 % инфицированных детей сразу после рождения отсутствуют симптомы заболевания [1, 3]. Своевременная и правильная постановка диагноза врожденных инфекционных заболеваний (ВИЗ) плода позволяет определить необходимые лечебно-тактические мероприятия до момента рождения ребенка. Однако четких критериев пренатального прогнозирования врожденных инфекций для оптимальной тактики ведения беременности и срока родоразрешения в настоящее время не существует. Это обусловлено рядом причин: полиэтиологичностью, трудностями антенатальной диагностики, многофакторным (специфическим и неспецифическим) воздействием инфекционного агента на плод, отсутствием четких корреляций тяжести инфекционно-воспалительного заболевания матери и степени поражения плода [4].

Определение сывороточных концентраций острофазовых белков в диагностике и прогнозе течения воспалительных процессов использовалось при многих осложнениях беременности [5].

Альфа2-макроглобулин и альфа1-антитрипсин относятся к группе острофазовых белков, основными свойствами которых является ингибирование протеиназ. Однако данные белки существенно различаются по структуре, скорости утилизации, механизмам взаимодействия с протеиназами.

Альфа2-макроглобулин (альфа2-МГ) — полифункционален. Данный белок не только ингибирует ферменты-гидролазы бактерий, но и транспортирует цитокины и другие биологически активные вещества [6], а также оказывает влияние на синтез негативных и позитивных реактантов острой фазы воспаления (альбумина, трансферрина, С-реактивного протеина, ЛФ, фибриногена, орозомукоида и т.д.) и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8), направленных на развитие воспалительного ответа и нейтрализацию инфекции [7].

Альфа1-антитрипсин (альфа1-АТ) обладает не только противовоспалительными свойствами, но и способствует восстановлению тканей [8]. Установлено, что его противовоспалительные свойства связаны не только со способностью ингибировать эластазы, но и с другими независимыми механизмами [9]. Данные белки относятся к металлопротеинам и играют существенную роль не только в первичной защите организма беременной и плода от внедрения возбудителей, но и в развитии

воспаления при распространении инфекции, если первичная защита была неэффективна.

Лактоферрин (ЛФ) — острофазовый белок, обладающий мощным антибактериальным и противовирусным потенциалом [10]. Белок синтезируется эпителием, а также экскретируется из нейтрофилов [11]. Лактоферрин блокирует жизнедеятельность бактерий путем связывания железа в их микроокружении [12], а также связывается с липополисахаридами (ЛПС) бактерий, препятствуя проникновению эндотоксинов в клетку [13].

Все вышеизложенное позволяет заключить, что проблема прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией, которая может быть осуществлена на антенатальном этапе для своевременного принятия решения о необходимости лечебных мероприятий, методе и сроке родоразрешения, по-прежнему актуальна, а использование в ней вышеописанных белков обосновано.

Таким образом, **целью нашего исследования** явилось использование метода логистической регрессии для оценки уровня некоторых сывороточных острофазовых белков (альфа2-макроглобулина, альфа1-антитрипсина и лактоферрина), как факторов риска рождения ребенка с врожденным инфекционным заболеванием от беременных с хламидийной инфекцией в зависимости от стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе КРД ГБУЗ КО НПЦ города Новокузнецк. В исследовании участвовали 125 беременных в сроке беременности 37 недель и более, разделенные на 2 группы: первая, основная группа — 83 беременных, имели лабораторные признаки острой хламидийной инфекции (ПЦР+, IgM и IgG антитела к *Chlamydia trachomatis*). Беременным в данной группе антибактериальная терапия в условиях женской консультации не проводилась. Из них, у 39 беременных (подгруппа 1А) родились дети с врожденным инфекционным заболеванием. У 44 беременных (подгруппа 1Б) с острой инфекцией родились здоровые дети.

Вторую группу составили 42 беременные с носительством возбудителя *Chlamydia trachomatis* при наличии антител класса G и отрицательном ПЦР, без клинических проявлений заболевания в течение беременности, из них у 22 беременных родились дети с признаками врожденного инфекционного заболевания, они выделены в подгруппу 2А, а у 20 — здоровые дети — подгруппа 2Б.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА. У всех женщин, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Из исследования исключались женщины, имевшие онкологические, аутоиммунные, хронические и острые воспалительные заболевания органов малого таза другой этиологии, а также онкопролиферацию в анамнезе, острые воспалительные заболевания на момент обследования, декомпенсированную сердечно-сосудистую, дыхательную, печеночную либо почечную недостаточность, беременность с АВО- и реуз-изосенсибилизацией или ВИЧ.

Содержание лактоферрина в сыворотке венозной крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), уровни альфа2-МГ и альфа1-АТ методом количественного ракетного иммуоэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток против данных белков. Сбор крови беременных осуществлялся при поступлении в родильный дом. Полученная сыворотка замораживалась и в дальнейшем проводилось одновременное выполнение анализов в одних условиях.

Статистические методы. Проверка нормальности распределения (применялся критерий Шапиро-Уилкса) выявила статистически значимые отклонения от нормального закона распределения для всех рассматриваемых признаков. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом — Med (Q1-Q3). Сравнение 4 групп между собой проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения проводились критерием Данна. Коррекция на множественные сравнения осуществлялась в рамках контроля FDR (доля ложных отклонений гипотез) с помощью алгоритма Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Kriegerand Yekutieli correction).

Сравнение двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. В качестве показателя величины эффекта рассчитывали относительные шансы ОШ с 95% доверительным интервалом.

Многофакторный анализ проводился с помощью бинарной логистической регрессии. Для женщин с носительством инфекции поправка проводилась на возраст, родовое отхождение вод, уровень лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) выше 1,5, для женщин с острой инфекцией — на возраст, родовое отхождение вод и уровень АЛТ.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, Inc.).

Социально-демографические и клинические факторы, а также показатели, относящиеся непосредственно к родам, в каждой из групп исследования приведены в таблице.

Анализ показал, что группы исследования были сопоставимы по большинству рассматриваемых показателей. Различия были выявлены только по частоте встречаемости родового излития вод, уровню ЛИИ, АЛТ и общего белка. В группе женщин с носительством хламидийной инфекции, родивших детей с ВИЗ, родовое отхождение вод встречалось чаще, чем во всех остальных группах ($p = 0,009$). Показатель ЛИИ различался статистически значимо в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ в группе женщин с носительством хламидий, а именно, был выше у женщин, родивших детей с ВИЗ ($p = 0,03$). Уровень АЛТ был наиболее высоким в группе женщин с острой хламидийной инфекцией, родивших детей с ВИЗ, в данной группе показатель был выше как по сравнению с женщинами с острой инфекцией, родившими детей без ВИЗ ($p = 0,047$), так и по сравнению с женщинами с носительством хламидий, родившими детей с ВИЗ ($p = 0,002$). Уровень общего белка различался только в зависимости от фазы течения инфекции (носительство/острая), в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ различий выявлено не было.

Анализ показателей сывороточных белков выявил статистически значимые различия между группами исследования по уровню альфа2-МГ ($p < 0,001$), альфа1-АТ ($p < 0,001$) и ЛФ ($p < 0,001$). Уровень ингибитора протеиназ — альфа2-МГ у женщин с острой формой хламидийной инфекции и наличием у младенцев ВИЗ был выше, чем у женщин с острой формой инфекции, родивших здоровых детей — 3,3 (2,9-3,6) г/л против 2,5 (2,3-2,7) г/л ($p < 0,001$), а также он был выше, чем в группе женщин с ВИЗ при носительстве — 3,3 (2,9-3,6 — здоровые) г/л против 2,4 (1,9-3,0 — ВИЗ) г/л ($p < 0,001$) (рис. 1).

Таким образом, у женщин с острой формой хламидийной инфекции и наличием у младенцев ВИЗ уровень МГ был максимально высоким: 3,3 (2,9-3,6) г/л, а у женщин носительниц антител к *Chlamydia trachomatis* и родивших детей с ВИЗ — максимально низким — 2,4 (1,9-3,0) г/л ($p < 0,001$).

В группе пациенток с острой формой хламидийной инфекции также были выявлены различия уровня альфа1-АТ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ у новорожденных (рис. 2).

У женщин с острой инфекцией и наличием ВИЗ у детей уровень АТ был статистически значимо выше, чем у женщин, родивших здоровых детей — 3,6 (3,5-4,3) г/л против 3,0 (2,7-3,2) г/л ($p < 0,001$). У женщин с носительством возбудителя хламидийной инфекции различия уровня АТ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ у младенцев проявлялись не так выражено, и были статистически не значимы ($p = 0,08$). Между группами с носитель-

Таблица

Социально-демографическая и клиническая характеристика групп исследования

Table

Socio-demographic and clinical characteristics of study groups

Показатель	Носительство		Острая		p ¹
	Без ВИЗ, n = 20	с ВИЗ, n = 22	Без ВИЗ, n = 44	с ВИЗ, n = 39	
Возраст, лет	25 (24-30)	26 (22-31)	25 (24-32)	31 (24-33)	0,11
Состоит в браке, %	14 (70%)	18 (86%)	35 (83%)	28 (72%)	0,38
R -, %	3 (15%)	5 (23%)	4 (9%)	2 (5%)	0,18
ЗЩЖ, %	3 (15%)	0 (0%)	6 (14%)	6 (15%)	0,29
Анемия, %	2 (10%)	5 (23%)	3 (7%)	7 (18%)	0,25
Мочекаменная болезнь, %	1 (5%)	0 (0%)	5 (11%)	0 (0%)	0,07
Эрозия шейки матки, %	4 (20%)	6 (27%)	11 (25%)	16 (41%)	0,28
Киста яичника, %	1 (5%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (3%)	0,74
ДИОВ, %	3 (15%)	6 (27%)	3 (7%)	2 (5%)	0,04
ХГЧ, %	2,3 (1,8-2,3)	2,1 (1,8-2,3)	2,1 (1,8-2,3)	2,1 (1,8-2,3)	0,61
НВ, г/л	119 (112-127)	126 (117-133)	122 (114-130)	122 (115-129)	0,39
WBC, 10 ⁹ /л	7,0 (6,6-7,7)	7,2 (6,6-8,0)	7,1 (6,5-7,8)	6,9 (6,6-8,1)	0,95
ЛИИ	1,2 (1,0-1,2)	1,4 (1,2-1,6)	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,3)	0,049
АЛТ, Ед/л	12 (10-19)	13 (12-16)	16 (12-21)	21 (15-23)	0,03
Общий белок, г/л	69 (63-73)	68,5 (64-72)	66 (60-68)	64 (60-70)	0,04
Срок родов, недель	39 [39-40]	40 [39-40]	39 [39-40]	39 [38-39]	0,13
КС, %	5 (25%)	3 (14%)	9 (20%)	9 (23%)	0,80
Длительность БВП, мин	305 (35-460)	370 (130-500)	380 (70-445)	375 (295-630)	0,28

Примечание: количественные переменные представлены как медиана и интерквартильный размах – Med (Q1 - Q3),

категориальные как число случаев и процент от группы – n (%); ЗЩЖ – заболевания щитовидной железы;

ДИОВ – дородовое излитие околоплодных вод; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; НВ – гемоглобин;

WBC – лейкоциты; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КС – операция кесарево сечение; БВП – безводный период; p1 – для количественных переменных применялся критерий Краскела-Уоллиса, для качественных – критерий χ^2 .

Note: quantitative variables are presented as median and interquartile range – Med (Q1 - Q3), categorical as the number of cases and percentage of the group – n (%); ЗЩЖ – diseases of the thyroid gland; ДИОВ – prenatal rupture of amniotic fluid; ХГЧ – human chorionic gonadotropin; НВ – hemoglobin; WBC – leukocytes; ЛИИ – leukocyte index of intoxication; АЛТ – alanine aminotransferase; КС – operation caesarean section; БВП – anhydrous period; p1 – for quantitative variables, the Kruskal-Wallis test was used, for qualitative variables, the χ^2 test.

Рисунок 1

Уровень МГ (г/л) в крови у беременных женщин в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах

Figure 1

The level of MG (g / l) in the blood of pregnant women, depending on the presence/absence of VIZ. Individual values, minimum, maximum, median and interquartile range are given

Примечание: *** – p < 0,001 применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli correction).

Note: *** – p < 0.001 Dunn's post hoc test with Benjamini, Krieger and Yekutieli correction was used.

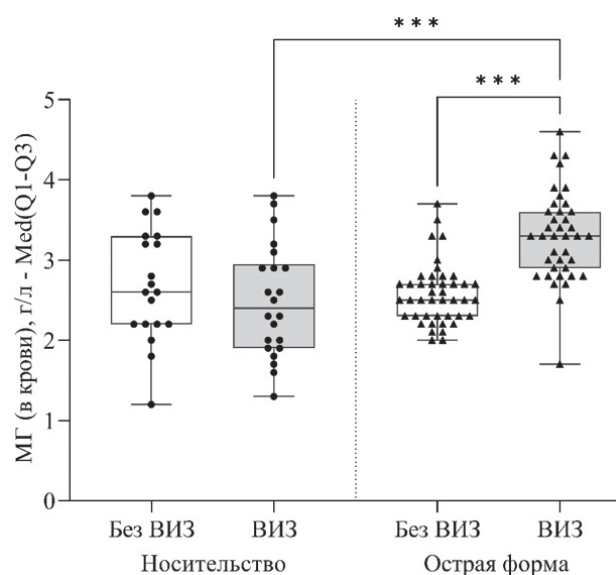
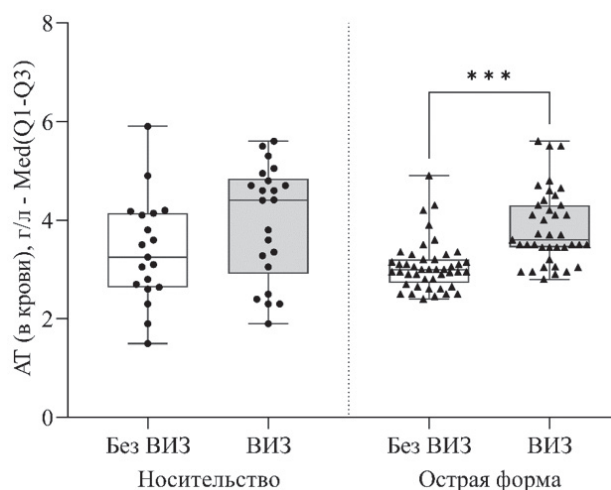


Рисунок 2
Уровень АТ (г/л) в крови у беременных женщин в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах
Figure 2
The level of antibodies (g/l) in the blood of pregnant women, depending on the presence/absence of VIZ. Individual values, minimum, maximum, median and interquartile range are given

Примечание: *** – $p < 0,001$ применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli

Note: *** – $p < 0,001$ Dunn's post hoc test with Benjamini, Krieger and Yekutieli correction was used



ством возбудителя хламидийной инфекции и группой с острой хламидийной инфекцией с разделением групп по наличию/отсутствию ВИЗ различий уровня АТ выявлено не было.

Показатели ЛФ также зависели от наличия/отсутствия ВИЗ, как при носительстве, так и при остром течении инфекции: в обоих случаях уровень ЛФ в крови был выше у женщин, родивших детей с ВИЗ (рис. 3).

В группе женщин с носительством возбудителя инфекции, роды которых закончились рождением детей с ВИЗ, уровень ЛФ составил 4,7 (4,3-5,7) мг/л против 4,0 (2,4-5,0) мг/л у женщин, родивших здоровых детей ($p = 0,035$), а в группе женщин с острой инфекцией – 4,7 (3,9-6,7) мг/л против 3,2 (2,4-4,7) мг/л ($p < 0,001$).

Таким образом, с развитием ВИЗ у новорожденных от женщин с острой хламидийной инфекцией был ассоциирован повышенный уровень альфа2-МГ, альфа1-АТ и ЛФ в крови, а у женщин с носительством возбудителя хламидийной инфекции маркером ВИЗ является более высокий уровень ЛФ.

Для оценки силы взаимосвязи выявленных маркеров и вероятности развития ВИЗ были рассчитаны отношения шансов, которые показывают, во сколько раз увеличивается шанс развития ВИЗ при изменении анализируемого показателя на указанную единицу измерения. Был проведен как однофакторный анализ, так и многофакторный, с поправкой на возраст, факт родового отхождения вод, уровень ЛИИ выше 1,5 в случае носительства хламидийной инфекции и на возраст, факт родового отхождения вод и уровень АЛТ в случае острой фазы заболевания (рис. 4).

С поправкой на перечисленные факторы у женщин с носительством возбудителя хламидийной инфекции при увеличении уровня ЛФ на 1 мг/л шанс развития у детей ВИЗ увеличивался в 3,7 раза (ОШ = 3,7 [95% ДИ от 1,4 до 9,5]). У женщин с острой хламидийной инфекцией при повышении ЛФ на 1 мг/л шанс развития ВИЗ увеличивался в 2,0 раза (ОШ = 2,0 [95% ДИ от 1,2 до 3,2]), в

1,3 раза при повышении АТ на 0,1 мг/л (ОШ = 1,3 [95% ДИ от 1,08 до 1,5]) и в 1,5 раза при повышении МГ на 0,1 мг/л (ОШ = 1,5 [95% ДИ от 1,2 до 1,9]).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ клинических данных, представленных в таблице, не выявил их высоко значимой зависимости с состоянием плода и новорожденного. В то же время, анализ сывороточных концентраций исследуемых белков (альфа2-МГ, альфа1-АТ и ЛФ) у беременных с хламидийной инфекцией позволил выявить их статистическую значимость не только как предикторов врожденных инфекционных поражений плода и новорожденного, но и показать, что уровень данных белков может использоваться как дополнительный дифференциально-диагностический критерий стадийности инфицирования у беременной (острая/носительство).

Как показало наше исследование, у женщин с острой формой хламидийной инфекции и наличием у младенцев ВИЗ уровень альфа2-МГ был максимально высоким, а у женщин-носительниц антител к *Chlamydia trachomatis* и родивших детей с ВИЗ – максимально низким. Низкий уровень данного белка при хроническом течении хламидийной инфекции и рождении (более тяжелых) детей с ВИЗ можно объяснить расходом данного ингибитора протеиназ, а также подавлением его синтеза инфекционным патогеном. Нельзя исключать и врожденного дефекта синтеза белка, что способствует, в свою очередь, хронизации процесса и развитию тяжелых форм ВИЗ плода и новорожденного. Аналогичные результаты были получены ранее при ВУИ плода и новорожденного при преждевременных родах [14].

Показатели ЛФ и АТ (близко к достоверности при носительстве) были повышены при ВИЗ, независимо от стадии, что согласуется со свойствами и характеристиками данных белков, как положительных реактантов, концентрации которых повышают

Рисунок 3

Уровень ЛФ (мг/л) в крови у беременных женщин в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах

The level of LF (mg/l) in the blood of pregnant women, depending on the presence/absence of VIZ. Individual values, minimum, maximum, median and interquartile range are given

Примечание: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli correction).

Note: * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$ Dunn's post hoc test with Benjamini, Krieger and Yekutieli correction was used.

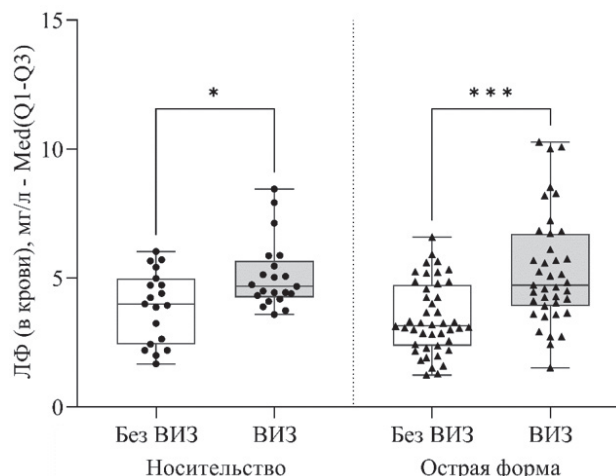
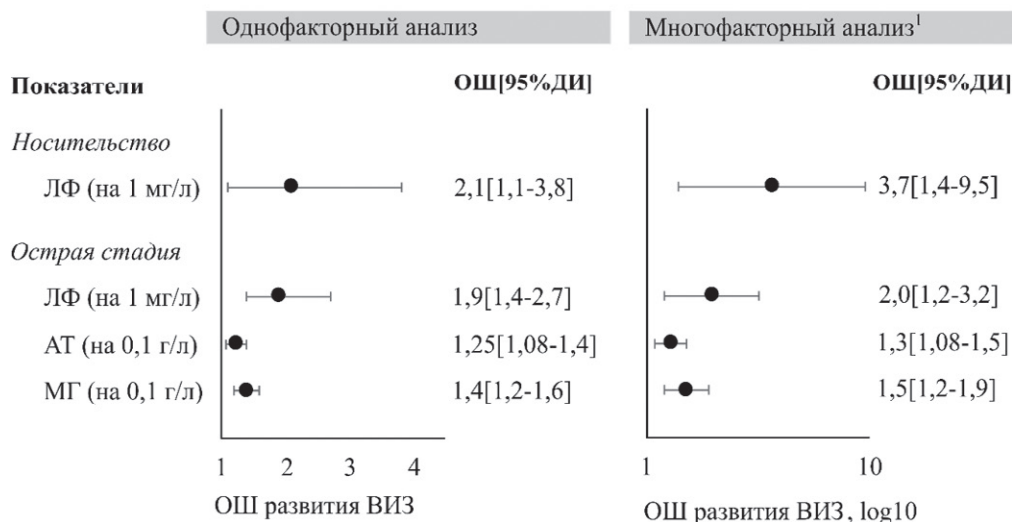


Рисунок 4

Отношения шансов и их 95% доверительный интервал развития ВИЗ плода у беременных с острым хламидиозом и носительством в зависимости от значений отдельных иммунологических показателей в сыворотке крови

Odds ratios and their 95% confidence interval for the development of fetal VID in pregnant women with acute chlamydia and carriage, depending on the values of individual immunological parameters in the blood serum



Примечание: 1 – применялась многофакторная логистическая регрессия, для женщин с носительством инфекции поправка проводилась на возраст, дородовое отхождение вод, уровень ЛИИ выше 1,5, для женщин с острой инфекцией на возраст, дородовое отхождение вод и уровень АЛТ.

Note: 1 – multivariate logistic regression was used, for women with an infection carrier, an adjustment was made for age, prenatal fluid flow, LII level above 1.5, for women with acute infection for age, prenatal fluid loss and ALT level.

ся при воспалении. Развитие воспалительной реакции независимо от стадии инфекционного хламидийного процесса способствует активному высвобождению депонированного в нейтрофилах острофазового белка – лактоферрина [11]. Альфа1-АТ обладает широким спектром защитных свойств и блокирует повреждающее действие протеиназ, уменьшая повреждающее воздействие при инфекционном процессе [9].

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что ВИЗ плода и новорожденного у женщин с острым течением хламидийной инфекции ассоциировано с высокими значениями в крови беременных ЛФ – 4,7 (3,9-6,7) мг/л против 3,2 (2,4-4,7) мг/л у женщин, родивших детей без ВИЗ ($p < 0,001$); альфа1-АТ – 3,6 (3,5-4,3) г/л против 3,0 (2,7-3,2) г/л ($p < 0,001$)

и альфа2-МГ – 3,3 (2,9-3,6) г/л против 2,5 (2,3-2,7) г/л ($p < 0,001$). Повышенный уровень ЛФ был определён как маркёр развития ВИЗ плода и новорожденного у беременных женщин с носительством хламидийной инфекции – 4,7 (4,3-5,7) мг/л против 4,0 (2,4-5,0) мг/л ($p = 0,035$). Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного, что может оптимизиро-

вать тактику ведения беременных с хламидийной инфекцией.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Zheptisbaev FA, Pushkareva KA, Gulamova DA, Ismailova GA, Raziyeva RKh, Yakusheva AO, et al. Chlamydial infection in newborns. *Vestnik KazNMU*. 2014; 1: 113-116. Russian (Жептисбаев Ф.А., Пушкарева К.А., Гуламова Д.А., Исмаилова Г.А., Разиева Р.Х., Якушева А.О., и др. Хламидийная инфекция у новорожденных //Вестник КазНМУ. 2014. № 1. С. 113-116.)
- Kisina VI, Andreeva IV, Stetsyuk OU. Treatment of chlamydia infection in gynecology and obstetrics: a review of modern foreign and Russian recommendations. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 4-1: 91-98. Russian (Кисина В.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Лечение хламидийной инфекции в гинекологии и акушерстве: обзор современных зарубежных и российских рекомендаций //Акушерство и гинекология. 2012. № 4-1. С. 91-98.)
- Tirskaya Yul, Belkova TN. Calculation of the clinical and economic efficiency of the modified algorithm of examination of pregnant women for intrauterine infections. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; 9: 9. Russian (Тирская Ю.И., Белкова Т.Н. Расчет клинико-экономической эффективности модифицированного алгоритма обследования беременных на внутриутробные инфекции //Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 9. С. 9.)
- Novikova ON, Ushakova GA. Modern approaches to the diagnosis of intrauterine infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 4: 36-43. Russian (Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 4. С. 36-43.)
- Jarec Jul. Specific proteins: a practical guide for doctors: in 2 parts. Part II. Clinical and diagnostic significance of the determination of specific proteins. Gomel', 2015. 47 p. Russian (Ярец Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков. Гомель, 2015. 47 с.)
- Zorin NA, Arkhipova SV, Zorina VN. Macroglobulin proteins in sepsis. *Clinical Medicine*. 2006; 1: 17-21. Russian (Зорин Н.А., Архипова С.В., Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов при сепсисе //Клиническая медицина. 2006. № 1. С. 17-21.)
- Zorina VN, Zorin NA. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion (literature review). *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2013; 3: 111-117. Russian (Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //ЖМЭИ. 2013. № 3. С. 111-117.)
- deSerres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014; 276(4): 311-315. doi: 10.1111/joim.12239
- Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of α 1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(37): 15007-15012. doi: 10.1073/pnas.1309648110.
- Renge LV, Bazhenova LG, Zorina VN, Zorina RM, Chirikova TS. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(6): 17-23. Russian (Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Чирикова Т.С. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей перинатально значимых инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 6. С. 17-23.)
- Iksanova AM, Arzumanyan VG, Konanykhina SY, Samoylikov PV. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *MIR Journal*. 2022; 9(1): 37-55. Russian (Иксанова А.М., Арзуманян В.Г., Конаныхина С.Ю., Самойликов П.В. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека //Microbiology Independent Research Journal. 2022. № 9(1). С. 37-55.) doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55
- Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011; 16(8): 6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992
- Legrand D, Elass E, Carpentier M, Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62(22): 2549-2559. doi: 10.1007/s00018-005-5370-2
- Grigor'eva EJu, Renge LV, Zorina VN, Vlasenko AE. Dynamics of serum levels of acute phase proteins as a factor of prenatal prognosis of intrauterine infection of newborns during prolongation of pregnancy at 24-33 weeks with premature rupture of fetal membranes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 3: 5-10. Russian (Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е. Динамика сывороточных уровней острофазовых белков как фактора пренатального прогноза внутриутробной инфекции новорожденных при пролонгировании беременности на сроке 24-33 недели с преждевременным разрывом плодных оболочек //Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. № 3. С. 5-10.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ГРЕБНЕВА Вероника Сергеевна,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Тел: 8 (3843) 45-48-73 E-mail: veronika071988@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4546-0046

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ГРЕБНЕВА Вероника Сергеевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: veronika071988@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4546-0046

РЕНГЕ Людмила Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721

ЗОРИНА Вероника Николаевна, доктор биол. наук, ученый секретарь, ведущий науч. сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии, ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА, г. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru ORCID: 0000-0001-9183-7663

ГРИГОРЬЕВА Екатерина Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: prutovykh@icloud.com ORCID: 0000-0002-8623-729X

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru ORCID: 0000-0001-6454-4216

GREBNEVA Veronika Sergeevna, assistant, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: veronika071988@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4546-0046

RENGE Lyudmila Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, head of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721

ZORINA Veronika Nikolaevna, doctor of biological sciences, scientific secretary, leading researcher of the laboratory of applied toxicology and pharmacology of the department of toxicology, Golikov Research Clinical Center of Toxicology named after acad. S.N. Golikov, St. Petersburg, Russia.

E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru ORCID: 0000-0001-9183-7663

GRIGORYEVA Ekaterina Yuryevna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: prutovykh@icloud.com ORCID: 0000-0002-8623-729X

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, lecturer at the department of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru ORCID: 0000-0001-6454-4216

Статья поступила в редакцию 25.07.2022 г.

Сарычева Е.Г., Любова Н.С.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

СИНДРОМ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ

Цель исследования – провести клинко-морфологическое исследование пациентов с синдромом запоров, находящихся на гастроэнтерологической койке педиатрического стационара, с целью выявления как функциональных, так и органических поражений органов пищеварения.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 724 ребенка в возрасте от 0 до 16 лет по единому алгоритму. Из них, основную исследуемую группу составили 412 пациентов с синдромом запоров, контрольная группа – 312 детей (без запоров).

Выводы. В результате проведенных исследований удалось выяснить, что у детей с синдромом запоров развивается субатрофия при гистологических исследованиях. Синдром запоров у детей – весьма актуальная проблема, требует дальнейших исследований, осмысления, получения новых данных, особенно эндоскопических и морфологических, для совершенствования терапевтических программ, требующая индивидуального подхода.

Ключевые слова: запор; каломазание; дефекация; субатрофия слизистой толстой кишки; дети

Sarycheva E.G., Lyubova N.S.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,

Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

CONSTIPATION SYNDROME IN CHILDREN

The purpose of the study is to conduct a clinical and morphological study of patients with constipation syndrome, who are on a gastroenterological bed in a pediatric hospital, in order to identify both functional and organic lesions of the digestive system.

Materials and research methods. A total of 724 children aged 0 to 16 years old were examined according to a single algorithm. Of these, the main study group consisted of 412 patients with constipation syndrome, the control group – 312 children (without constipation).

Conclusions. As a result of the conducted studies, it was possible to find out that subatrophy develops in children with constipation syndrome in histological studies. Constipation syndrome in children is a very urgent problem that requires further research, understanding, obtaining new data, especially endoscopic and morphological data for improving therapeutic programs, requiring an individual approach.

Key words: constipation; stone smearing; defecation; subatrophy of the colon mucosa; children

Актуальность проблемы запоров обусловлена ростом визитов к педиатру детей с жалобами на запор. По информации университета системы здравоохранения Мичигана (University of Michigan Health System, UMHS), запорами страдают от 16 до 37 % детей школьного возраста, а по сведениям Британского института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) – от 5 до 30 % [1, 2].

В России достаточно мало эпидемиологических исследований по распространенности запоров у детей. В результате анкетирования, проведенного в детских поликлиниках Центрального, Северо-Западного, Южного, Сибирского и Уральского федеральных округов РФ, среди 2195 детей в возрасте от 0 до 17 лет частота синдрома запоров составила 53 % [3]. В литературе много разноречивых сведений, приводятся очень громоздкие класси-

фикации, которые трудно использовать в практике педиатра. При этом отсутствуют данные о гастроэнтерологическом обследовании этих пациентов, нет сведений о морфологических исследованиях, описания гистологической картины слизистой оболочки толстой кишки.

Запор (constipation) – дисфункция толстой кишки, сопровождающаяся увеличением промежутков времени между актами дефекации по сравнению с физиологической нормой.

Увеличение распространенности хронических запоров обусловлено урбанизацией и гиподинамией, снижением качества жизни, изменением стереотипа питания: недостатком растительных волокон, обилием мучной пищи.

В настоящее время наиболее признанными критериями считают Римские критерии IV пересмотра (2016). Согласно этим критериям, для детей младше

Информация для цитирования:

EDN UYBAQF

Сарычева Е.Г., Любова Н.С. Синдром запоров у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 43-49.



4 лет диагноз «функциональный запор» устанавливается при наличии в течение 1 месяца не менее 2 следующих критериев:

- 2 и менее дефекаций в неделю;
- наличие в анамнезе эпизодов сдерживания дефекации;
- болезненные дефекации плотными каловыми массами;
- каловые массы большого диаметра;
- большое количество каловых масс в прямой кишке.

Для детей старше 4 лет и подростков также используются 2 или более критериев, которые возникают как минимум 1 раз в неделю, продолжительностью не менее 1 месяца:

- 2 или менее дефекации в неделю в туалете;
- минимум 1 эпизод недержания кала в неделю;
- сдерживание дефекации;
- болезненный или твердый кал в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке;
- каловые массы большого диаметра [4].

К дополнительным критериям запоров относят каломазание, энкопрез и, так называемый, «запорный понос». Признаком запора у ребенка первого года жизни является отсутствие опорожнения более суток, а у более старших детей — более двух суток (или ежедневно, но с затруднением).

Употребление достаточного количества жидкости является важным условием нормальной работы толстой кишки. Каловые массы формируются в толстой кишке из непереваренных и неусвоенных организмом остатков пищевого химуса путем его частично обезвоживания и различных перистальтических движений. В норме каловые массы на 72-78 % состоят из жидкости. Если ее содержание уменьшается до 60 %, скорость пассажа кала по толстой кишке снижается в 2 раза, если же количество воды в каловых массах менее 20 %, продвижение кала становится невозможным [5].

Цель исследования — провести клиничко-морфологическое исследование пациентов с синдромом запоров, находящихся на гастроэнтерологической койке педиатрического стационара, с целью выявления как функциональных, так и органических поражений органов пищеварения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами были проведены клинические, лабораторные, эндоскопические, рентгенологические и морфологические исследования. У всех пациентов было получено информированное согласие.

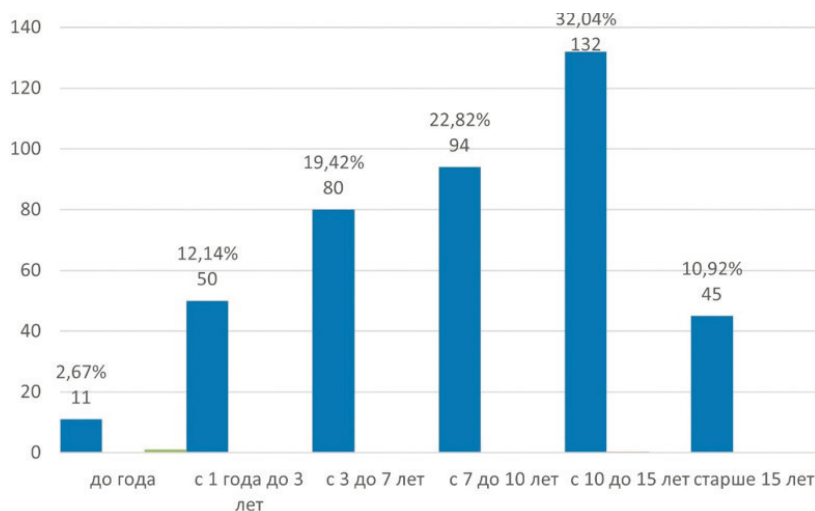
Всего было обследовано 724 ребенка в возрасте от 0 до 16 лет по единому алгоритму, разработанному автором [6] в течение 5 лет. Все медицинские документы (истории болезни, амбулаторные карты) проанализированы с помощью ключа, состоящего из 202 вопросов. Данные обследований фиксировались по показателям следующих типов: общие сведения — пол, возраст пациентов, место проживания, социальный статус, маркировка медицинского документа; анамнестические данные — стаж заболевания, особенности режима и диеты, сведения о заболеваниях родителей и ближайших родственников.

Клинические симптомы включали в себя наличие болей в животе и их локализацию (эпигастрий, околопупочная область, подложечная область, левое и правое подреберье и т.д.), степень выраженности и характер боли; учитывались боль и дискомфорт за грудиной; боль при дефекации; чувство распирания и тяжести в животе, головная боль, головокружение, слабость, недомогание, обложенность языка, тошнота, изжога, отрыжка, рвота, запах изо рта, наличие запоров, учащения стула, энкопреза, каломазания, мелены, крови в кале; исследовались болезненность при пальпации области эпигастрия, луковицы двенадцатиперстной кишки и по ходу толстой кишки; использовалась аускультативная симптоматика (в основном, различные рефлюксные шумы).

Основную исследуемую группу составили 412 пациентов с синдромом запоров. До года — 11 детей (2,67 %), с 1 года до 3 лет — 50 (12,14 %), с 3 до 7 лет — 80 детей (19,42 %), с 7 до 10 лет — 94 (22,82 %), с 10 до 15 лет — 132 пациента (32,04 %), старше 15 лет — 45 (10,92 %), что проиллюстрировано на рисунке 1.

По полу распределение следующее: девочек — 233 (56,55 %), мальчиков — 179 (43,45 %), показано на рисунке 2.

Рисунок 1
Распределение детей в основной группе по возрасту
Figure 1
Distribution of children in the main group by age



В группу сравнения (контрольная) были включены пациенты, находящиеся на гастроэнтерологической койке педиатрического стационара, с заболеваниями преимущественно толстой кишки, протекающими без синдрома запоров (312 детей).

У 91 ребенка основной группы и у 58 детей контрольной группы проводилось морфологическое исследование биоптатов толстой кишки. При изучении биоптатов мы руководствовались инструкцией по унификации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного и операционного материала. Гистологические и гистохимические исследования выполнялись на срезах фиксированного материала. Эндоскопические исследования проводились с использованием эзофагофиброгастродуоденоскопов и колоноскопов фирм «Olympus», «Pentax».

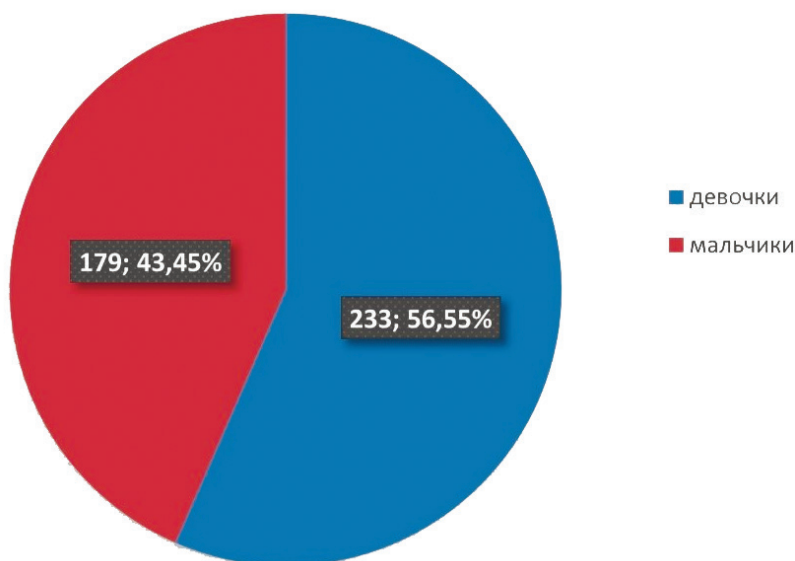
Статистические методы.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались программной системой STATISTICA 10, осуществлялась проверка статистических гипотез на основе непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критериев Фишера и др. Для изучения особенностей патологии желудочно-кишечного тракта у детей использовали сравнительно новый подход кластерного анализа – построение деревьев классификации. Это способ, позволяющий решать задачи «добычи данных», т.е. отыскивать новые сведения об исследуемой проблеме. Деревья классификации способствуют определению принадлежности наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной результирующей переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторских переменных, т.е. показателей, которые можно считать причинами исследуемого явления. В качестве потенциальных признаков классов использовались все имеющиеся показатели (боли, другие симптомы, рефлюксы, морфологические признаки). Критерием статистической значимости получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании наследственной отягощенности по наличию синдрома запоров в основной группе (412 детей) были выявлены следующие данные: по материнской линии – 45 матерей (10,92 %) страдали запорами, по линии отца – 20 (4,85 %), у бабушек по линии матери – 19 (4,61 %). Таким образом, существует наследственная отягощенность, преимущественно по линии матери.

Рисунок 2
Распределение детей в основной группе по полу
Figure 2
Distribution of children in the main group by sex



По стажу синдрома запоров дети распределились следующим образом: более года – 233 (56,55 %), от месяца до 12 мес. – 38 детей (9,22 %). Встречались дети со стажем синдрома запоров до 10 лет в возрастной группе 10 лет и старше.

Всем пациентам было проведено клиническое исследование, ЭФГДС, колоноскопия, ирригография, УЗИ и т.д. По результатам рентгенологического исследования была документирована следующая патология: органическая (долихосигма, колоноптоз, мегаколон, полипы, болезнь Гиршпрунга) – у 249 детей (60,44 %), ЦИР – у 139 (33,74 %) функциональные – дискинезии толстой кишки по гипотоническому типу у 56 (13,59 %), дискинезии толстой кишки по гипертоническому типу у 39 (9,47 %). Не была подтверждена патология у 29 детей (7,04 %). Следует подчеркнуть, что в данной группе детей встречалась и сочетанная патология, поражения верхних отделов пищеварительного тракта сочетались с болезнями кишки.

Разнообразная клиническая симптоматика, кроме наличия синдрома запоров, представлена на рисунке 3, в том числе сочетанная.

На рисунке 4 представлены данные эндоскопических исследований верхних отделов пищеварительного тракта у 257 пациентов из основной группы.

По данным колоноскопии (была проведена у 322 детей), поверхностный колит документирован у 178 пациентов (55,28 %), субатрофический колит подтвержден у 142 детей (44,10 %), без патологии – 2 ребенка (0,62 %).

Клинические диагнозы, в том числе и сочетанная патология, в основной группе пациентов представлены на рисунке 5.

Рисунок 3

Клиническая картина жалоб пациентов с синдромом запора

Figure 3

Clinical picture of complaints of patients with constipation syndrome

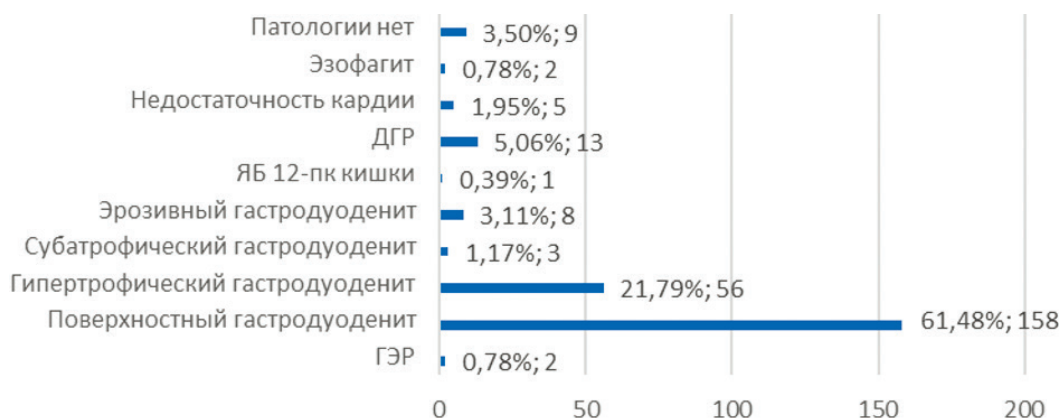


Рисунок 4

Данные эндоскопических исследований верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов с запорами

Figure 4

Evidence from endoscopic studies of the upper gastrointestinal tract in patients with constipation



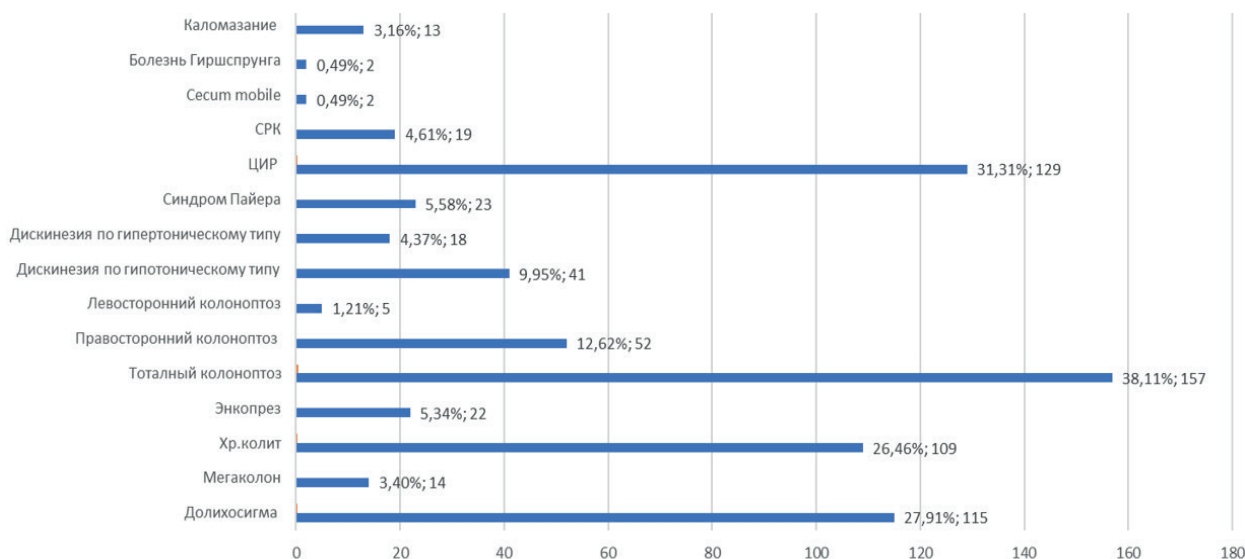
Таким образом, в основной группе не было патологии у 11 детей (2,67 %), по данным эндоскопических исследований верхних отделов пищеварительного тракта (9 пациентов) и толстой кишки (2 ребенка); функциональные нарушения – синдром Пайера у 23 (5,58 %), дискинезия по гипертоническому типу – у 18 (4,37 %), дискинезия по гипотоническому типу у 41 ребенка (9,95 %). Исходя из этого, всего функциональные нарушения встречались у 93 больных (22,57 %). Из клинических проявлений в основной группе чаще встречались боли в животе – 191 пациент (46,36 %), гастродуоденит поверхностный – 158 детей (61,48 %).

Биопсия толстой кишки выполнена у 91 ребенка (22,09 %). В отличие от контрольной группы, в гистологических препаратах, и при аномалиях, и при функциональных нарушениях, преобладала субатрофия (у 60 детей – 65,93 %).

При использовании кластерного анализа – построение деревьев классификации, для синдрома запоров, независимо от клинического диагноза, выявлены 4 статистически значимых признака: долихосигма, субатрофия, ЦИР, клинический симптом «выраженные боли в животе».

В контрольной группе биопсия толстой кишки была выполнена у 58 детей (18,59 %), документиро-

Рисунок 5
Клинические диагнозы у пациентов с синдромом запоров
Figure 5
Clinical diagnoses in patients with constipation syndrome



вано совпадение гистологического диагноза с эндоскопическим у 45 (77,59 %). Хотя в группе поверхностных колитов гистологически встречалась субатрофия, поэтому в дальнейшем мы ориентировались по данным биоптатных исследований. Из 58 гистологических исследований субатрофия встречалась у 3 детей (5,17 %).

Клинически отмечались боли в животе у 214 (68,59 %) пациентов этой группы, чаще острые, приступообразные – у 131 ребенка (41,99 %), а давящие, тянущие, тупые только у 41 больного (13,14 %), связанные с приемом пищи у 38 детей (12,18 %). Локализация болевых синдромов в эпигастрии у 110 пациентов (35,26 %), в околопупочной области, справа и слева – значительно реже. При пальпации живота чаще регистрировалась болезненность эпигастрия у 211 детей (67,63 %), у 30 пациентов (9,62 %) – луковицы двенадцатиперстной кишки, по ходу толстой кишки у 15 больных (4,81 %) справа у 49 детей (15,71 %), слева – у 60 пациентов (19,23 %). Наблюдались учащение стула, диспептические расстройства у 203 детей (65,06 %) и астенический синдром у 150 больных (48,08 %). У пациентов контрольной группы чаще всего, также как в основной, встречались боли в животе – 214 детей (68,59 %).

У всех детей контрольной группы отмечалась сопутствующая патология верхних отделов пищеварительного тракта, среди них: эзофагиты были выявлены у 81 ребенка (25,96 %), преимущественно поверхностный вариант у 262 пациентов (83,97 %), хотя частота выявления смешанного эзофагита была существенно выше при субатрофическом – 69 детей (22,12 %) и смешанном – 110 больных (35,26 %) против 9 (2,88 %) при поверхностном, а при эрозивном дистальном колите все сопутствующие эзофаги-

ты были поверхностными. Гастродуодениты диагностировались у 238 детей (76,28 %), у них также преобладали поверхностные изменения – 191 (61,22 %), но связь между эндоскопическими вариантами поражения отчетливо определялась и здесь: частота выявления (суммарно) субатрофического и смешанного гастродуоденитов при субатрофическом дистальном колите составила 150 пациентов (48,08 %), при смешанном – 129 детей (41,35 %), при поверхностном – только 38 пациентов (12,18 %), при эрозивном – 45 больных (14,42 %). В контрольной группе детей из сопутствующих заболеваний чаще всего встречались гастродуодениты – у 238 пациентов (76,28 %). Пациентов с функциональными нарушениями толстой кишки не зарегистрировано.

При проведении серии эндоскопических исследований толстой кишки в основной группе преобладали субатрофические изменения – 350 пациентов (84,95 %), в контрольной группе субатрофические изменения в толстой кишке были выявлены только у 6 детей (1,92 %).

При использовании кластерного анализа – построение деревьев классификации, для колитов контрольной группы, независимо от формы и степени выраженности, выявлены 4 статистически значимых признака: цекоилеальный рефлюкс и слабость сфинктеров прямой кишки, дуоденогастральный рефлюкс, а также клинический симптом «выраженные боли в околопупочной области», а в основной группе, как указано выше, долихосигма, субатрофия, ЦИР, выраженные боли в животе. Таким образом, только в основной группе присутствует субатрофия на конечных ответвлениях деревьев классификации. Такая разница статистически достоверна ($P < 0,001$) в соответствии с критериями Фишера и χ^2 с поправкой Йетса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты исследуемых групп наблюдались в условиях стационара, педиатрического отделения. Поражение верхних отделов пищеварительного тракта, как в основной, так и в контрольной группах, были идентичны, встречались эзофагиты, гастродуодениты, но в контрольной группе чаще (эзофагиты – 0,78 % в основной, 25,96 % в контрольной, гастродуодениты – 61,48 % и 76,28 % соответственно, $P < 0,005$).

В основной группе, в отличие от контрольной, встречались непосредственные осложнения синдрома запоров (каломазание, выпадение прямой кишки, кровь в кале, боль при дефекации и т.д.).

В основной группе только у 93 детей (22,57 %) действительно можно говорить о функциональном запоре (после соответствующего углубленного эндоскопического и рентгенологического исследований). Это дети, у которых не было выявлено патологии (11 детей; 2,67 %), документированы функциональные нарушения – синдром Пайера (23 ребенка или 5,58 %), дискинезия по гипертоническому типу (18 или 4,37 %), дискинезия по гипотоническому типу (41 или 9,95 %), что отличается от данных других авторов, где функциональность запоров принимается априори, особенно у детей младшего возраста.

Из клинических проявлений в основной группе чаще всего встречались боли в животе у 191 пациента (46,36 %), гастродуоденит поверхностный у 158 детей (61,48 %).

При проведении серии эндоскопических исследований толстой кишки в основной группе преобладали субатрофические изменения – 350 пациентов (84,95 %), в свою очередь, в контрольной группе субатрофические изменения в толстой кишке были выявлены только у 6 детей (1,92 %).

С другой стороны, только в контрольной группе встречались эрозивные, поверхностные колиты, документированы в том числе болезнь Крона, НЯК. Проанализировав данные морфологических исследований в основной и контрольной группах, следует сделать вывод о преобладании субатрофических процессов и при синдроме запоров в основной группе (среди 91 гистологического, у 60 пациентов или 65,93 %). В свою очередь, в контрольной группе из 58 гистологических исследований субатрофия встречалась только у 3 пациентов (5,17 %). Такая разница частоты статистически значима ($P < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 724 детей в возрасте от 0 до 16 лет, находившихся на обследовании в педиатрическом отделении на гастроэнтерологической койке, были проведены клинические, лабораторные, эндоскопические, морфологические исследования на протяжении 5 лет. Среди них наблюдались 412 детей с синдромом запоров (основная группа) и 312 пациентов без запоров (контрольная группа). В результате проведенных исследований удалось выяснить, что при гистологических исследованиях у детей с синдромом запоров выявляется субатрофия (65,93 %). Синдром запоров у детей – весьма актуальная проблема, требует дальнейших исследований, осмысления, получения новых данных, особенно эндоскопических и морфологических, для совершенствования терапевтических программ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zuyeva OS, Zuyev NN, Ryabova TM. Functional constipation in children of early age. *Okhrana materinstva i detstva*. 2019; 2(34): 53-57. Russian (Зуева О.С., Зуев Н.Н., Рябова Т.М. Функциональные запоры у детей раннего возраста //Охрана материнства и детства. 2019. № 2(34). С. 53-57.)
2. Constipation in children and young people. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE clinical guideline. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London, 2010.
3. Gasilina T, Belmer S. Functional constipation in children: problems of definition, diagnosis and treatment. *The Doctor*. 2009; 8: 10-14. Russian (Гасилина Т., Бельмер С. Функциональный запор у детей: проблемы определения, диагностики и лечения //Врач. 2009. № 8. С. 10-14.)
4. Pakhomovskaya NL, Tatianina OF, Lazareva TYu. Functional constipation in children. *Medical Council*. 2022; 16(1): 106-113. Russian (Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю. Функциональные запоры у детей //Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 1. С. 106-113.)
5. Tsvetkova LN, Goryacheva OA. Chronic constipation in children: the current state of the problem. *Journal Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2022; 101(3): 212-217. Russian (Цветкова Л.Н., Горячева О.А. Хронические запоры у детей: современное состояние проблемы //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101, № 3. С. 212-217.)
6. Sarycheva EG. Clinical gastroenterology of childhood. Monograph. Novokuznetsk, 2016. 116 p. Russian (Сарычева Е.Г. Клиническая гастроэнтерология детского возраста. Монография. Новокузнецк, 2016. 116 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

САРЫЧЕВА Елена Германовна,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: prof.sarycheva@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

САРЫЧЕВА Елена Германовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456

SARYCHEVA Elena Germanovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456

ЛЮБОВА Наталья Сергеевна, врач, отделение функциональной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

LYUBOVA Natalya Sergeevna, physician, department of functional diagnostics, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

Статья поступила в редакцию 11.07.2022 г.

Яковлев Я.Я., Рудковская Л.В., Лавринова О.В., Матвеева Н.В., Андриянова О.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

ТЯЖЕЛЫЙ ГИПЕРЕОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Уровень эозинофилов более 15-20 % или 1500 клеток определяются как гиперэозинофилия, гиперэозинофильный синдром или «большая эозинофилия». Органы и системы поражаются в этой ситуации за счет высвобождения биологически активных веществ. Детская гиперэозинофилия встречается с частотой 54,4 на 100000 человек в год. У детей недостаточно изученными остаются клиническая картина, окончательный диагноз, реакция на лечение и прогноз этой патологии. Важно определить основные заболевания, на которые можно направить лечение, а не лечить саму эозинофилию.

Цель исследования – на клинических примерах показать необходимость детального обследования детей с клинической картиной атопического дерматита и наличия в общем анализе крови «большой эозинофилии» для исключения тяжелых заболеваний.

Материалы. В исследовании приведены клинические случаи трех пациентов, наблюдавшихся в клинике Кузбасской детской клинической больницы г. Новокузнецка.

Результаты. Младенцы с атопическим дерматитом и гиперэозинофилией требуют дополнительного обследования для исключения нарушения иммунного статуса. Наличие у таких пациентов рецидивирующих бактериальных инфекций может являться маркером первичного иммунодефицита. У части пациентов нарушение иммунного статуса носит транзиторный характер, что утяжеляет течение атопического дерматита за счет инфицирования кожи, но позволяет на антимикробной, противогрибковой и замещающей терапии достичь ремиссии. Нельзя исключить негативного влияния COVID-19 у женщины в период беременности на формирование иммунной системы у будущего ребенка.

Ключевые слова: гиперэозинофилия; гиперэозинофильный синдром; атопический дерматит; иммунодефицит

Yakovlev Y.Y., Rudkovskaya L.V., Lavrinova O.V., Matveeva N.V., Andriyanova O.I.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME AND SKIN LESIONS IN CHILDREN IN THE PRACTICE OF THE PEDIATRICIAN

An eosinophil level of more than 15-20 % or 1500 cells is defined as hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome or "large eosinophilia". Organs and systems are affected in this situation due to the release of biologically active substances. Paediatric hypereosinophilia occurs at a rate of 54.4 per 100000 people per year. Clinical picture, final diagnosis, reaction to treatment and prognosis of this pathology remain insufficiently studied in children. It is important to identify the underlying diseases for which treatment can be directed, rather than treating eosinophilia itself.

The aim of the study – Using clinical examples, to show the need for a detailed examination of children with a clinical picture of atopic dermatitis and the presence of "large eosinophilia" in the general blood test to exclude serious diseases.

Materials. The study presents clinical cases of three patients observed in the clinic of the Kuzbass Children's Clinical Hospital in Novokuznetsk.

Results. Infants with atopic dermatitis and hypereosinophilia require further evaluation to rule out immune status disorders. The presence of recurrent bacterial infections in these patients may be a marker of primary immunodeficiency. In a part of patients, the immune status disorder has a transient character, which aggravates the course of atopic dermatitis at the expense of skin infection, but allows to achieve remission on antimicrobial, antifungal and substitute therapy. We can not exclude the negative effect of COVID-19 in a woman during pregnancy on the formation of the immune system of the unborn child.

Key words: hypereosinophilia; hypereosinophilic syndrome; atopic dermatitis; immunodeficiency

Впервые предложил термин «эозинофилия» и верификации клетки с гранулами крови эозином, опубликовал методику определения эозинофилов в 1879 году Paul Ehrlich. Он окрасил для которого был открыт за 5 лет до этого Heinrich Caro [1].

Информация для цитирования:

EDN UVFNNU

Яковлев Я.Я., Рудковская Л.В., Лавринова О.В., Матвеева Н.В., Андриянова О.В. Тяжелый гиперэозинофильный синдром с поражением кожи у детей в практике педиатра //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 50-58.



Абсолютное число эозинофилов в периферической крови в норме составляет 3-5 на 100 лейкоцитов. Этот показатель выше у детей младшего возраста [2, 3]. Время полужизни этих клеток – от 6 до 18 часов. В кровяном русле эозинофилы циркулируют только 10 часов, после чего мигрируют в ткани, где могут находиться до 10-14 дней [2, 4].

Эозинофилия – повышение уровня эозинофилов в периферической крови более 5-6 % или 50-250 клеток в 1 мкл крови. Критическим патологическим уровнем является значение более 450 эозинофилов в 1 мкл [2-5]. Общепринятой является разделение эозинофилии по тяжести на основании абсолютного уровня клеток в крови. Легкая эозинофилия считается при уровне 500-1500 эозинофилов в 1 мкл крови, умеренная – 1500-5000 клеток в 1 мкл крови и выраженная (тяжелая) – более 5000 клеток в 1 мкл крови [2-8]. Легкая или преходящая эозинофилия наблюдается относительно часто у детей, но она обычно клинически незначима [8].

Уровень эозинофилов более 15-20 % или 1500 клеток в двух последовательных анализах, сделанных с интервалом не менее 4 недель, определяются как гиперэозинофилия (ГЭ), гиперэозинофильный синдром или «большая эозинофилия» [2, 3, 5, 7-10]. Гиперэозинофильный синдром был впервые описан в 1968 году William R. Hardy и Robert E. Anderson [11]. В тот период авторы указывали, что «...причина гиперэозинофильных синдромов не известна; градации в клиническом выражении могут быть связаны с вариациями реактивности хозяина или различными этиологическими агентами» [12]. Поражение органов и систем при ГЭ за счет высвобождения биологически активных веществ является основным повреждающим фактором, что требует клинической оценки степени повреждения [7, 10].

Детская ГЭ встречается с частотой 54,4 на 100000 человек в год, причем дети до года и в возрасте от 6 до 11 лет составляют большинство пациентов [8]. Клинические проявления и этиология ГЭ у взрослых хорошо описаны. При этом недостаточно изученными остаются клиническая картина, окончательный диагноз, реакция на лечение и прогноз ГЭ у детей [8]. Оценка и лечение педиатрических пациентов с ГЭ являются сложной задачей, поскольку этиологию часто трудно определить [8]. Дифференциальный диагноз широк, а обследование в итоге может быть обширным и дорогостоящим. Поэтому важно определить основные заболевания, на которые можно направить лечение, а не лечить саму эозинофилию [8].

Причины эозинофилии разнообразны и могут быть обобщены акронимом «АПЛВ» (англ. APLV), означающим Аллергические расстройства, Паразитарные инфекции, Лейкемия/Лимфомы (и солидные опухоли) и Васкулит-Иммунодефицитные состояния [7]. Наиболее частыми причинами являются аллергические расстройства, ассоциирующиеся с легкой эозинофилией, и паразитарные инфекции [7].

Детская ГЭ может быть связана с разнообразной этиологией, которую можно разделить на первичную и вторичную на основании основных механизмов, вызывающих увеличение количества эозинофилов [13].

Первичная ГЭ возникает в результате основного стволового, миелоидного или эозинофильного новообразования, в котором эозинофилы являются одной из нескольких пролиферирующих клеточных линий. Они считаются злокачественными [3]. Первичные причины ГЭ составляют 8 % у детей и 11 % у взрослых [3]. Вторичные ГЭ возникают при наличии определенной основной причины, при которой эозинофилы считаются неклональными клетками [3].

Атопические заболевания являются распространенной причиной легкой или умеренной эозинофилии в педиатрической популяции, и меньшинство таких пациентов могут соответствовать критериям тяжелой ГЭ [13]. При этом существует ряд иммунодефицитных синдромов, проявляющихся клиникой атопического дерматита, повышенным уровнем IgE и ГЭ периферической крови [13]. Следовательно, у любого педиатрического пациента с ГЭ и атопией необходимо собрать тщательный инфекционный анамнез и обследовать его иммунный статус [13].

Определение основных причины и механизма, вызывающего эозинофилию у ребенка является важным первым шагом в лечении детской ГЭ. Эффективность терапии зависит от того, на что направлено воздействие – на сами эозинофилы или на основное заболевание, способствующее выработке эозинофилов [13]. Учитывая широкую дифференциацию детской ГЭ, необходим систематический диагностический подход [13].

С целью демонстрации возможных клинических проявлений ГЭ со стороны кожи и диагностического подхода приводим три клинических случая наблюдения детей с этой проблемой. Пациенты поступали в клинику Кузбасской детской клинической больницы (КДКБ) им. Ю.Е. Малаховского. При поступлении у законных представителей были получены информированные согласия на обследование и лечение детей.

Ребенок А.

Девочка А., от второй беременности, вторых срочных естественных родов, по Апгар 9/9 баллов. Беременность протекала на фоне токсикоза, АИТ. У матери отмечался положительный анализ крови ИФА на гепатит С. При этом неоднократные анализы ПЦР были отрицательные. При рождении длина 49 см, масса 2970 г. В роддоме вакцинирована БЦЖ и гепатит В. Наследственность не отягощена. Первый ребенок здоров. Наличие инфекции SARS-CoV-2 исключено у матери и ребенка, так как данный случай был до начала пандемии.

Впервые высыпания появились у ребенка на коже в возрасте 3-4 недель после попытки введения в рацион адаптированной смеси. В дальнейшем мать кормила ребенка только грудным молоком. В воз-

расте 1 месяца амбулаторно в общем анализе крови (ОАК) уровень лейкоцитов $11,6 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 21 % или 2436 клеток в 1 мкл. В возрасте 1,5 месяцев усиление высыпаний. В возрасте 2 месяцев ребенок получал антибиотикотерапию в ЛОР отделении по поводу двустороннего гнойного отита. В посевах отделяемого из ушей получен *Staphylococcus aureus*. В ЛОР отделении в ОАК лейкоциты $28,3 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 12 % или 3396 клеток в 1 мкл. При выписке в ОАК лейкоцитов $27,0 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 27 % или 7290 клеток в 1 мкл.

После окончания курса лечения ребенок был переведен в стационар КДКБ им. Ю.Е. Малаховского в связи с изменениями в ОАК. При поступлении в клинику субфебрилитет, ринорея, подкашливания, мелко-папулезная сыпь на коже щек, грудной клетке, из-за чего ребенок госпитализирован в инфекционное отделение. Длина 59 см (+0,12 z), масса 5600 г (+0,03 z), масса по длине -0,03 z, ИМТ 16,1 (-0,05 z), физическое развитие среднее, гармоничное.

В ОАК лейкоциты $31,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 23 % или 7343 клеток в 1 мкл. Уровень ПКТ менее 0,5 нг/дл (норма менее 0,5 нг/дл), СРБ 3,7 мг/л (норма менее 10 мг/л). За время наблюдения в инфекционном отделении состояние стабильное, девочка не лихорадила. Ребенок осматривался гематологом, инфекционистом. После исключения текущей острой инфекции ребенок на третьи сутки переведен в педиатрическое отделение с рабочим диагнозом ГЭ неуточненная. В круг дифференциальной диагностики включены атопический дерматит (изменения на коже, кожная реакция после введения в рацион молочной смеси), гистиоцитоз, ихтиоз и первичный иммунодефицит (наличие гнойного очага, ГЭ). При переводе в ОАК лейкоцитов $19,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 27 % или 5305 клеток в 1 мкл. Отмечались повышение уровня СОЭ до 38 мм/час и гипохромная анемия до 99 г/л. При осмотре кожа сухая по всей поверхности, шелушение. Складки сухие. Со стороны внутренних органов без особенностей. В лечении девочка получала на кожу средства ухода.

В динамике с 7-8 дня госпитализации, без какой-либо провокации, отмечалось значительное ухудшение – на коже лица появились и выросли гиперемия, мокнутие. На туловище и конечностях множество участков пиодермии. В местах уколов (заборы крови из пальца, инъекции) и на конечностях пустулезные элементы. У ребенка появились эпизоды повышения температуры до 38-38,5°C. Кашель усилился, появились хрипы в задних отделах грудной клетки. По рентгенограмме вентиляционные нарушения, лимфаденопатия правого корня. Состояние было расценено как респираторная инфекция – в терапии назначены азитромицин и цефтриаксон в стандартных дозировках.

К 12-14 суткам наблюдения состояние стабилизировалось, кожная симптоматика уменьшилась. При этом сохранялись периодические подъемы температуры выше 38,5°C, ребенок был негативен к

осмотру, беспокоился. В динамике нарастание интоксикации, лихорадки, прогресс инфекционного процесса на коже. В крови уровень СРБ вырос до 95 мг/л, ПКТ >10 нг/дл. В посевах крови получен рост «Грам+» кокков. Состояние было расценено, как септическое. Проведена смена АБТ на цефазолин и цефоперазона сульбактам. На 15 сутки госпитализации у ребенка клиническая картина нарушения гемодинамики, гипотония, нарастание ДН. По тяжести состояние девочка переведена в реанимационное отделение с диагнозом сепсис, где начата терапия по алгоритму. По данным МСКТ, на 16 день наблюдения признаки двусторонних инфильтративных изменений. Костномозговая пункция – данных за метастазы и опухолевый процесс нет, нарушение созревания клеток, дисгранулопоэз, увеличено содержание эозинофилов. Ростки кроветворения без изменений. По данным люмбальной пункции ликвор без патологических изменений.

Девочка находилась в реанимации в течение 5 дней. Проводилась АБТ цефазолин и цефоперазона сульбактам, заместительная, инфузионная терапия, зондовое питание. Переливалась эритроцитарная масса. Проведена биопсия участка кожи – в дерме множественные мелкие инфильтраты из лимфо-лейкоцитов с примесью единичных эозинофилов. Ребенок переведен в педиатрическое отделение на 20 день госпитализации после стабилизации состояния. При переводе состояние ребенка было тяжелым по заболеванию.

При обследовании исключены сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С. Прик-прик тест с белком коровьего молока отрицательный. До начала терапии в посевах крови рост *Staphylococcus epidermidis* и с кожи *Staphylococcus aureus*. В анализе мокроты на 19 день госпитализации обнаружены пневмоцисты. В связи с этим, в терапии добавлен ко-тримоксазол 13 мг/кг/сутки по триметоприму, который ребенок получал далее до выписки. Также начата терапия флуконазолом 5 мг/кг. С этого же времени отмена АБТ. В дальнейшем в контрольном анализе мокроты на терапии пневмоцисты не обнаружены.

В двух анализах крови определялись значительное снижение уровня В-лимфоцитов и IgG, значительное повышение IgE более 1000 Ед/л (табл. 1). Фагоцитарный индекс был на уровне 68 % (норм 61-100 %), ФЧ 30 – 4,88, ФЧ 90 – 4,0, ИЗФ 1,22 (норма более 1,0), повышение НСТ-теста спонтанного до 68 % (норма 10-14 %) и стимулированного до 72 % (норма 42-70 %).

С учетом полученных иммунологических анализов и клинической картины ребенку выставлен клинический диагноз: Врожденный иммунодефицит. Введен внутривенный иммуноглобулин (Привиджен) из расчета 1 г/кг за 2 дня. На данной терапии отмечались нормализация состояния, уменьшение клинических проявлений, снижение гуморальной активности и отрицательные маркеры бактериальной инфекции. Кожная симптоматика полностью регрессировала (кожа чистая), дыхательные нарушения полностью купированы.

Ребенок направлен на госпитализацию в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по согласованию с врачебной подкомиссией. В г. Москве был верифицирован диагноз первичного иммунодефицита (ПИДС): тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (Т-В-NK+). Ребенку проведена трансплантация костного мозга.

Ребенок Б.

Девочка Б., от 6 беременности, третьих срочных родов кесаревым сечением, по Апгар 8/9 баллов. При рождении длина 49 см, масса 3200 г. В роддоме вакцинирована БЦЖ. Вакцинация от гепатита В не проведена — отсутствие препарата. Наследственность отягощена по линии матери — atopические заболевания в семье. У первого ребенка выставлен диагноз бронхиальная астма. Мать перенесла в период беременности SARS-CoV-2.

Дебют заболевания в 3 недели, когда ребенок находился на грудном вскармливании. На коже щек, грудной клетки мелкоочечная сыпь, сухость. В лечении рекомендованы средства ухода, антигистаминные. В возрасте 4 недель, по записи в амбулаторной карте, врачом рекомендовано прекращение грудного вскармливания и переход на безлактозную смесь. В динамике улучшения кожной симптоматики нет. В возрасте 2 месяца амбулаторно в ОАК уровень лейкоцитов $14,3 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 23 % или 3289 клеток в 1 мкл.

Девочка поступила в возрасте 2 месяцев в отделение дерматологии, где выставлен диагноз atopического дерматита. В лечении получала антигистаминные препараты, местно проводилась обработка ксероформом и геоксизоновой мазью. Использовались средства ухода. Ребенок переведен на высокогидролизную смесь. При выписке рекомендовано длительное использование на кожу топических глюкокортикостероидов (ТГКС). В этот период в ОАК уровень лейкоцитов $19 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 28 % или 5320 клеток в 1 мкл.

Следующее поступление девочки в возрасте 3 месяца в стационар КДКБ по экстренным показаниям в тяжелом состоянии за счет кожного зуда и болезненности кожи при касании. В течение месяца нахождения дома ребенок в питании получал только высокогидролизную смесь. На кожу ежедневно наносились ТГКС. При поступлении кожные покровы бледно розовые с участками гиперемии, отека, тотальным поражением в виде сухости, папул, эскориаций, очагов лихенификации. Максимально выраженная симптоматика в области предплечий, стоп, голеней, локтей, коленных суставов. На волосистой части головы крупнопластинчатое шелушение, корочки желтого цвета. Кроме этого, трещины, мокнутие на сгибательной поверхности предплечий, латеральной части голеней, медиальной части коленных суставов, кистях. Выраженный зуд кожи. При касании — болезненность. Лицо atopика: гиперемия, шелушение, продольная суборбитальная складка, аллергические высыпания полиморфные, проявления инфицирования. Со стороны внутрен-

них органов без патологии. В течение всего нахождения дома у ребенка отмечался разжиженный стул.

На момент поступления длина 61 см (+0,24 z), масса 6600 г (+0,73 z), масса по длине +0,80 z, ИМТ 17,7 (+0,81 z), физическое развитие среднее, гармоничное. При обследовании в крови выявлялось снижение уровня гама-глобулина до 3,9 г/л (табл. 1). Уровень ПКТ и СРБ в пределах нормальных значений в нескольких анализах. В ОАК крови уровень лейкоцитов был от $14,3 \times 10^9/\text{л}$ до $28,9 \times 10^9/\text{л}$ при эозинофилии 17-36 % или от 2660 до 10400 клеток в 1 мкл. В посевах с кожи рост *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (высокая чувствительность к ко-тримоксазолу), *Klebsiella pneumoniae*. Остальные клинические обследования не выявили патологических отклонений.

В иммунологическом анализе крови повышение всех показателей при сниженном IgG и увеличенном IgE более 1000 Ед/л (табл. 1). Фагоцитарный индекс был на уровне 100 % (норм 61-100 %), ФЧ 30 — 15,36, ФЧ 90 — 19,44, ИЗФ 0,79 (норма более 1,0), НСТ-теста спонтанный 68 % (норма 10-14 %) и стимулированного до 72 % (норма 42-70 %). Уровень IgE специфический был высоким к арахису, белку яйца, коровьему. Сделан анализ TREC и KREC — дефекты T- и B-клеточного звеньев иммунной системы исключены.

В связи с длительным применением ТГКС и проявлением их побочных эффектов данная группа препаратов в терапии у ребенка не использовалась. По тяжести состояния ребенку сразу при поступлении назначено системное лечение преднизолоном 1 мг/кг для снятия остроты процесса. В питании девочка получала аминокислотную смесь. На кожу использовались метиленовый синий на участки мокнутия и средства ухода.

В течение недели на терапии преднизолоном и аминокислотной смесью со стороны кожи не отмечена положительная динамика. Сохранялась полиморфная сыпь с участками мокнутия и гиперемии. Выраженный зуд. По результатам посева с кожи и доминирующей клиники инфекционного процесса кожи назначены ко-тримоксазол 10 мг/кг по триметоприму и флуконазол 5 мг/кг. В течение 1-2 недель ребенок был переведен в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для исключения ПИДС.

По результатам обследования ПИДС не подтвердился и был выставлен диагноз: Atopический дерматит. Однако, несмотря на диагноз, ребенку была продолжена антимикробная и противогрибковая терапия и введен внутривенный иммуноглобулин (Привиджен) из расчета 1 г/кг, после чего кожная симптоматика полностью регрессировала (кожа была чистой). В дальнейшем ребенок наблюдался по месту жительства. Катамнестически кожная симптоматика меньшей интенсивности рецидивировала примерно через 1-1,5 месяца.

Ребенок В.

Девочка В., от первой беременности, первых срочных родов кесаревым сечением, по Апгар

9/9 баллов. При рождении длина 52 см, масса 4600 г. В роддоме вакцинирована БЦЖ, гепатита В. Наследственность неотягощена. Мать перенесла в период беременности SARS-CoV-2.

Дебют заболевания в 3 недели. В клинике кожная симптоматика. Осмотрена гастроэнтерологом, который выставил диагноз: Непереносимость белка коровьего молока, по поводу чего введена высокогидролизная смесь. С 2,5 месяцев ребенок переведен с высокогидролизной смеси на аминокислотную, поскольку кожная симптоматика ухудшалась. С 3 месяцев – полностью вскармливание искусственное.

Участковым педиатром назначена терапия ТГКС, эмолентами. В течение четырех недель на питании аминокислотной смесью и местной терапии кожный синдром сохранялся. В посевах с кожи рост *Staphylococcus aureus* с высокой чувствительностью к ко-тримоксазолу. Клинически полиморфная сыпь по всему телу с преобладанием гиперемии, экссудации, мокнутия, выраженный зуд. Ситуация расценена как инфекция кожи с элементами аллергической реакции. Начата терапия ко-тримоксазолом 10 мг/сут по триметоприму в течение 3 недель, далее по 7 мг/кг/сут неделю. Дополнительно в терапии оставлены аминокислотная смесь, средства ухода и ТГКС. На лечении отмечалось значительное улучшение – гиперемия и мокнутие регрессировали, высыпания на коже локализовались на конечностях, щеках и туловище. Морфологически – шелушение, папулы, сухость. Зуд в динамике стал меньше.

В 2 месяца в ОАК уровень лейкоцитов $17,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 5 % или 860 клеток в 1 мкл. В возрасте 3,5 месяцев в ОАК уровень лейкоцитов $20,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 32,1 % или 6580 клеток в 1 мкл.

Для обследования девочка поступила в КДКБ. Состояние тяжелое за счет кожной симптоматики и зуда. Кожные покровы с участками гиперемии, отека, тотальным поражением в виде сухости, папул с экскориациями на конечностях и туловище. На голове желтоватые корочки. Зуд кожи умеренный.

При поступлении длина 69 см (+ 2,6 z), масса 7300 г (+ 0,7 z), масса по длине -0,96 z, ИМТ

15,3 (-0,99 z). Физическое развитие значительно выше среднего, дисгармоничное за счет большой длины.

За время нахождения в стационаре кожная симптоматика без ухудшения. Продолжена терапия ко-тримоксазолом 10 мг/кг/сутки по триметоприму. Выписка направлена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с рабочим диагнозом Транзиторный иммунодефицит?

При обследовании в отделении в ОАК уровень лейкоцитов составил от $14,4 \times 10^9/\text{л}$ до $27,6 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия от 10 % до 32 %, в абсолютных значениях от 1441 до 8480 эозинофилов в 1 мкл. В биохимии крови уровни ПКТ и СРБ в пределах нормы. Уровень гамма-фракции белка снижен до 1,34 г/л. Остальные данные обследования не выявили патологических отклонений.

В двух иммунологических анализах крови повышение всех показателей при сниженных IgG, IgG, IgM и небольшом увеличенном IgE до 102 Ед/л (табл. 1). Фагоцитарный индекс был на уровне 96-100 % (норма 61-100 %), ФЧ 30 – 11,4–14,36, ФЧ 90 – 8,1–9,46, ИЗФ 1,41–1,57 (норма более 1,0), НСТ-теста спонтанный 68-76 % (норма 10-14 %) и стимулированного до 72-92 % (норма 42-70 %). Уровень IgE специфический к белку коровьего молока отрицательный. Сделан анализ TREC и KREC – дефекты T- и B-клеточного звеньев иммунной системы исключены.

Ребенок консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Терапия оставлена в прежнем объеме. После выписки в терапии продолжена аминокислотная смесь, ко-тримоксазол 5 мг/кг по триметоприму по схеме 3 раза в неделю длительно. На кожную симптоматику ТГКС, эмоленты, топические ингибиторы кальциневрина, метиленовый синий на участки мокнутия. Рабочим оставлен диагноз атопического дерматита, но необходимо наблюдение в динамике.

На лечении отмечалось значительное улучшение. Через 4 недели ребенок переведен на высокогидролизную смесь. Еще через 3 недели в питании частично гидролизованная смесь. Начато введение прикорма. Кожная симптоматика значительно регрессиро-

Таблица 1
Показатели иммунологического обследования пациентов
Table 1
Indicators of immunological examination of patients

Показатель	Норма, абс.	Девочка А.		Девочка Б.		Девочка В.	
		05.10.17	06.10.17	16.03.22	05.05.22	01.06.22	
T-limphocytes (CD3+)	700-2100	1193	1021	4942	9138	7692	
T-helpers (CD3+ CD4+)	300-1400	879	662	4155	7416	6753	
T-cytotoxic (CD3+ CD8+)	200-900	282	349	896	1431	1214	
NK-cells (CD3- CD16+56+)	90-600	654	2271	177	1364	1019	
B-lymphocytes (CD3-CD19+)	100-500	10	25	4004	3642	3117	
IgA, г/л	0,7-4,0	0,8	0,6	0,3	0,4	0,3	
IgM, г/л	0,4-2,3	13,6	8,6	0,7	0,33	0,31	
IgG, г/л	7,0-16,0	3,3	2,2	1,5	0,9	0,8	
IgE общий, г/л	0-15	1261	1000	1534	81	102	

вала — высыпания имеют классическую для данного возраста локализацию при атопическом дерматите. В настоящее время сыпь участками в области лица, на разгибательных поверхностях конечностей. Морфологически — папулы, сухость, шелушение. Терапия продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные нами клинические наблюдения (табл. 2) показывают сложность дифференциальной диагностики ГЭ с поражением кожи.

Наблюдаемые нами пациенты — девочки. Родились доношенными. На момент обследования все имели удовлетворительное физическое и психомоторное развитие. В анализах крови отмечалась доказанная тяжелая ГЭ, которая была выявлена в первые месяцы жизни. При этом по амбулаторным картам «необычные» показатели в ОАК не насторожили врачей, наблюдающих пациентов.

Начало клинических проявлений у девочек было примерно в три недели и совпало с введением в рацион адаптированной смеси, что послужило поводом выставить диагноз аллергии к белку коровьего молока. Но в дальнейшем IgE опосредованная аллергия к белку коровьего молока была доказана только у девочки Б., имеющей отягощенную наследственность и получавшая при поступлении в течение месяца высокогидролизную смесь. Девочка В. на момент поступления в течение одного месяца находилась на аминокислотной смеси, на которой никакого улучшения со стороны кожи не было. Это является признаком отсутствия аллергии к белку коровьего молока, поскольку аминокислотная смесь в этой ситуации фактически являлась диагностическим методом.

Кожная симптоматика на момент обследования у всех пациентов была практически идентична —

тотальное поражение кожных покровов, полиморфизм высыпаний (папулы, шелушение, сухость, корочки, трещины), наличие инфицированных участков кожи и SCORAD > 60 баллов (рис. 1, 2 и 3). Зуд отмечался от умеренного до выраженного. До поступления в нашу клинику пациенты велись как больные с тяжелым атопическим дерматитом.

Течение заболевания у девочки А. отличалось от двух остальных тем, что, помимо тяжелой ГЭ и кожной симптоматики, с 2 месяцев у ребенка были эпизоды гнойных инфекций (двусторонний гнойный отит, пиодермия), закончившиеся развитием септического состояния с положительными маркерами бактериальной инфекции. В то же время, девочки Б. и В. при столь же большом поражении кожи и тяжелой ГЭ не развивали системного бактериального процесса и все маркеры воспаления были отрицательными. Такая клиника у девочки А. указывало на наличие иммунодефицитного состояния, которое в дальнейшем было подтверждено.

Особенностью курации девочки Б. является исключение из терапии «золотого стандарта» ведения атопического дерматита ТГКС, так как она получала эту группу средств постоянно в течение 1 месяца без перерыва. Однако, после назначения преднизолона системно для снятия остроты не было получено какого-либо значимого эффекта в течение недели — заболевание протекало независимо от терапии. Это позволило предположить, что ведущим в патогенезе является не аллергическое воспаление, а бактериальный процесс. В дальнейшем на терапии ко-тримоксазолом, флуконазолом и внутривенным иммуноглобулином удалось добиться полной ремиссии заболевания. Повторное обострение кожной симптоматики у ребенка началось через 1,5-2 месяца. Несмотря на то, что в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева диагноз ПИДС не был подтвержден, течение заболевания у этого ребенка не укладывается в

Таблица 2
Сравнительная характеристика пациентов
Table 2
Comparative characteristics of patients

Показатель	Пациент А	Пациент Б	Пациент В
Эозинофилия, норма менее 450 клеток	12-41 % 7000-11000 клеток	21-33 % 3809-8612 клеток	32 % 6580-8480 клеток
Роды	Ребенок 2 в семье Первый ребенок здоров	Ребенок 3 в семье Старший ребенок – БА	Ребенок 1 в семье
Наследственность	Не отягощена	Отягощена по атопии	Не отягощена
Пол	Девочка	Девочка	Девочка
Дебют заболевания	3 недели	3 недели	3 недели
SCORAD при поступлении	Более 60 баллов	Более 60 баллов	Более 60 баллов
Питание на момент поступления	Исключительно грудное вскармливание	Высокогидролизная смесь 1 месяц (запрещено врачом кормление грудью)	Аминокислотная смесь 1 месяц (перевод на ИВ – нехватка молока)
Эффективное лечение	ВВИГ, АБТ, трансплантация костного мозга	Противомикробные и противогрибковые препараты, АБТ, ВВИГ	Противомикробные и противогрибковые препараты
Диагноз исходный	Атопический дерматит, тяжелая форма	Атопический дерматит, тяжелая форма	Атопический дерматит, тяжелая форма
Диагноз заключительный	ПИДС	Транзиторный ИДС? Атопический дерматит	Транзиторный ИДС? Атопический дерматит

Рисунок 1
Поражение кожи туловища
Figure 1
Damage to the skin of the body



Рисунок 2
Поражение верхних конечностей
Figure 2
Upper limb injury



Рисунок 3
Поражение нижних конечностей
Figure 3
Lower extremity injury



Рисунок 4
Период обострения – воспаление с инфицированием
Figure 4
The period of exacerbation – inflammation with infection



классический атопический дерматит – абсолютное отсутствие эффекта при назначении топических и системных глюкокортикоидов, но выход в полную ремиссию на фоне антимикробной, противогрибковой и заместительной терапии.

Девочка В. изначально наблюдалась амбулаторно, где был получен первичный иммунологический скрининг с выявленным изменением уровня иммуноглобулинов. Также была исключена IgE и не-IgE опосредованная непереносимость белка коровьего молока – полное отсутствие улучшения со стороны кожи на фоне питания аминокислотной смесью и низкий уровень специфического IgE к белку коро-

вьевого молока. Нетипичное течение атопического дерматита и тяжелая ГЭ стали поводом направления ребенка для обследования в стационар КДКБ. При обследовании также был предположен иммунодефицитный синдром, но полученные результаты анализа крови TREC-KREC не подтвердили дефекты T- и B-клеточного звеньев иммунной системы. Ребенок консультирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где рекомендовано продолжить антимикробную терапию ко-тримоксазолом, на терапии которым ранее получено улучшение. После стабилизации кожного процесса девочка взята на стандартные схемы ведения атопического дерматита. В

связи с однозначным исключением непереносимости белка коровьего молока, в дальнейшем ребенок переведен по ступенчатой схеме с аминокислотной смеси сначала на высокогидролизную смесь, а потом на гипоаллергенную. Начато введение прикорма. В данном случае также ведущим терапевтическим средством оказался противомикробный препарат. При всей тяжести поражения кожи у ребенка не развилось септическое состояние. Рабочим диагнозом оставлен атопический дерматит.

Необходимо обратить внимание, что у девочек Б. и В. матери в период беременности перенесли COVID-19. По нашему мнению, не исключено, что данное заболевание могло негативно повлиять у детей на формирование иммунной системы и вызвать необычно высокий для атопии уровень эозинофилии. Это положение требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, младенцы с атопическим дерматитом при необычно высокой для атопии эозинофи-

лией, отсутствием ответа на общепринятую терапию требуют дополнительного обследования для исключения нарушения иммунного статуса. Наличие у таких пациентов рецидивирующих бактериальных инфекций и, тем более, септических осложнений может являться маркером первичного иммунодефицита. У части пациентов нарушение иммунного статуса носит транзиторный характер, что утяжеляет течение атопического дерматита за счет инфицирования кожи, но позволяет достичь ремиссии на антимикробной, противогрибковой и замещающей терапии. Нельзя исключить негативного влияния COVID-19 у женщины в период беременности на формирование иммунной системы у будущего ребенка.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(3): 575-582. doi: 10.1111/cea.12448
2. Drinov GI, Ushakova DV, Ivanyushina DK, Slastushenskaya IE. Diagnostics of the cause of eosinophilia syndrome in the practice of allergologist. *Kremlin Medicine Journal*. 2015; 2: 140-145. Russian (Дринов Г.И., Ушакова Д.В., Иванюшина О.К., Сластущенская И.Е. Диагностика причин синдрома эозинофилии в практике врача-аллерголога //Кремлевская Медицина. Клинический Вестник. 2015. № 2. С. 140-145.)
3. Rosenberg CE, Fulkerson PC, Williams KW. Diagnosis and Management of Pediatric Hypereosinophilic Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(5): 1131-1138.
4. Goryachkina LA, Terekhova EP. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2012; 6: 56-62. Russian (Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Идиопатический гиперэозинофильный синдром //Эффективная Фармакотерапия. 2012. № 6. С. 56-62.)
5. Ovcharenko S, Chichkova N, Morozova N, Shchedrina I, Kapustina V, Yashunskaya N. Differential diagnosis of pulmonary eosinophilia. *Vrach*. 2005; 10: 3-7. Russian (Овчаренко С., Чичкова Н., Морозова Н., Щедрина И., Капустина В., Яшунская Н. Дифференциальная диагностика легочных эозинофилий //Врач. 2005. № 10. С. 3-7.)
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97(1): 129-148. doi: 10.1002/ajh.26352
7. Costagliola G, Marco SD, Comberiat P, D'Elios S, Petashvili N, Di Cicco ME, Peroni D. Practical Approach to Children Presenting with Eosinophilia and Hypereosinophilia. *Current Pediatric Reviews*. 2020; 16(2): 81-88.
8. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, Fulkerson PC. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(8): 2750-2758.e2.
9. Helbig G, Klion AD. Hypereosinophilic syndromes – An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment. *Blood Reviews*. 2021; 49: 100809.
10. Mikhailov NB, Pankratova OS, Vavilov NV, Zubarevskii LS, Salogub GN, Baikov VV, et al. Hypereosinophilic syndrome: pathogenesis and present-day therapeutic methods. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2003; 2(1): 12-17. Russian (Михайлова Н.Б., Панкратова О.С., Вавилов Н.В., Зубаровская Л.С., Салогуб Г.Н., Байков В.В., и др. Гиперэозинофильный синдром: патогенез и современные методы лечения //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2, № 1. С. 12-17.)
11. Pallesen KAU, Herlin T, Holm M, Høst C, Christiansen M, Ramsing M, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: A rare diagnosis in children. *Clinical Case Reports*. 2020; 8(10): 2013-2016.
12. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Annals of Internal Medicine*. 1968; 68(6): 1220-1229.
13. Schwartz JT, Fulkerson PC. An Approach to the Evaluation of Persistent Hypereosinophilia in Pediatric Patients. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 1944.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: novoped@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

РУДКОВСКАЯ Любовь Валерьевна, врач-педиатр, отделение пульмонологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

ЛАВРИНОВА Ольга Викторовна, зав. отделением пульмонологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

МАТВЕЕВА Наталья Владимировна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим отделением, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

АНДРИЯНОВА Ольга Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; зав. отделением реанимации и анестезиологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. ORCID: 0000-0003-0864-7071

INFORMATION ABOUT AUTHORS

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

RUDKOVSKAYA Lyubov Valerievna, pediatrician, department of pulmonology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

LAVRINOVA Olga Viktorovna, head of the department of pulmonology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

MATVEEVA Natalya Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric department, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ANDRIYANOVA Olga Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; head of the department of resuscitation and anesthesiology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
ORCID: 0000-0003-0864-7071

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Соколовская М.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

г. Новокузнецк, Россия

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

В статье представлены наиболее значимые антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы риска и их влияние на развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у новорожденных. Продемонстрирована важность оценки риска неблагоприятного исхода (летального исхода) по средней гармоничной величине (СГВ). Показана корреляционная связь между количеством органов, вовлеченных в синдром, и летальным исходом у новорожденных. Выявлена связь позднего перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) новорожденных при развитии острой дыхательной недостаточности с неблагоприятным исходом СПОН.

Цель исследования – повысить точность прогнозирования развития полиорганной недостаточности на основе изучения перинатальных факторов риска у новорожденных.

Материалы и методы. В работе проведен наблюдательный, поперечный, ретроспективный анализ 267 историй болезней доношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ГБУЗ «КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского» г. Новокузнецка.

Результаты. В результате проведенных исследований было показано, что такие осложнения беременности, как тяжелая фетоплацентарная недостаточность (ФПН), угроза прерывания беременности, внутриутробная задержка развития плода (ЗВУР), тяжелый гестоз, многоводие, и осложнения родов – острая гипоксия плода, обвитие пуповиной, слабость родовой деятельности, клиническое несоответствие размеров плода размерам таза матери, повышают риск развития полиорганной недостаточности у новорожденных. Кроме того, предложенный показатель сочетанной патологии (ПСП) беременности, родов информативен и позволяет прогнозировать развитие СПОН у новорожденных, хорошо коррелируя с количеством органов, вовлеченных в синдром полиорганной недостаточности. Анализируя постнатальные факторы риска развития СПОН было выявлено, что отсроченное начало респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности (ОДН) является основным фактором риска смерти новорожденных, независимо от первичного поражения, повышая число органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность.

Ключевые слова: патология беременности; патология родов; перинатальные факторы риска развития СПОН; гипоксия; асфиксия; острая дыхательная недостаточность; искусственная вентиляция легких; новорожденные дети; синдром полиорганной недостаточности

Sokolovskaya M.A.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

THE SIGNIFICANCE OF PERINATAL RISK FACTORS IN THE PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME IN NEWBORNS

The article presents the most significant antenatal, intrapartum, and postnatal risk factors and their impact on the development of multiple organ failure syndrome in newborns. The importance of assessing the risk of adverse outcome (mortality) according to the average harmonic value is demonstrated. The correlation between the number of organs involved in the syndrome and the lethal outcome in newborns is shown. The association of late transfer to artificial lung ventilation of newborns in the development of acute respiratory failure with the adverse outcome of multiple organ failure syndrome has been revealed.

Purpose of the study – to improve the accuracy of multiple organ failure prognosis based on the study of perinatal risk factors in newborns.

Materials and methods. An observational, cross-sectional, retrospective analysis of 267 case histories of premature newborns treated in the neonatal intensive care department of the Novokuznetsk Malakhovsky Children's Hospital was performed.

Results. The studies have shown that pregnancy complications such as severe fetoplacental insufficiency, threatened termination of pregnancy, intrauterine fetal retardation, severe gestosis, polyhydramnios, and birth complications such as acute fetal hypoxia, cord entanglement, weak labor activity, clinical mismatch between the fetus and the mother's pelvis increase the risk of multiorgan failure in the newborn. In addition, the proposed index of combined pregnancy and delivery pathology is informative and makes it possible to predict the development of multiple organ failure syndrome in newborns,

Информация для цитирования:

Соколовская М.А. Значение перинатальных факторов риска в профилактике развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 59-64.

EDN UDYHCT



correlating well with the number of organs involved in multiple organ failure syndrome. Analyzing postnatal risk factors for the development of multiple organ failure syndrome, it was found that delayed start of respiratory therapy in acute respiratory failure is a major risk factor for neonatal death, regardless of the primary lesion, increasing the number of organs involved in multiple organ failure.

Key words: pregnancy pathology; labor pathology; perinatal risk factors for SIDS; hypoxia; asphyxia; acute respiratory failure; artificial ventilation; newborn babies; multiple organ failure syndrome

Несмотря на современные достижения акушерства и неонатологии, патология беременности и родов оказывают существенное влияние на состояние плода и новорожденного ребенка. Так, обострение хронических заболеваний и возникновение патологии в период беременности и родов приводят к нарушениям в системе «мать – плацента – плод», к гемодинамическим нарушениям с развитием хронической и/или острой гипоксии плода и асфиксии новорожденного. И именно гипоксия плода и асфиксия новорожденного являются основными факторами риска развития критических состояний раннего неонатального периода, из которых наиболее значимым и неблагоприятным является синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [1-3].

Прогноз и исход лечения СПОН определяются не столько этиологической причиной (родовая травма, холодовой стресс, инфекционный процесс, сепсис, асфиксия, декомпенсация при врожденных пороках развития (ВПР) и др.), сколько тяжестью перенесенной гипоксии, а также уровнем и своевременностью оказания медицинской помощи [4-8].

Между тем, остаются мало изученными вопросы влияния наиболее значимых перинатальных факторов и осложнений на развитие СПОН у новорожденных [9-12]. Кроме того, требует уточнения влияние своевременности проведения респираторной терапии на течение и исходы СПОН у новорожденных.

Цель исследования – повысить точность прогнозирования развития полиорганной недостаточности на основе изучения перинатальных факторов риска у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проведен обсервационный, поперечный, ретроспективный анализ 267 историй болезней доношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ГБУЗ «КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского» г. Новокузнецка. Новоро-

жденные, у которых в последующем сформировался СПОН, находились в критическом состоянии. Все дети получали лечение с обязательным включением продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Из общего числа новорожденных ($n = 267$) были сформированы группы детей с первичным поражением центральной нервной системы (ЦНС), группа I ($n = 195$), и с первичным поражением легочной системы, группа II ($n = 72$). Кроме того, анализ проведен в группах в зависимости от исхода заболевания – в группах умерших и выживших детей. Для отражения многофакторности перинатальной патологии было изучено состояние здоровья матерей: возраст, социальный статус, акушерский анамнез, осложнения беременности и родов.

Изучались данные анамнеза, клинического, неврологического обследований, лабораторных и электрофизиологических методик исследований. Периодичность регистрации данных обследования больных представлена результатами трех этапов: при их поступлении в ОРИТН, на 3-4 сутки лечения и при переводе новорожденных детей из ОРИТН.

Для диагностики СПОН у новорожденных в критическом состоянии использовались методы оценки органных дисфункций по критериям, предложенным L. Doughty et al., 1996 (табл. 1).

Критерий кишечной недостаточности определялся по невозможности проведения энтерального и длительности парентерального питания.

Статистические методы. Обработка полученных результатов осуществлялась методами вариационной статистики, учитывающими эффекты множественных сравнений, по параметрическим и непараметрическим критериям. Статистическая значимость различий средних величин определялась по критерию Стьюдента, в парных группах – по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони, величин, выраженных в процентном соотношении – с помощью Z-критерия. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Расчеты вероятного риска летального

Таблица 1
Критерии органных дисфункций (L. Doughty et al., 1996)
Table 1
Criteria for organ dysfunctions (L. Doughty et al., 1996)

Дисфункции	L. Doughty et al.
Респираторная	Необходимость в вентиляторной поддержке
Сердечная	САД < 5 перцентиля или необходимость в вазопрессорах
Почечная	Диурез < 1мл/кг/ч более 8 часов
Печеночная	Билирубин крови > 1 мг/дл
ЦНС	Менее 12 баллов по шкале Глазго
Гематологическая	Тромбоциты < 100000 клеток на 1мл, протромбиновое время и ЧТВ > нормы в 1,5 раза

исхода в изученных группах осуществлялись по формуле, которая изложена в монографиях Е.В. Гублера (1990), А.Н. Шмакова с соавт. (2007), с последующим определением средней гармонической величины (СГВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа установлено, что, несмотря на молодой возраст матерей ($24,4 \pm 0,32$ года), число возрастных первобеременных (старше 28 лет) составляло значительную долю – 26,9 %. Средний срок гестации составил $39,3 \pm 0,10$ недель. Социальный статус большинства матерей – неработающие женщины – 49,6 %. Вредные привычки выявлены у 51,7 %, табакокурение – у 41,2 %, алкоголизм – у 3,0 %, наркозависимость (героиновая) – у 7,5 % женщин.

Выявлены наиболее частые осложнения и заболевания в периоде беременности и родов: тяжелая ФПН у 57,0 %, угроза прерывания беременности – у 36,0 %, анемия средней степени тяжести – у 27,0 %, ЗВУР плода – у 32,5 %, тяжелые гестозы – у 23,2 %, многоводие – у 15,7 % женщин и острая гипоксия плода – у 77,2 %, обвитие пуповиной и ее патология – у 31,8 %, слабость родовой деятельности – у 19,5 %, клиническое несоответствие размеров плода размерам таза матери – у 14,9 %, аномалии предлежания и положения плода – у 6,4 % женщин.

Наличие у женщин сочетания различных заболеваний и осложнений в течение беременности и родов позволило предложить показатель сочетанной патологии (ПСП). ПСП – это среднее число осложнений, приходящееся на одну женщину в период беременности или родов. ПСП в период беременности составил $2,1 \pm 0,06$, ПСП в период родов – $2,7 \pm 0,09$. Корреляционный анализ между ПСП беременности и количеством органов, вовлеченных в СПОН, для группы умерших детей выявил умеренную корреляционную связь ($r = 0,48$; $P = 0,003$).

Женщин, не обследованных и не наблюдавших в женских консультациях в период беременности, было 35 (13,1 %). Однако факт отсутствия наблюдения беременной в женской консультации не означал отсутствие у нее соматической и/или акушерской патологии, что подтверждали данные анамнеза и результаты вычисления ПСП, который составил для необследованных матерей при беременности – $2,4 \pm 0,15$, а ПСП в период родов – $2,5 \pm 0,35$. Взаимосвязь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, с ПСП беременности у необследованных матерей для группы умерших детей выявила высокую корреляционную зависимость ($r = 0,7$; $P = 0,003$).

Анализ всей группы новорожденных детей показал, что распределение по полу было представлено следующим образом: 56,2 % мальчиков и 43,8 % девочек ($P > 0,05$), средняя масса тела составила

$3341 \pm 37,05$ г. Оценка по Апгар на первой, пятой, десятой минутах соответственно составила: 4; 5; 5 баллов ($P < 0,0001$). Установлено, что количество детей, родившихся с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов, было 65,6 %, с оценкой 6-8 баллов – 30,3 %, а с оценкой в 8-10 баллов – 4,1 %. Средние сроки поступления детей в ОРИТН составили $1,9 \pm 0,11$ суток, а средний срок лечения в ОРИТН – $7,2 \pm 0,29$ суток.

Тяжесть состояния новорожденных определялась не только влиянием ante- и интранатальных факторов, но также адекватностью и своевременностью оказания медицинской помощи в постнатальном периоде. В процессе исследования изучены сроки начала ИВЛ от момента появления симптомов острой дыхательной недостаточности в часах, и продолжительность ИВЛ в сутках. Так, в группах новорожденных вышеперечисленные показатели составили: время перевода на ИВЛ – $5,0 \pm 0,55$ часов, а длительность ИВЛ – $4,8 \pm 0,28$ суток.

Выявлено, что наиболее часто СПОН у новорожденных развивался на вторые и третьи сутки после рождения, что подтверждается исследованиями F. Proulx и соавт. [13].

Частота встречаемости органных нарушений у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, составила: церебральная и респираторная недостаточность – в 100 % случаев, почечная – в 74,5 %, кишечная – в 63,3 %, сердечно-сосудистая/кардиоваскулярная недостаточность (ССН) – в 61,8 %, печеночная – в 46,1 % случаев. Была показана зависимость смертности от количества вовлеченных в СПОН органов и систем. По нашим данным, при поражении двух систем не умер ни один ребенок, при вовлечении трех систем процент смертности составил 1,8 %, четырех – 4,2 %, пяти – 39,6 %, шести – 71,4 %.

В процессе исследования были изучены сроки начала ИВЛ от появления острой дыхательной недостаточности (ОДН) в часах и продолжительность ИВЛ в сутках. Доказаны более поздние сроки начала ИВЛ ($P < 0,0001$) и меньшая ее продолжительность ($P = 0,006$) для II группы детей. Кроме того, изучили влияние сроков начала ИВЛ на исходы СПОН более детально. Детей разделили на группы: с ранним началом ИВЛ – в первый час развития ОДН; с началом ИВЛ в сроки от 2-6 часов и группу детей, ИВЛ которым была начата позднее 6 часов от появления симптомов ОДН. Таким образом, была проведена попытка обозначить, выявить тот «золотой час», когда перевод на ИВЛ был бы оптимальным.

Следует отметить, что во II группе доля новорожденных, ИВЛ которым проводилась в первый час с момента развития ОДН (у 34,0 % выживших и 31,8 % умерших детей), была значительно меньше, в сравнении с I группой детей (у 72,0 % выживших и 66,7 % умерших детей соответственно), $P < 0,0001$. Это обстоятельство подтверждает предположение о том, что ИВЛ у детей с первичным поражением респираторной системы начинается с опозданием.

Используя отношение между частотой встречаемости однотипных критериев (в частности, время перевода на ИВЛ) у умерших и выживших детей для I и II групп, был рассчитан вероятный риск летального исхода по формуле: $V = A / B$, где V – вероятность неблагоприятного исхода; A – априорная вероятность реализации угрозы (критерий в группе умерших детей); B – априорная вероятность ликвидации угрозы (критерий у выживших детей). Риск летальности с расчетом СГВ рассчитан по формуле:

$$СГВ = 2 \times (V1 \times V2) : (V1 + V2),$$

где $V1$ – показатель вероятного риска летального исхода по изучаемому фактору в группе детей с патологией ЦНС; $V2$ – показатель вероятного риска летального исхода по изучаемому фактору в группе детей с патологией легких (табл. 2). Значения показателей V и СГВ более единицы свидетельствуют о высоком риске летального исхода (Гублер Е.В., 1990; Шмаков А.Н., 2007).

Анализ эффективности ИВЛ у умерших новорожденных, перевод на ИВЛ которых осуществлялся спустя 6 часов от момента диагностики ОДН, выявил умеренную корреляционную связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, началом ИВЛ ($r1 = 0,5$; $P = 0,043$) и ее продолжительностью ($r2 = 0,52$; $P = 0,039$). Риск вероятного летального исхода у новорожденных, независимо от первичности поражения – ЦНС или легких, рассчитанный по СГВ, был максимален у детей также с поздним началом ИВЛ, позднее 6 часов от начала ОДН, и СГВ составила 1,66 (табл. 2). Таким образом, нашло свое подтверждение предположение о том, что ИВЛ у новорожденных, как с первичным поражением ЦНС, так и легких, является эффективным профилактическим методом терапии, который целесообразно включать в комплекс реанимационных мероприятий с момента диагностики у больных детей первых симптомов ОДН.

Анализ результатов исследования среднего артериального давления (САД) показал, что между I и II группами детей статистические различия выявлены только на третьем этапе исследования – при переводе больных из ОРИТН ($P = 0,001$) (рис. 1).

Анализ параметров САД у умерших больных I и II групп показал, что регистрировались более высокие показатели в начале заболевания и более выраженная артериальная гипотензия в финале заболевания у детей с летальным исходом ($P = 0,001$). Кроме того, был выявлен «перекрест» показателей, как САД, так и диуреза, на 3-4 сутки терапии с последующим их снижением в группе умерших и прогрессивным повышением показателей в группе детей с благоприятным исходом (рис. 1).

В группах выживших и умерших больных на момент поступления в отделение реанимации и при переводе (смерти) выявлены различия показателей САД и почасового диуреза ($P < 0,0001$).

Показано, что достаточный темп диуреза, в пределах физиологической нормы в первые сутки жизни, в начале заболевания (в группах умерших), и отсутствие его повышения к 3 дню терапии у детей, находящихся в критическом состоянии, может служить предвестником неблагоприятного исхода (рис. 2 и 3).

Анализ показателей почасового диуреза у детей I и II групп показал, что имело место прогрессивное увеличение диуреза на этапах исследований, однако различий по уровню диуреза в группах детей выявлено не было ($P > 0,05$).

Рисунок 1

Динамика показателей среднего артериального давления в I и II группах новорожденных на этапах исследования

Figure 1

Dynamics of mean arterial pressure indicators in groups I and II of newborns at the stages of the study

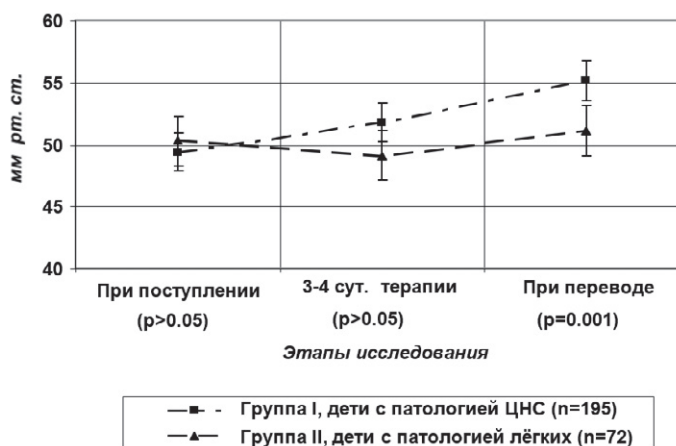


Таблица 2

Показатель риска летального исхода, в зависимости от сроков начала ИВЛ

Table 2

The indicator of the risk of death, depending on the timing of the start of mechanical ventilation

Критерии	Показатель риска летального исхода для детей с поражением		Показатель риска летального исхода
	ЦНС	легких	по СГВ
Начало ИВЛ в первый час	0,92	0,93	0,92
Начало ИВЛ в сроки 2-6 часов	0,85	0,4	0,54
Начало ИВЛ в сроки позднее 6 часов	1,6	1,71	1,66

Таким образом, повышенный диурез в начале заболевания, скорее всего, свидетельствует о невозможности ограничения темпа выделения воды, как профилактического противошокового механизма поддержания сердечного выброса.

В процессе исследований было установлено, что прогностическую ценность для профилактики и лечения СПОН, а также неблагоприятного исхода у новорожденных, имеют следующие факторы: более высокие значения почасового диуреза и САД в начале заболевания и отсутствие их повышения к 3-4 суткам терапии, в том числе на фоне терапии кардиотониками и вазопрессорами.

ВЫВОДЫ

1. Осложнения беременности (тяжелая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, внутриутробная задержка развития плода, тяжелый гестоз, многоводие) и родов (острая гипоксия плода, обвитие пуповиной, слабость родовой деятельности, клиническое несоответствие размеров плода размерам таза матери) повышают риск развития полиорганной недостаточности у новорожденных.

2. Показатель сочетанной патологии информативен и позволяет прогнозировать развитие полиорганной недостаточности у новорожденных, хорошо коррелируя с количеством органов, вовлеченных в синдром полиорганной недостаточности.

3. Отсроченное начало респираторной терапии при ОДН является основным постнатальным фактором риска смерти новорожденных, независимо от первичного поражения, повышая число органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность. При первичном поражении легких отсроченное начало респираторной терапии встречается чаще, чем для детей с первичным поражением центральной нервной системы.

4. У новорожденных в критическом состоянии повышенные значения среднего артериального давления и почасового диуреза в начале интенсивной терапии, прогрессивно снижающиеся к третьим суткам лечения, свидетельствуют о высокой вероятности срыва адаптации и летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Shabalov NP, Lyubimenko VA, Palchik AB, Yaroslavsky VK. Asphyxia of the newborn. M.: MEDpress-inform, 2003. 368 p. Russian (Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденного. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 368 с.)
- Ushakova GA, Nikolaeva LB, Trishkin AG. The course of pregnancy and childbirth, the health status of offspring in primiparous women. *Obstetrics and Gynecology*. 2009; 2: 3-5. Russian (Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., Тришкин А.Г. Течение беременности и родов, состояние здоровья потомства у первородящих женщин //Акушерство и гинекология. 2009. № 2. С. 3-5.)
- Volodin NN, Baibarina EN, Degtyarev DN. The modern concept of the organization of perinatal care in Russia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006; 6: 19-22. Russian (Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 6. С. 19-22.)

Рисунок 2
Динамика величины почасового диуреза у новорожденных с патологией ЦНС

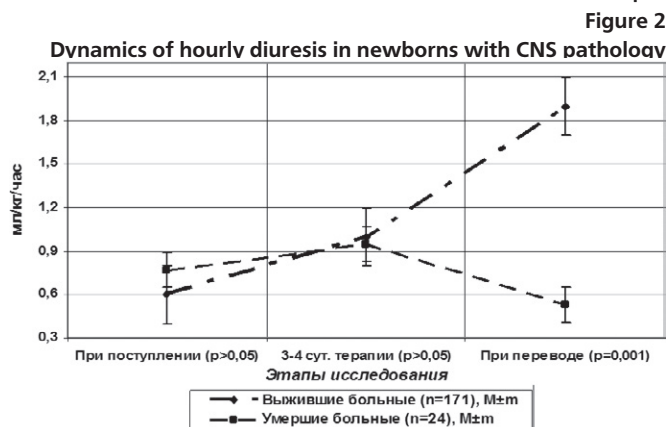
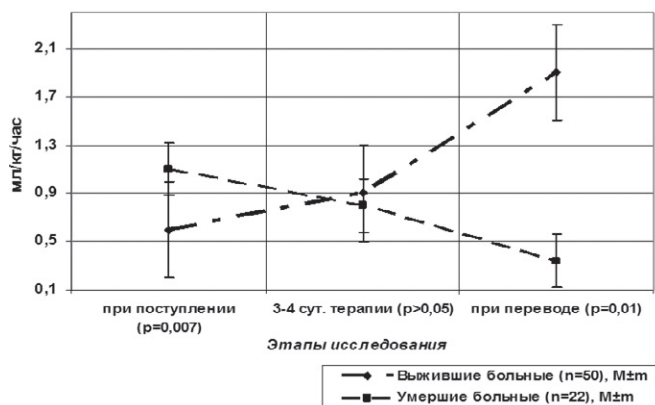


Рисунок 3
Динамика почасового диуреза в группе детей с патологией легких

Figure 3
Dynamics of hourly diuresis in a group of children with lung pathology



Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

4. Cherdantseva GA, Kraeva OA. The state of hemodynamics of newborns who developed prenatally under conditions of hypoxia. *Child, doctor, medicine: II Interdisciplinary Congress*. SPb., 2007. P. 736. Russian (Черданцева Г.А., Краева О.А. Состояние гемодинамики новорожденных, антенатально развившихся в условиях гипоксии //Ребенок, врач, лекарство: II Междисциплинарный конгресс. СПб., 2007. С. 736.)
5. Antonov AG, Baibarina EN, Burkova AS, et al. Evaluation of the health of newborn children in critical condition: a methodological guide. M., 2005. 16 p. Russian (Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Буркова А.С. и др. Оценка здоровья новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии: методическое пособие. М., 2005. 16 с.)
6. Lyubimenko VA, Mostovoy AV, Ivanov SL. High-frequency artificial lung ventilation in neonatology: a guide. M., 2002. 125 p. Russian (Любименко В.А., Мостовой А.В., Иванов С.Л. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии: руководство. М., 2002. 125 с.)
7. Sokolovskaya MA, Kamzychakov AI. Pathological changes in tissues during the development of multiple organ failure syndrome in newborns. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2007; 4: 31-32. Russian (Соколовская М.А., Камзычаков А.И. Патоморфологические изменения тканей при развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных //Мать и Дитя в Кузбассе. 2007. № 4. С. 31-32.)
8. Shmakov AN, Kokhno VN. Critical conditions of newborns (technology of aviation consultation and evacuation). Novosibirsk, 2007. 168 p. Russian (Шмаков А.Н., Кохно В.Н. Критические состояния новорожденных (технология авиационного консультирования и эвакуации). Новосибирск, 2007. 168 с.)
9. Aleksandrovich YuS, Nurmagambetova BK, Pshenisnov KV. Syndrome of multiple organ failure in newborns. *Anesthesiology and resuscitation*. 2008; 1: 11-14. Russian (Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснов К.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных //Анестезиология и реаниматология. 2008. № 1. С. 11-14.)
10. Khilnami P, Sarma D, Zimmerman J. Epidemiology and Peculiarities of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1856-1862.)
11. Sokolovskaya MA. The relationship between perinatal factors and their influence on the formation of multiple organ failure in newborns. *Siberian Council*. 2008; 2: 72. Russian (Соколовская М.А. Взаимосвязь между перинатальными факторами и их влияние на формирование полиорганной недостаточности у новорожденных //Сибирский консилиум. 2008. № 2. С. 72.)
12. Aronskind EV. Optimization of clinical and laboratory criteria for the diagnosis of multiple organ failure in children: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Yekaterinburg, 2000. 26 p. Russian (Аронскинд Е.В. Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000. 26 с.)
13. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, et al. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Critical Care Medicine*. 2009; 10(1): 12-22.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

SOKOLOVSKAYA Marina Afanasievna, candidate of medical sciences,
docent, docent of the department of pediatrics and neonatology,
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Novokuznetsk, Russia. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Сарычева Е.Г.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, Новокузнецк, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА (ФНБТ) У ДЕТЕЙ

В статье представлены основные положения современных аспектов проблемы функциональных нарушений билиарного тракта (ФНБТ) у детей. Приведены клинические примеры.

Ключевые слова: функциональные нарушения билиарного тракта; ФНБТ; желчеотделение; дети

Sarycheva E.G.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

MODERN ASPECTS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT (FNBТ) IN CHILDREN

The article presents the main points of modern aspects of the problem of functional disorders of the biliary tract (FDBT) in children. Clinical examples are given

Key words: functional disorders of the biliary tract; FDBT; biliary excretion; children

Функциональные нарушения билиарного тракта (ФНБТ) – междисциплинарные проблемы, являются динамическими процессами, которые, претерпевая определенную эволюцию, неизменно приводят к трансформации дисфункций в клиническую стадию мультифакториальных заболеваний желчного пузыря, поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки. В основе этих дисфункций лежат моторно-тонические нарушения желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей [1].

Основные этапы изучения функций желчевыводящих путей представлены в работах знаменитых русских физиологов, таких как И.М. Сеченов, И.П. Павлов, А.М. Филомафитский, В.Н. Болдарев. Научные работы этих ученых были высоко оценены британским физиологом Дж. Бакрофтом, который в 1937 г. написал: «Велик долг мировой физиологии перед русской наукой».

Дальнейшее развитие научных представлений в изучении аспектов функциональных нарушений билиарного тракта нашли свое отражение в работах следующих авторов:

- Фольборт Г.В. – выработка желчи и ее выход, независимые процессы;
- Климов П.К., Губарев А.В., Берешкова Г.М. (1960-70 гг.) – функции СО;
- Быков К.М., Разенков И.П. – центральные механизмы регуляции – развитие функциональных заболеваний билиарного тракта;

- Горшкова С.М., Риккль А.В. – энтероцептивные рефректорные воздействия на моторику желчных путей илеоцекальной области. Роль коры головного мозга;
- Рапопорт С.И. – значение УЗИ, скинтиграфия, манометрия;
- Урсова Н.И. – ФНБТ у детей;
- Бельмер С.В., Гасилина Т.В. – коррекция у детей;
- Циммерман Я.С. – современные механизмы камнеобразования;
- Котович М.М. – ПСХ у детей;
- Минушкин О.Н. – билиарная дисфункция;
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранский Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. – клинические рекомендации (2017 г.);
- Казюлин А.Н. – маски билиарной дисфункции;
- Денисов М.Ю. – ДЖВП у детей младшего возраста;
- Сарычева Е.Г. – рекапитуляция филогенетически древних функций.

Клинически функциональные нарушения билиарного тракта проявляются прежде всего болью, которая локализуется в эпигастрии и/или в правом подреберье, может быть длительной, стойкой, длиться 30 минут и более; рецидивировать с различными интервалами. Интенсивность ее столь высока, что заставляет прерывать любую деятельность челове-

Информация для цитирования:

Сарычева Е.Г. Современные аспекты функциональных нарушений билиарного тракта (ФНБТ) у детей // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 65-71.



TUOXWW



ка. Патогенетически билиарная боль связана с нарушением моторики органов пищеварения, а также с функционированием протонной помпы. К подтверждающим критериям функциональных нарушений билиарного тракта следует отнести появление у детей тошноты, рвоты, иррадиации болей в спину и в правую подлопаточную область, прерывание ночного сна [2].

На современном этапе четко определена отрицательная роль генетических факторов и неблагоприятного влияния среды на детский организм. Так, геном предопределяет слабость механизмов, регулирующих функции билиарного тракта. Желчный пузырь, протоки, сфинктерный аппарат становятся первичной мишенью для того или иного агента, а это ведет к нарушению процессов желчеотделения. Носительство аллеля с гена CYP2E1-1293G/C является промотирующим фактором развития ФНБТ [3].

Выявлена также тесная связь между становлением личности ребенка, его социализацией в семье, детских учреждениях, обществе, и ростом функциональных расстройств билиарного тракта.

У детей с ФНБТ в сыворотке крови повышена концентрация ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 при нормальной концентрации ИЛ-1 бета (усиленный ТХ1- и ТХ2-ответ при низком сигнале макрофагов). Особо значимым биологическим эффектом обладает холецистокинин (панкреозимин), вырабатываемый в 12-перстной кишке [4].

Билиарный аппарат функционирует параллельно с поджелудочной железой. Вовлечение ее в патологический процесс, развитие панкреатической недостаточности приводит к изменению гастроинтестинальной физиологии. Расстройство функций желчеобразования и желчеотделения приводит к развитию дискинезии желчного пузыря и изменению структуры желчной мицеллы. Транслокация эндотоксина в открытый кровоток является триггером развития стеатогепатита и стеатопанкреатита. При этом существует риск развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), особенно у взрослых пациентов.

Доказана причинно-следственная связь между функциональным состоянием желудка и гепатопанкреатодуоденальной системой. При повышении уровня кислотности растет выработка секретина, диагностируется гипермоторная дискинезия желчного пузыря, гипотония сфинктера Одди, синдром дуоденостаза. Иницирующим фактором развития моторных нарушений ФНБТ могут выступать гормональные дисфункции со стороны эндокринных желез. К вторичному синдрому функциональных нарушений билиарного тракта приводят все заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся нарушениями моторики.

Следует подчеркнуть, что хронический билиарный холецистит лежит в основе формирования хронического калькулезного холецистита [5]. Большую роль в развитии ФНБТ, по данным Витебского Я.Д., играют панкреато-билиарный рефлюкс и билиарно-панкреатический рефлюкс.

Мы выдвинули новую концепцию рекапитуляции филогенетически древних функций и предлагаем рассматривать рефлюксы как физиологические механизмы обратной связи в регуляции деятельности смежных отделов кишечной трубки, что является принципиально новым в патофизиологии. Кроме того, считаем, что кишечно-печеночная рециркуляция уробилиногена и желчных кислот, по существу, является «химической» регургитацией, что указывает на значимость рефлюксных механизмов в развитии ФНБТ у детей [6].

Клинически для функциональных нарушений билиарного тракта у детей характерны: абдоминальная боль, возникающая на фоне раздражения висцеральных нервных окончаний (перерастяжение желчного пузыря при его гипотонии, желчнокаменной болезни), спазма гладкой мускулатуры (дисфункция сфинктерного аппарата билиарного тракта, нарушения нейрогуморальной синхронизации сокращений желчного пузыря), развитии ишемии и деструкции.

Следует подчеркнуть характерные для детей малосимптомность, изменчивый характер системных жалоб, связь ухудшения самочувствия с психосоциальными факторами.

Этапы диагностики: биохимические показатели функций печени, активности панкреатических ферментов в крови и моче; УЗИ и ЭФГДС с прицельным осмотром фатерова сосочка.

Специализированные методики: динамическая ультразвуковая холецистография, ультразвуковое исследование постпрандиального состояния поджелудочной железы, по показаниям — холецистография, эндоскопическая ультрасонография.

Стратегию и тактику лечения определяет точный синдромальный диагноз функциональных нарушений билиарного тракта и поджелудочной железы. Необходимо нормализовать режим и характер питания, использовать психотерапевтические методики, назначать лекарственные средства с высоким уровнем безопасности и широким спектром терапевтического воздействия.

Все диетические рекомендации предполагают исключение индивидуально непереносимых продуктов и напитков, эмпирический подбор диеты в рамках стола № 5 по Певзнеру, с включением элементов антирефлюксных диетических мероприятий.

В настоящее время резких лимитирующих диет не существует, особенно относительно жиров. Нельзя допускать алиментарного дефицита. По данным исследований последних лет установлено, что для сохранения активности липазы в процессе транзита через тонкую кишку требуется присутствие в пище триглицеридов. При проведении экспериментов на животных было доказано, что расщепление и всасывание жиров увеличивается на 4-20 %, если вместе с пищей, богатой жирами, применять ферменты. Необходимы равные соотношения между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами. Обязательны продукты, богатые пищевыми волокнами, снижающие уровень холесте-

рина и триглицеридов, уменьшающие литогенность желчи, предотвращающие возникновение заповоров. Необходимо использовать пшеничные отруби, которые сокращают время пассажа пищи по кишке, уменьшают взаимодействие кишечных бактерий и желчных кислот, снижают конъюгацию холевой и хенодезоксихолевой кислот.

Используют спазмолитики различных групп, а именно: блокаторы кальциевых каналов; блокаторы натриевых каналов; М-холиноблокаторы; блокаторы фосфодиэстеразы; а также препараты, воздействующие на опиоидные рецепторы; препараты, воздействующие на оксидазы; миотропные спазмолитики с желчегонным действием.

При гипокинезии желчного пузыря, когда требуется восстановление транспортных систем для компонентов желчи (предупреждение и разрешение холестаза), назначают прежде всего «золотой стандарт» — препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДК). Механизмы действия: УДК — третичная желчная кислота — гидрофильная, высокополярная, нетоксичная, действует комплексно, конкурирует с агрессивными липофильными желчными кислотами, замещая их в пуле (подавляет реабсорбцию дезоксихолевой и литохолевой кислот в тонкой кишке, их захват на мембране гепатоцита). Механизм действия УДК: ингибирует микросомальный фермент ГМК-КоА-редуктазу, подавляет синтез холестерина в печени и его секрецию в желчь, образуя с холестерином жидкие кристаллы, и растворяет холестериновые камни, уменьшает всасывание холестерина в кишке, встраивается в мембраны гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, стабилизирует их структуру и функцию, улучшает транспортные системы, устраняет дисфункцию митохондрий и выход цитохрома С из мембран в цитозоль клетки, уменьшает концентрацию цитокинов и киллерную активность Т-лимфоцитов в отношении гепатоцитов, что уменьшает апоптоз, некроз, улучшает генерацию гепатоцитов, ингибирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и т.д.

Лекарственные препараты, обладающие холекинетиической и холеретической активностью (на основе растительного сырья), имеют слабую доказательную базу, рекомендации основаны на неконтролируемых данных, применяются более 60 лет [1].

При лечении ФНБТ используют ферментотерапию как воздействие на многокомпонентный синдром нарушенного пищеварения (мальдигестию, мальабсорбцию).

Кроме того, применяются лекарственные препараты на основе достаточно спорной концепции о необходимости селективной микробной деконтаминации кишечника.

Клинический пример 1

Пациентка А.К.П., 13 лет, впервые поступила в педиатрическое отделение с приступообразными болями в животе.

Диагноз основной: Желчнокаменная болезнь (множественные конкременты желчного пузыря), с развитием реактивного холецистопанкреатита, реактивного гепатита.

Диагноз сопутствующий: Хронический гастродуоденит, поверхностный вариант, обострение. Нарушения жирового обмена — гипертриглицеридемия.

Анамнез заболевания: Жалобы на периодические боли в животе в течение 6 месяцев, лечились самостоятельно алмагелем — отмечали положительный эффект. Амбулаторно выполнили УЗИ органов брюшной полости, по результатам которого у ребенка выявлены конкременты в желчном пузыре до 5-7 мм, холедох до 5 мм. Принимали дротаверин. За 2 часа до поступления появились жалобы на острые боли в животе в эпигастриальной области.

Клинические данные при поступлении: Т 36,5°С, ЧД 18 в мин., ЧСС 78 уд/мин. Состояние средней тяжести, обусловлено абдоминальным синдромом. Уровень сознания — ясный. Ребёнок контактен. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Язык влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Масса тела 60 кг. Рост 150 см. ИМТ 23,4. Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет избытка массы тела 30 %. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, не вздут, болезненный в правом подреберье. Симптомы раздраженной брюшины отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Печень у края рёберной дуги. Кал оформлен.

Показатели *общего анализа крови* в динамике представлены в таблице 1.

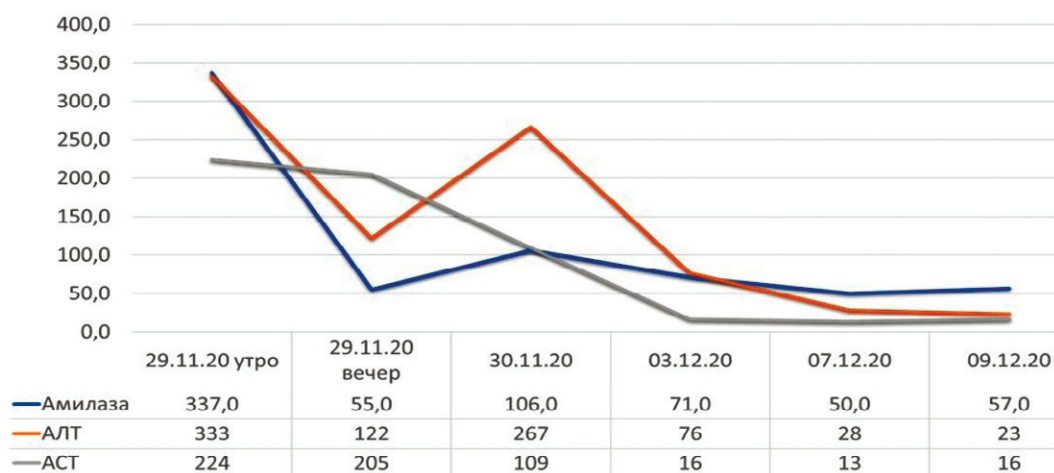
При анализе результатов *биохимического исследования* крови пациентки особое внимание хотелось уделить таким показателям, как амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) (рис. 1).

Кoproграмма: Стул оформленный, коричневый, слизи не обнаружено, реакция на скрытую кровь отрицательная; лейкоциты, эритроциты не обнаружены, мышечные волокна слизи единично, растительная клетчатка не перевариваемая умеренно, иглы жирных кислот умеренно.

Таблица 1
Показатели общего анализа крови в динамике
Table 1
Indicators of the general blood test in dynamics

Показатель	29.10.20, утро	29.11.20, вечер	14.12.20
Лейкоциты, 10^9 /л	9,3	17,5	9,7
Эритроциты, 10^{12} /л	3,89	3,9	4,49
Гемоглобин, г/л	129	129	130
Тромбоциты, 10^9 /л	160	167	172
Гранулоциты, %	66,3	80,2	
Лимфоциты, %	23,75	13,95	
Моноциты, %	10,0	5,9	4
СОЭ, мм/час			5

Рисунок 1
Динамика показателей амилазы, АЛТ, АСТ в Ме/л
Figure 1
Dynamics of amylase, ALT, AST in Me/l



УЗИ органов брюшной полости, забрюшинных лимфоузлов: Печень в размерах увеличена. Переднезадний размер (ПЗР) правой доли 113 мм. ПЗР левой доли 68 мм. Контуры ровные, чёткие, край острый. Эхогенность паренхимы средняя, структура однородная. Очаговые изменения не выявлены. Протоки не расширены. Воротная вена не расширена. Желчный пузырь не увеличен, стенки не утолщены, содержимое неоднородное с гиперэхогенными подвижными включениями, размер до 5 мм с акустической тенью (около 8-10 шт.). Холедох 2,5 мм, не расширен. Поджелудочная железа не увеличена 17×11×17 мм, с ровным, четким контуром, средней эхогенности, структура однородна. Вирсунгов проток не расширен. *Заключение:* Гепатомегалия. Конкременты желчного пузыря.

ЭФГДС от 04.12.2020 г.: Выраженный поверхностный гастродуоденит.

Лечение: Стол безмолочный. В/в капельно 5 % р-р глюкозы 500 мл № 1, фосфалюгель 10 мл 3 раза в день через 15 минут после еды, нексиум 10 мг 1 раз в день в 20 часов, креон по 1 капле 4 раза в день, урсосан 250 мг 3 раза в день.

Была выписана из стационара с клинико-лабораторным улучшением с рекомендациями для продолжения лечения амбулаторно.

Затем *поступила повторно* с диагнозом ЖКБ, печеночная колика и жалобами на боль в правом подреберье и области проекции желчного пузыря, усиливающуюся при изменении положения тела и максимально — в положении лежа. Боли сохранялись около трех часов, вероятно погрешность в еде.

Клиника при повторном поступлении: Т 36,5°C, ЧД 18 в мин, ЧСС 78 уд/мин. Состояние средней тяжести, обусловлено абдоминальным синдромом с улучшением. Уровень сознания ясный. Ребёнок контактен. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Язык влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно.

Масса тела 58 кг. Рост 150 см. ИМТ 25,7. Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет избытка массы тела 30 %. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, не вздут, болезненный в правом подреберье. Симптомы раздраженной брюшины отрицательные, печень у края рёберной дуги, кал оформлен.

Показатели общего анализа крови в динамике при повторном поступлении показаны в таблице 2.

Изменения показателей амилазы, АЛТ, АСТ за две госпитализации представлены на рисунке 2. Как видно из графика, данные показатели стабилизировались.

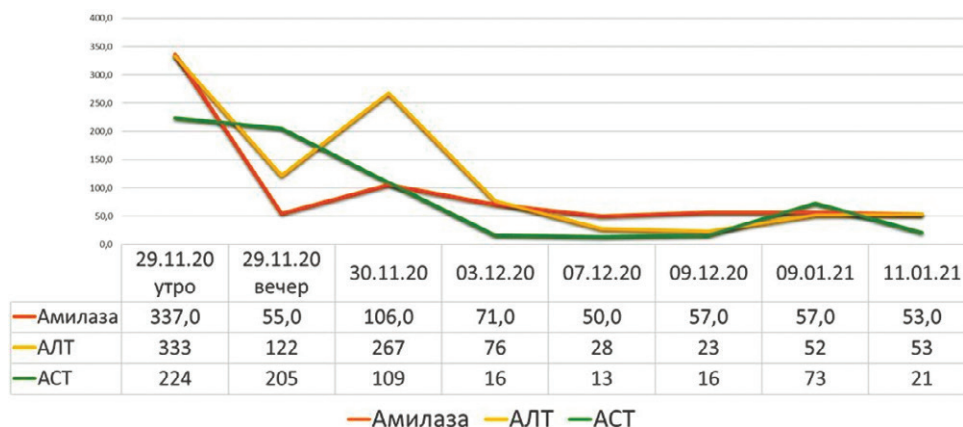
Копрограмма: Кал оформленный, коричневого, реакция на скрытую кровь отрицательная; слизь, лейкоциты, эритроциты не обнаружены, мышечные волокна без исчерченности, единично, растительная клетчатка не перевариваемая умеренно, иглы жирных кислот незначительно.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинных лимфоузлов: Желчный пузырь не увеличен, стенки

Таблица 2
Показатели общего анализа крови в динамике при повторном поступлении пациента
Table 2
Indicators of the general blood test in dynamics upon re-admission of the patient

Показатель	09.01.21	12.01.21
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	17,5	7,1
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,84	4,05
Гемоглобин, г/л	128	116
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	205	181
Гранулоциты, %	76,6	
Лимфоциты, %	16,9	
Моноциты, %	6,9	9
СОЭ, мм/час		10

Рисунок 2
Динамика показателей амилазы, АЛТ, АСТ в Ме/л за две госпитализации
Figure 2
Dynamics of amylase, ALT, AST in Me/l for two hospitalizations



не утолщены, содержимое неоднородное с гиперэхогенными подвижными включениями, размером до 3 мм в диаметре и меньше. Холедох 2,5 мм, не расширен. Поджелудочная железа не увеличена, 21×15×20 мм, с ровным, четким контуром, средней эхогенности, структура однородная. Вирсунгов проток не расширен. **Заключение:** конкременты желчного пузыря. Выписана с улучшением.

Клинический пример 2

Пациентка М.К.П., 11 лет. Находилась на лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 6, для дальнейшего лечения переведена в педиатрическое отделение ГАУЗ НГКБ № 1.

Диагноз основной: Острый холецистит (МКБ-10: K81.0), риск развития желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Осложнения: Реактивный панкреатит, реактивный гепатит.

Фон: Врожденная патология обмена желчных кислот.

Анамнез жизни: Со слов матери, аллергия на коровье молоко, состоит на учете у аллерголога, к гастроэнтерологу не обращались. Наследственность отягощена по материнской линии – желчнокаменная болезнь, а именно: прабабушка оперирована в 63 года, бабушка в 53 года, мать в 25 лет (холецистэктомия). По линии отца у бабушки панкреатит, желчнокаменная болезнь, у отца – болезнь Бехтерева.

Анамнез заболевания: Со слов ребенка, в новогоднюю ночь появились боли в спине, иррадиирующие в область грудной клетки. Родители самостоятельно дали нурофен в таблетках, после чего появилась рвота. Через некоторое время вновь ещё одна таблетка – рвота повторно. Утром вновь рвота после приема пищи. В последующие дни сохранялся болевой синдром, рвоты не было. Наблюдалось периодическое повышение температуры.

Клиника при поступлении: Состояние средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации,

сознание ясное, поведение адекватное. Кожные покровы обычного цвета и влажности, чистые. Слизистые умеренно влажные, бледно-розовые. Температура 37,7°C, ЧДД 20 в мин, SpO₂ 98 % при дыхании воздухом. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, симметрично с обеих сторон. Гемодинамика стабильная, тоны сердца ясные ритмичные, ЧСС 110 в мин. АД 124/63 мм рт. ст. Живот симметричный, обычной формы, болезненный при пальпации в эпигастральной области, в правом подреберье. Печень +1,5 см. Результаты исследований при поступлении: по результату УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки острого холецистита – неоднородное гиперэхогенное содержимое, взвесь, стенка утолщена до 6 мм, отек, под печенью – следы жидкости.

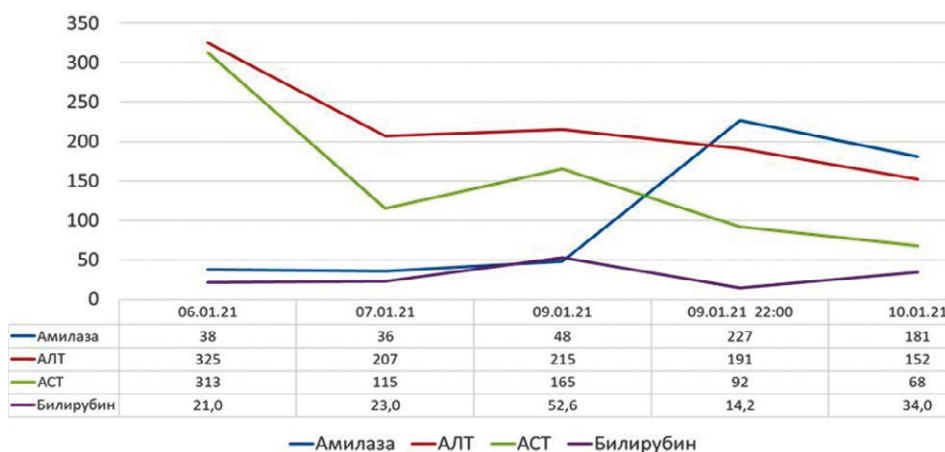
Показатели общего анализа крови в динамике представлены в таблице 3.

У данного пациента при проведении биохимического анализа крови были выявлены изменения амилазы, печеночных ферментов, уровня билирубина в динамике (рис. 3).

УЗИ органов брюшной полости: Печень в размерах незначительно увеличена. ПЗР правой доли 106 мм, ПЗР левой доли 62 мм, контуры ровные, четкие, край острый. Эхогенность паренхимы средняя, структура однородная. Очаговые изменения не

Таблица 3
Показатели общего анализа крови в динамике
Table 3
Indicators of the general blood test in dynamics

Показатель	06.01.21	07.01.21	09.01.21
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	18,7	15,0	9,0
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,12	3,38	3,58
Гемоглобин, г/л	143	119	127
Гематокрит, %	36,3	29,8	31,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	298	235	279



выявлены. Протоки не расширены. Воротная вена диаметром 7 мм, не расширена. Желчный пузырь увеличен до 86 × 30 мм, стенки утолщены до 7 мм, содержимое неоднородное с большим количеством густой взвеси (до 1/2 объема), у дна гиперэхогенные включения до 2 мм с акустической тенью – конкременты? Холедох расширен до 4,5 мм равномерно. Поджелудочная железа не увеличена 14×11×13 мм, с ровным, четким контуром, средней эхогенности, структура однородная. Вирсунгов проток не расширен, 1,4 мм. **Заключение:** Эхопризнаки холецистита, застоя в желчном пузыре.

ЭФГДС: Поверхностный антральный гастрит, выраженный дуоденит. В просвет ДПК введено 20 мл 12,5 % раствора магнезии сульфата.

Диагноз: Острый холецистит, риск развития ЖКБ. Реактивный панкреатит. Реактивный гепатит. Врожденная патология обмена желчных кислот.

Лечение: Безмолочная диета, без сырого, с элементами стола «П», в антирефлюксном режиме. Дротаверин 2 % 40 мг в сутки. Нексиум 40 мг 1 раз в сутки. Инфузионная терапия глюкозо-солевым раствором в объеме физиологических потребностей. Антибактериальная терапия: цефотаксим 3 г в сутки; гентамицин 3 мг/кг/с; урсосан 500 мг на ночь; одестон 4 мг 2 раза в сутки в/в капельно. Алмагель 10 мл через 15 мин после приема пищи + на

ночь. Стол 1. Креон по 1 капсуле 2 раза в сутки во время приема пищи. Выписана с улучшением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные нарушения билиарного тракта (ФНБТ) являются патологическим состоянием, в основе формирования которого лежат сложные нарушения моторики, слабости сфинктерных структур, развитие панкреатобилиарного и холедохпанкреатического рефлюксов, с высокой частотой встречаемые в детской популяции и занимающие значимое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Диагностика функциональных нарушений предусматривает, прежде всего, исключение органических заболеваний, в том числе желчнокаменной болезни. Особенно актуально, чтобы в педиатрии индивидуализация лечения по-прежнему оставалась существенным элементом врачевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Ursova NI. Functional disorders of the biliary tract in children as a multidisciplinary problem. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014; 33: 47-56. Russian (Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема //Альманах клинической медицины. 2014. № 33. С. 47-56.) doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-47-56
- Minushkin ON, Maslovsky LV. Diagnosis and treatment of functional disorders of the biliary tract. *Russian Medical Journal. Gastroenterology*. 2010; 18(4). Russian (Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта //РМЖ. Гастроэнтерология. 2010. Т. 18, № 4.)
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150: 62-79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

4. Tarasenko SV, Natalsky AA, Peskov OD. Diseases of the biliary tract: a textbook for students. Moscow; Berlin: Direct-Media, 2020. 100 p. Russian (Тарасенко С.В., Натальский А.А., Песков О.Д. Заболевания желчных путей: учебное пособие для студентов. Москва; Берлин: Директ-Медиа, 2020. 100 с.)
5. Zimmerman YaS. Gastroenterology: a guide. 2nd ed., revised. and additional M.: GEOTAR-Media, 2015. 816 p. Russian (Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.)
6. Sarycheva EG. Clinical gastroenterology of childhood. Monograph. T. 2. Novokuznetsk, 2016. 116 p. Russian (Сарычева Е.Г. Клиническая гастроэнтерология детского возраста. Монография. Т. 2. Новокузнецк, 2016. 116 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

САРЫЧЕВА Елена Германовна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: prof.sarycheva@mail.ru**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

САРЫЧЕВА Елена Германовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456

INFORMATION ABOUT AUTHOR

SARYCHEVA Elena Germanovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456

Статья поступила в редакцию 25.07.2022 г.

Яковлев Я.Я., Фурцев В.И., Котович М.М., Лютина Е.И., Сарычева Е.Г., Соколовская М.А.,
Загородникова О.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,

г. Новокузнецк, Россия,

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,

г. Красноярск, Россия

ЗНАНИЯ ВРАЧЕЙ ВОПРОСОВ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Поддержка женщин в период беременности и лактации положительно влияет на грудное вскармливание (ГВ), что подтверждается многими исследованиями, в том числе на уровне доказательной медицины. Систематические обзоры свидетельствуют о значимости профессиональной поддержки, предлагаемой медицинскими работниками в послеродовой период. Однако в ряде исследований российских и зарубежных авторов показан недостаточный уровень подготовки врачей в вопросах поддержки грудного вскармливания.

Целью нашего исследования является оценка базовых знаний практикующих врачей в вопросах поддержки грудного вскармливания, как наиболее дешевого и простого метода формирования здоровья ребенка.

Материалы и методы. В многоцентровое исследование были включены 484 врача различных специальностей из более 500 опрошенных в 2019 г. Опрос врачей проводился по электронным 308/484 (63,6 %) и бумажным 176/484 (36,4 %) вариантам анкет. Суммарно практикующих врачей было 79,5 % от всех включенных в исследование респондентов. Стаж работы в медицине составил 18,0 (7,0; 30,0) лет. Большинство проживали в Уральском (64,7 %) и Сибирском (25,4 %) федеральных округах РФ. Среди респондентов в основном были женщины – 426/476 (89,5 %). Возраст врачей составил 43,0 (32,0; 54,0) года.

Выводы. Полученные нами данные позволяют оценить уровень знаний врачей в вопросах поддержки грудного вскармливания. Обращает на себя внимание недостаточное понимание профессиональных базовых позиций, которые были заложены ВОЗ еще в конце XX века. Сохраняются ошибочные и устаревшие рекомендации. Негативную роль в этом играет отрицание врачами альтернативных медицинским работникам других источников обучения по ГВ беременных и кормящих женщин. Вызывает обеспокоенность низкий уровень знаний и отрицание позиций и рекомендаций ВОЗ/ЮНИСЕФ. Не исключено, что отражением всего этого является отсутствие каких-либо положительных сдвигов в показателях грудного вскармливания в Российской Федерации в течение последних 12 лет.

Ключевые слова: грудное вскармливание; обучение врачей; обучение матерей; поддержка грудного вскармливания

Yakovlev Y.Y., Furtsev V.I., Kotovich M.M., Lyutina E.I., Sarycheva E.G., Sokolovskaya M.A., Zagorodnikova O.A.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia
Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russia

DOCTORS' KNOWLEDGE OF BREASTFEEDING ISSUES

Support for women during pregnancy and lactation has a positive effect on breastfeeding, as supported by many studies, including evidence-based medicine. Systematic reviews show the importance of professional support offered to health care providers in the postpartum period. However, a number of studies by Russian and foreign authors show insufficient training of doctors in breastfeeding support.

The purpose of our study is to estimate basic knowledge of practitioners about support of breastfeeding, as the cheapest and easiest method of formation of the child's health.

Materials and Methods. The multicenter study included 484 physicians of various specialties out of more than 500 questioned in 2019. Physicians were interviewed using electronic 308/484 (63.6 %) and paper 176/484 (36.4 %) versions of questionnaires. The total number of practicing physicians was 79.5 % of all respondents included in the study. The work experience in medicine was 18.0 (7.0; 30.0) years. The majority lived in the Ural (64.7 %) and Siberian (25.4 %) federal districts of the Russian Federation. The respondents were mostly women – 426/476 (89.5 %). The age of physicians was 43.0 (32.0; 54.0) years.

Results. The data we obtained allow us to assess the level of doctors' knowledge of breastfeeding support. It is noteworthy that there is an insufficient understanding of the professional basic principles, which were established by WHO at the end of the XX century. There are still erroneous and outdated recommendations. A negative role in this is played by the denial of

Информация для цитирования:



Яковлев Я.Я., Фурцев В.И., Котович М.М., Лютина Е.И., Сарычева Е.Г., Соколовская М.А., Загородникова О.А. Знания врачей вопросов грудного вскармливания //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 72-81.



alternative sources of training on HB for pregnant and breastfeeding women by physicians. The low level of knowledge and rejection of WHO/UNICEF recommendations is a cause for concern. It is possible that this is a reflection of the lack of any positive change in breastfeeding rates in the Russian Federation over the past 12 years.

Key words: breastfeeding; training of doctors; training of mothers; breastfeeding support

Кормление грудью ребенка является физиологическим завершающим этапом реализации детородной функции женщины. Оно важно для здоровья как самой матери, так и её ребенка [1-3]. В 1923 г. академик А.А. Ухтомский ввел понятие доминанты — «Под именем «доминанты» ... понимается более или менее устойчивый очаг повышенной возбудимости центров, чем бы он ни был вызван, причем вновь приходящие в центры возбуждения служат усилению (подтверждению) возбуждения в очаге, тогда как в прочей центральной нервной системе широко разлиты явления торможения» [4].

Формирование лактационной доминанты, являющейся частью материнской доминанты, происходит в течение нескольких периодов жизни девочки, девушки, женщины. Её формирует большое количество факторов, начиная с младенческого возраста, когда мать кормит грудью дочь, и заканчивая послеродовым периодом, когда материнская и с ней лактационная доминанта у женщины достигают своего пика [3]. Во время беременности, подготовки к родам и непосредственно кормления грудью собственного ребенка основное значение имеет практическая реализация накопленных и полученных знаний [3]. Эти периоды являются наиболее чувствительными для усвоения информации о кормлении младенца [3]. При этом большое значение в информировании и поддержке женщин имеют врачи, которые наблюдают женщину и ребенка.

Поддержка женщин в период беременности и лактации положительно влияет на грудное вскармливание (ГВ), что подтверждается систематическими обзорами 2021 г. [5-8]. В исследованиях 2017 г. был показан лучший эффект сочетания дородового и послеродового обучения матерей по сравнению с только дородовой подготовкой [9, 10]. Данные систематического обзора 2019 г. свидетельствуют о том, что постоянная профессиональная поддержка, предлагаемая медицинскими работниками в послеродовой период, вероятно, будет эффективной в улучшении результатов ГВ [11-13]. В качественных доказательных исследованиях 2016-2021 гг. отмечено положительное влияние профессиональной медицинской поддержки на успех ГВ [5-7, 14, 15].

В систематическом обзоре 2021 г. показано, что наиболее успешными групповыми стратегиями поддержки и поддержания ГВ в послеродовой период являются те, которые сочетают общественную поддержку с руководством или консультированием со стороны медицинского работника или профессионального консультанта по ГВ [16].

В настоящее время рекомендации по системному подходу к обучению беременных и лактирующих матерей остаются актуальными. В ряде исследований авторы показали, что дородовые, перинаталь-

ные и послеродовые вмешательства на уровне политики, и сообщества на уровне программ продвижения ГВ в медицинских учреждениях и общественных организациях положительно сказываются на лактации [17, 18].

Многолетняя практика внедрения Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница доброжелательная к ребенку» не всегда приводит к тем результатам, которые были заложены при создании этой программы. Поэтому необходимо понимать причины недостаточной эффективности этого проекта. Одним из основных компонентов этой инициативы является подготовка медицинских работников [19]. Базовым для этих целей в настоящее время является курс ВОЗ по подготовке консультантов по грудному вскармливанию [20, 21]. Специалисты по грудному вскармливанию, кроме базового курса, обучаются теоретическим и практическим навыкам по программам подготовки сертифицированных консультантов по грудному вскармливанию [22, 23].

Качественные данные показывают, что поддержка со стороны медицинских работников имеет большое влияние, но не всегда это удовлетворяет беременных и матерей [19]. Данная ситуация может быть связана с качеством информации, получаемой от медицинских работников, и недоверием к ней.

В исследовании 2018 г., проведенного в Канаде, было показано, что педиатры в этой стране недостаточно подготовлены для поддержки ГВ во время прохождения ординатуры [24]. Недостаточное образование медицинских работников в области нормальной физиологии груди, сосания и ГВ широко признается как существенный барьер для улучшения показателей лактации [25].

Многие врачи при оказании помощи по ГВ полагаются на опыт кормления собственных детей [25]. При этом признают, что их медицинская подготовка по вопросам ГВ недостаточна [25]. В исследованиях было показано, что личный опыт влияет на тип и качество даваемых матерям советов [25]. При наличии негативного опыта у врача, он с большой долей вероятности будет рекомендовать молочные смеси [25]. Опыт самого врача в области ГВ подвержен риску в годы обучения из-за высокой нагрузки, стресса и длительного рабочего дня [25].

Российские авторы в 2014 г. опубликовали данные анализа проблем с лактацией. Одной из причин отсутствия ГВ является некачественная подготовка женщин к кормлению грудью [26]. По данным этого исследования, был очевиден пробел знаний у медицинских работников в вопросах поддержки ГВ [26]. Поддержка кормящей женщины не требует каких-либо дополнительных материальных затрат. Для ее осуществления важно понимание сути и важности проблемы ГВ, наличие качественных знаний у медицинских работников, их умение предот-

вращать и решать проблемы, препятствующие лактации [26].

По мнению российских исследователей, работа по поддержке ГВ должна осуществляться на всех этапах беременности и лактации [27]. Необходимо участие медицинского персонала всех основных звеньев лечебной сети в поддержке ГВ, требующее разработки алгоритмов их действий [27, 28].

В двух многоцентровых всероссийских исследованиях впервые в РФ нами проведена оценка уровня знаний будущих врачей в вопросах поддержки ГВ [29, 30]. Полученные результаты показали, что уже в Alma Mater студентам зачастую закладываются ошибочные, устаревшие и бездоказательные базовые знания по лактации. Причем за 12 лет существенных изменений в данном вопросе нет [29, 30]. Так же в исследовании по фактическому состоянию питания беременных и кормящих матерей мы показали, что российские и международные рекомендации по питанию этой категории женщин фактически медицинскими работниками не выполняются [1, 31]. При этом адекватное питание будущих и лактирующих матерей является неотъемлемой частью формирования здоровья ребенка.

Цель исследования – таким образом, с учетом литературных и собственных данных, целью нашего исследования является оценка базовых знаний практикующих врачей в вопросах поддержки грудного вскармливания, как наиболее дешевого и простого метода формирования здоровья ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В многоцентровое исследование были включены 484 врача различных специальностей из более 500 опрошенных в 2019 г. Опрос врачей проводился по электронным 308/484 (63,6 %) и бумажным 176/484 (36,4 %) вариантам анкет. В нашем исследовании использовался опросник, аналогичный анкете для студентов медицинских вузов в собственных исследованиях 2009-2011 гг. и 2018-2019 гг. [29, 30]. Информированное добровольное согласие в письменном виде от респондентов не получали, поскольку никакого вмешательства, использования лекарственных препаратов или лечебных процедур не было. В любой момент участники могли прекратить вводить данные, что расценивалось как отказ от участия. В сформированной группе «Врачи» практикующих педиатров и неонатологов было 300/459 (65,4 %), практикующих акушеров-гинекологов – 65 (14,2 %), администраторов и заведующих отделениями – 29 (6,3 %), врачей общей практики и семейных врачей – 7 (1,5 %), врачей различных узких специальностей – 55 (12,0 %), научных работников – 3 (0,7 %) респондента. Суммарно практикующих врачей было 79,5 % от всех включенных в исследование респондентов. Стаж работы в медицине составил 18,0 (7,0; 30,0) лет. Большинство проживали в Уральском (64,7 %) и Сибирском (25,4 %) федеральных округах РФ. Среди респондентов в основном были женщины –

426/476 (89,5 %). Возраст врачей составил 43,0 (32,0; 54,0) года. В семье у 90,6 % (413/456) всех опрошенных были дети. Из 364 женщин с детьми, 342 (94,0 %) кормили своего ребенка грудью в течение 12,0 (6,0; 18,0) месяцев.

Проводился расчет индекса доверия (ИД) к источникам информации по ГВ по результатам ответов на вопросы «Из каких источников необходимо женщинам получать информацию по грудному вскармливанию?» и «К чьим советам и к каким источникам по грудному вскармливанию должна прислушиваться кормящая мать?» [30]. ИД соответствовал доле совпадений рекомендуемых источников и рекомендаций к ним прислушиваться [30]. Например, респонденты указывали в качестве источника информации врачей, при этом они не указывали, что к их рекомендациям нужно прислушиваться [30]. Другие указывали в качестве источника информации врачей и рекомендовали к ним прислушиваться [30]. Соответственно, ИД первых кодировался как «нет», вторых – как «да» [30]. ИД к источнику соответствовал доле ответов «да» – чем больше совпадений, тем больше доверие [30].

Для оценки практических знаний были заданы вопросы о трещинах груди, действиях при возможном недостатке молока, стимуляции лактации, оценке лактации и достаточности питания младенцев.

Статистические методы. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием лицензионной программы STATISTICA 13RU. При проведении анализа пропущенные данные (отсутствие ответа в опроснике) исключались из статистической обработки. Количественные данные в исследовании не имели нормальное распределение, что определялось критерием Шапиро-Уилка. В связи с этим, для описания этих показателей использовались число выборочных данных из общего количества объектов исследования (n/N), медиана (Me) и интерквартильный размах (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й процентиля). Данные приведены в виде Me (LQ; UQ). Качественные данные описывались с использованием выборочной абсолютной частоты и указанием общего числа наблюдений (n/N) и относительных частот (%). Для оценки корреляции и ассоциации признаков использовался непараметрический метод гамма-корреляции (γ) с учетом большого количества совпадающих значений. Указывались степень корреляции, направление связи и уровень статистической значимости (p). Степень корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока: 0,1-0,3 – слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – заметная, 0,7-0,9 – высокая и 0,9-0,99 – весьма высокая.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие вопросы грудного вскармливания и подготовка беременных. Считают, что только желания женщины недостаточно для успешного ГВ, 290/476 (60,9 %) врачей. По мнению большинства (81,6 %) врачей, кормить грудью можно не менее

12 месяцев – 24 (18,0; 24,0) месяцев. Еще 73/429 (17,0 %) врача указали, что длительность кормления грудью не ограничена и зависит от желания женщины. Менее года допускали длительность ГВ шесть респондентов.

Практически все врачи отметили потребность в большем количестве информации по ГВ и необходимости подготовки беременных к предстоящей лактации (95,8 % и 99,2 % соответственно). В подготовке беременных основное значение врачи отводят медицинским работникам. Их указали 219/296 (74,0 %) врачей. Среди 219 медицинских работников педиатры отмечены в 123 (56,2 %), акушеры-гинекологи – в 95 (43,4 %), врачи других специальностей – в 67 (30,6 %), средний медперсонал – в 76 (34,7 %) ответов. Не указали специальность 32 (14,6 %) респондента.

Значительно реже в качестве источника информации по ГВ для беременных врачи называли обученных специалистов (15,9 %) и различные обучающие курсы с группами поддержки (9,5 %). Интернет (2,4 %), родственники (1,7 %) и психологи (1,4 %) отмечены редко. По мнению врачей, средства массовой информации (0,7 %) и самостоятельное обучение (0,3 %) практически не являются источниками информации по ГВ для беременных.

Государственные медицинские учреждения для проведения подготовки беременных указали только 58/296 (19,6 %) врачей. Среди этих респондентов основная роль отводится женской консультации (81,0 %). Родильный дом и детская поликлиника отмечены соответственно в 34,5 % и 22,4 % ответов. Различные центры поддержки грудного вскармливания указали только 3,4 % опрошенных.

Поддержка кормящих женщин. В качестве источника информации по ГВ для кормящих женщин врачи указывали медицинских работников в 133/263 (50,6 %) ответах, из числа которых педиатры отмечены в 61 (45,9 %), акушеры-гинекологи – в 15 (11,3 %), врачи различных специальностей – в 58 (43,6 %) и средние медицинские работники – в 22 (16,5 %) ответах.

Другие источники информации по грудному вскармливанию для кормящих матерей включали Интернет (22,1 %), литературу (17,5 %), специально обученные поддержке грудного вскармливания специалисты (17,1 %), средства массовой информа-

ции (16,7 %) и различные обучающие курсы (16,3 %). По мнению врачей, родственники женщин (1,5 %), рекомендации ВОЗ (0,8 %) и самостоятельная подготовка (0) не имеют никакого значения для кормящих матерей.

Государственные медучреждения для поддержки кормящих матерей отмечены в 65/263 (24,7 %) ответах. Из них основную роль врачи отводят женской консультации (66,2 %). Несколько реже упоминались детская поликлиника 31 (47,7 %) и родильный дом 16 (24,6 %).

Самый высокий ИД врачи отводят медицинским работникам – 42,4 %. Среди медицинских работников больше всего врачи предлагают доверять педиатрам – у них ИД составил 36,4 %. У врачей различных специальностей ИД составил 34,7 %, акушеров-гинекологов – 4,2 % и среднего медицинского персонала – 10,2 %. Только каждый десятый врач считает, что обученным специалистам можно доверять – ИД этой категории составил 9,0 %. Всем остальным источникам, в том числе Интернету, литературе и государственным медучреждениям, по мнению врачей, не стоит доверять.

Начальный уровень знаний. Основные вопросы по знаниям начального уровня у врачей не вызвали затруднений – на них получено от 53 % до 100 % правильных ответов (табл. 1).

Ошибочные знания. Каждый пятый врач считает, что ребенка на исключительно грудном вскармливании (ИГВ) необходимо допаивать – 89/472 (18,9 %). Высока доля ошибочных мнений врачей о том, что необходимо готовить молочные железы к лактации и регулярно сцеживаться для успешного ГВ – так считают соответственно 369/482 (76,7 %) и 210/482 (43,6 %) респондентов. При определении корреляционных и ассоциативных связей пола и возраста респондентов, стажа работы, наличия детей, факта и длительности их кормления грудью с ошибочными знаниями были выявлены либо слабые связи ($\gamma \leq 0,11$), либо статистически незначимые ($p > 0,05$).

Оптимальное питание младенцев. До введения прикорма из 484 ответивших врачей лучшим питанием считают грудное молоко 78,3 % и адаптированную смесь 17,6 %. При отсутствии грудного молока среди 484 ответивших врачей 94,8 % считают оптимальным адаптированную смесь. Другие продукты

Таблица 1
 Ответы на вопросы начального уровня в группе «Врачи» (n = 484)
 Table 1
 Answers to entry-level questions in the «Doctors» group (n = 484)

Ответы	«Врачи», n/N (%)
В первые месяцы нужно кормить по требованию	436/477 (91,4)
Лактация зависит от правильного прикладывания	436/479 (91,0)
Первое прикладывание должно быть сразу	473/483 (97,9)
Знают, что такое молозиво	481/481 (100)
Знают о пользе молозива	475/479 (99,2)
Знают, что объем молока не зависит от количества съеденной матерью пищи	430/479 (89,8)
Знают, что объем молока не зависит от количества выпитой жидкости	252/475 (53,1)

питания в обоих случаях врачи называли в значительном проценте ответов.

Прикормы. Оптимальным возрастом введения первого прикорма 91,5 % (443/484) врачей считают 5,0 (4,0; 6,0) месяцев жизни ребенка. При этом на дополнительный вопрос о необходимости введения соков в два месяца ответили утвердительно 13,2 % (61/461) респондентов. Желательный возраст ИГВ врачи определяют 6,0 (6,0; 12,0) месяцами. Вводить иную пищу, чем грудное молоко, также предлагают с 6,0 (5,0; 6,0) месяцев жизни ребенка. Эти два показателя и возраст первого прикорма являются одним и тем же значением, который ВОЗ определяет 6 месяцами жизни ребенка. Врачи назвали все три значения одинаковыми только в 32,7 % (102/312) ответов.

Практические вопросы. Врачи указали 21 причину появления у кормящей матери трещин сосков, из которых чаще всего отмечено неправильное прикладывание ребенка к груди – 151/267 (56,6 %) ответ. Остальные 20 причин были отмечены с частотой менее 5 %.

Недостаточность молока врачи предлагают определять 38 методами, из которых большая часть не имеет отношения к объективным признакам гипогалактии, а именно – оценке прибавки массы тела и частоты мочеиспусканий. Эти два объективных признака недостаточности лактации одновременно назвали только 19/285 (6,7 %) человек. Также, при жалобе кормящей матери на нехватку молока, только 5/285 (1,8 %) врачей указали на необходимость в первую очередь объективно оценить проблему – действительно ли ребенку не хватает молока. Из них 2 ответивших отметили, что нужно оценить массу тела ребенка, и ни один не назвал второй объективный признак недостаточности лактации – оценку частоты мочеиспусканий. Наиболее часто врачи предлагали при жалобе матери на нехватку молока оказать психологическую поддержку 14,7 % (42/285) и провести контрольные взвешивания 23,0 % (68/285).

Для оценки недостаточности питания детей на ИГВ предложили использовать оценку массы тела 245/291 (84,2 %) врачей и частоту мочеиспусканий 98/291 (33,7 %). Вместе эти два объективных признака оценки питания в первом полугодии одновременно отметили 75/291 (25,8 %). Также врачи предложили еще 26 «сомнительных» и «субъективных» способа (по терминологии ВОЗ), из которых чаще всего указывались беспокойство ребенка – 23,4 %, различные нарушения дефекации – 14,4 %, задержка развития – 10,4 % и плач – 9,6 %. Реже были названы различные нарушения сна (4,8 %) и капризное поведение (2,7 %). Контрольные кормления для оценки достаточности питания считают необходимыми 5/291 (1,7 %) врачей. Остальные признаки отмечены менее чем в 5 % ответов.

Объективные признаки недостаточности питания у ребенка на ИГВ (оценка прибавок массы тела и частоты мочеиспусканий) совпадают с критериями оценки достаточности лактации. В качестве объек-

тивного критерия одновременно обеих проблем оценку массы тела указали 89/294 (30,3 %) врачей, частоту мочеиспусканий – 17/294 (5,8 %) и оба признака вместе – только 10/294 (3,4 %).

Рекомендации ВОЗ. В качестве нормы частоту мочеиспусканий не реже 6-8 раз в день указали 80,8 % (383/474) врачей. О допустимой ежемесячной минимальной прибавке массы тела в течение первого полугодия 500-600 г в месяц знают 6,7 % (28/418) врачей. Большинство респондентов указывают в качестве этого значения нормы средних прибавок по каждому месяцу первого полугодия (табл. 2).

Стимуляция лактации. Для стимуляции лактации опрошенные врачи предложили 18 различных рекомендаций. Чаще всего (табл. 3) врачи предлагали коррекцию организации кормления грудью 52,6 %; рекомендации, основанные на физиологии лактации 33,6 %; психологический настрой 26,6 % и различные чаи для лактации 19,2 %. Остальные варианты стимуляции были предложены с частотой менее 10 % каждая.

От 4,9 % до 28,7 % врачей считают, что необходимо использовать предложенные на выбор продукты для увеличения лактации (табл. 4).

Таблица 2
Допустимые минимальные прибавки по месяцам по мнению респондентов в группе «Врачи» (n = 484)

Table 2
Permissible minimum increase by months according to the respondents in the "Doctors" group (n = 484)

Возрастной период	Прибавки, г	
	Me	LQ; UQ
С 0 до 1 месяца	600,0	600; 700
С 1 до 2 месяцев	800,0	600; 800
С 2 до 3 месяцев	700,0	600; 800
С 3 до 4 месяцев	700,0	500; 750
С 4 до 5 месяцев	600,0	500; 700
С 5 до 6 месяцев	600,0	500; 650

Таблица 3
Наиболее частые рекомендации по стимуляции в группе «Врачи» (n = 484)

Table 3
The most frequent recommendations for stimulation in the "Doctors" group (n = 484)

Способ	%
Правильная организация кормления грудью	52,6
Рекомендации, основанные на физиологии лактации	33,6
Психологический настрой	26,6
Коррекция питания матери для повышения лактации	21,7
Различные варианты чая для стимуляции	19,2
Лекарственные препараты	8,5
Необходимо пить много жидкости	8,5
Соблюдение режима дня	8,3
Физиолечение	7,6
Массаж молочной железы, гигиена, уход	7,2

Таблица 4

Выбор продуктов для увеличения лактации в группе «Врачи» (n = 484)

Table 4

The choice of products to increase lactation in the group "Doctors" (n = 484)

Продукты	Рекомендовали использовать, n/N (%)
Орехи	136/474 (28,7 %)
Фрукты	63/474 (13,3 %)
Сгущенное молоко	46/474 (9,7 %)
Мед	30/474 (6,3 %)
Шоколад	23/474 (4,9 %)

При определении корреляционных и ассоциативных связей пола и возраста респондентов, стажа работы, наличия детей, факта и длительности их кормления грудью с ошибочными знаниями были выявлены либо слабые связи ($\gamma \leq 0,17$), либо статистически незначимые ($p > 0,05$).

Вопросы высокого уровня сложности по ГВ.

Вопросы по поддержке грудного вскармливания высокого уровня сложности вызвали у врачей затруднения. Максимально часто верные ответы были даны на вопрос об основном действии при лактостазе и начале неинфекционного мастита – на этот вопрос верно ответили 92,3 % врачей (табл. 5). Практический вопрос о ведении нагрудания молочной железы вызвал наибольшие затруднения – на него ответили только 6,1 % врачей. Механизмы формирования пищевой толерантности у детей на исключительно грудном вскармливании понимают 183/484 (37,8 %) респондентов.

При определении корреляционных и ассоциативных связей пола и возраста респондентов, стажа работы, наличия детей, факта и длительности их кормления грудью с ошибочными знаниями были выявлены либо слабые связи ($\gamma \leq 0,19$), либо статистически незначимые ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних лет в зарубежных систематических обзорах и метаанализах было показано положительное влияние на ГВ дородовой подготовки и послеродовой поддержки матерей [5-10]. Профессиональная поддержка специалистами по ГВ и медицинскими работниками может также улучшить ситуацию [5-7, 11, 14, 15]. Продвижение Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница доброжелательная к ребенку» позволяет реализовать это при условии целенаправленной подготовки медицинских работников. Подготовка и обучение важны, поскольку в ряде исследований был показан недостаточный уровень или качество знаний медицинских работников в вопросах ГВ. Это может быть связано как с дефицитом современной качественной информации по лактации, так и с субъективным подходом вра-

чей, основанном на собственном опыте [19, 24, 25]. В российской литературе вопрос подготовки врачей по ГВ поднимается редко, и только в отдельных публикациях. При этом отмечается важность поддержки беременных и кормящих матерей и необходимости участия в этом медицинских работников [26, 27].

В нашем исследовании были получены ожидаемые результаты, поскольку проведенный ранее нами сравнительный анализ уровня знаний будущих врачей за 12 лет показал недостаточную базовую подготовку выпускников медицинских вузов РФ в вопросах лактации [29, 30]. Исходя из этого, нами был проведен анализ знаний вопросов ГВ врачей, средний возраст которых составил 43 года и стаж работы 18 лет. В выборке преобладали женщины, имеющие опыт кормления грудью в среднем 12 месяцев.

По мнению большинства врачей, основное значение в подготовке беременных (74 %) отводится медицинским работникам. При этом подготовку беременных в медицинских государственных учреждениях считает необходимой только каждый пятый врач. Обученные консультанты по ГВ указаны только в 15,9 % ответов. Все остальные источники подготовки беременных к лактации, по мнению врачей, практически не имеют значения.

Для поддержки лактирующих матерей медицинские работники отмечены в половине ответов респондентов. Медицинские государственные учреждения

Таблица 5

Верные ответы на вопросы высокого уровня сложности в группе «Врачи» (n = 484)

Table 5

Correct answers to questions of a high level of complexity in the "Doctors" group (n = 484)

Вопросы	Верные ответы, n/N (%)
Основным в лечении лактостаза и начального периода неинфекционного мастита является адекватное выведение молока	418/453 (92,3 %)
Лактогенез I продолжается с середины беременности до 2 дня после родов	153/478 (32,0 %)
Лактогенез III заканчивается примерно через 30-40 дней после последнего кормления ребенка грудью	267/440 (60,7 %)
Главной причиной недостаточной выработки молока является неадекватное и редкое удаление молока	143/458 (31,2 %)
Максимальный уровень жира в материнском молоке определяется, когда грудь относительно пуста	112/446 (25,1 %)
При нагрудании молочной железы в роддоме для «комфортного» прикладывания ребенка может помочь холод на грудь до кормления	27/441 (6,1 %)
Понимают механизм формирования пищевой толерантности у ребенка в период питания грудным молоком	183/484 (37,8 %)

указал только каждый четвертый респондент. Остальные источники отмечены в 16-22 % ответов.

Врачи фактически не считают необходимым давать беременным и кормящим женщинам ссылки на рекомендации ВОЗ/ЮНИСЕФ по ГВ несмотря на то, что основополагающие позиции по лактации представлены именно в руководствах этих организаций [20, 21].

Более показательным является расчетный индекс доверия к источникам информации — респонденты в нашем исследовании предлагают доверять исключительно медицинским работникам (42,4 %). Только каждый десятый рекомендует доверять специалистам по ГВ, которые подготовлены именно для оказания такой помощи беременным и кормящим женщинам. Всем остальным источникам по ГВ, включая современные рекомендации ВОЗ/ЮНИСЕФ, врачи считают, не следует доверять. Данная позиция респондентов в нашем исследовании полностью исключает рекомендации многих руководств и организаций, занимающихся целенаправленно вопросами поддержки лактации [20-23, 25].

Вопросы по ГВ начального уровня (необходимость кормления по требованию, время первого прикладывания, влияние прикладывания на ГВ, значение молозива, отсутствие влияния выпитой жидкости и питания матери на лактацию) не требуют специальных медицинских знаний — это достаточно известные позиции по лактации. Большинство респондентов (90-100 %) ответили на них верно. Несколько меньше (53 %) врачей знают, что объем молока не зависит от выпитой жидкости. Несмотря на данные многолетних рекомендаций, среди врачей остается ошибочное мнение о необходимости допаивания водой в первом полугодии, подготовки груди к лактации и регулярных сцеживаний для успешного ГВ. Знание верных ответов не было связано с полом и возрастом респондентов, стажем работы, наличием детей, фактом и длительностью их кормления грудью.

В настоящее время врачи практически не рекомендуют использовать прикормы ранее 4 месяцев жизни — эту рекомендацию дал только каждый десятый респондент. В целом, рекомендации врачей по возрасту введения прикорма соответствуют международным и российским рекомендациям [1, 20-23, 25].

При анализе ответов на практические позиции обращает внимание большое количество их вариантов — 38 методов определения нехватки молока, 28 вариантов оценки недостаточности питания и 21 причина появления трещин сосков у кормящих матерей. При этом, для определения нехватки молока и недостаточности питания необходимы всего два объективных критерия — динамика массы тела и частота мочеиспусканий. А для ведения матерей с трещинами груди нужно помнить, что основная причина этой проблемы — неправильное прикладывание [20, 21, 25]. Столь «расплывчатые» знания могут быть связаны с отсутствием однозначных

рекомендаций в российской литературе и отрицание самими врачами руководств по лактации ВОЗ/ЮНИСЕФ.

Также наше исследование показало, что у врачей отсутствует понимание разницы между минимально допустимой и средней ежемесячной прибавкой массы тела. Респонденты указали в качестве этого показателя средние значения, которые рекомендуются в руководствах с 70-80 гг. XX века [30]. Завышение минимально допустимой ежемесячной прибавки может приводить к необоснованному назначению докорма с последующим переходом детей на искусственное вскармливание [30]. Это полностью совпадает с полученными нами данными по знанию этого вопроса студентами медицинских вузов РФ [30].

Обширность рекомендаций по стимуляции лактации (18 различных вариантов) также указывает на отсутствие четкого понимания физиологии лактации. Фрукты, сгущенное молоко, мед и шоколад рекомендуют для увеличения грудного молока менее 10 % респондентов. Однако использование орехов с этой целью указал каждый третий врач. Причем эти позиции не были связаны с полом и возрастом респондентов, стажем работы, наличием детей, фактом и длительностью их кормления грудью. Также не было такой связи с ответами на вопросы повышенной сложности. На них получены неоднозначные ответы. Более 90 % врачей знают, как вести начальные стадии лактостаза и мастита, более 60 % отметили верно длительность лактогенеза III (основного периода лактации). На остальные вопросы верно ответили от 6 % до 30 % врачей. Это вполне объяснимо, поскольку таких «тонких» вопросов чаще касаются специально обученные консультанты по ГВ. Однако, врачи отрицают необходимость подготовки последними будущих и кормящих матерей. Отсутствие понимания формирования пищевой толерантности у врачей отражено в последнем вопросе — на него верно ответили только 38 %. Данная позиция понятна, поскольку в период обучения в медицинских вузах данная информация студентам не предоставляется — об этом знают только 8 % будущих врачей [30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные позволяют оценить уровень знаний врачей в вопросах поддержки грудного вскармливания. Обращает на себя внимание недостаточное понимание отдельных позиций, которые были заложены ВОЗ еще в конце XX века, и которые являются базовыми для профессиональной поддержки кормящих матерей. Сохраняются ошибочные и устаревшие рекомендации, но в меньшей степени, чем у выпускников медицинских вузов. Это можно объяснить нехваткой современной, качественной и доказательной информации по грудному вскармливанию в программах обучения врачей, неоднозначностью позиций по многим вопросам лактации и отсутствием единой программы

подготовки специалистов по грудному вскармливанию в России. Негативную роль в этом играет отрицание врачами альтернативных медицинским работникам других источников обучения по ГВ беременных и кормящих женщин. Вызывает обеспокоенность низкий уровень знаний и отрицание позиций и рекомендаций ВОЗ/ЮНИСЕФ. Не исключено, что отражением всего этого является отсутствие каких-либо положительных сдвигов в показателях грудного вскармливания в Российской Федерации в течение последних 12 лет.

Ограничения исследования

Результаты нашего исследования не позволяют распространить оценку уровня знаний на всех вра-

чей России. Это связано со сложностью получить случайную выборку без участия административных ресурсов, в частности Министерства здравоохранения РФ. В нашей работе есть смещение по географии регионов. С другой стороны, наше исследование является пилотным, на основании которого можно сформировать полноценную репрезентативную работу.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Baranov AA, Tutel'yan VA, Chumakova OV, Fisenko AP, Nikityuk DB, Namazova-Baranova LS, i dr. Programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii: metodicheskiye ukazaniya. M., 2019. 112 s. Russian (Баранов А.А., Тутельян В.А., Чумакова О.В., Фисенко А.П., Никитюк Д.Б., Намазова-Баранова Л.С., и др. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические указания. М., 2019. 112 с.)
2. Vorontsov IM, Fateeva EM. Natural feeding of children. Its meaning and support. St. Petersburg, 1998. 272 p. Russian (Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. СПб, 1998. 272 с.)
3. Fedorchenko NV. Interdisciplinary view at the potential of natural feeding by improving the demographic situation in Russia. *Modernization of Russian society: management strategies, issues of law enforcement and training*: Mater. XX All-Russian Scient Conf (national with international participation), 2019. P. 550-559. Russian (Федорченко Н.В. Междисциплинарный взгляд на потенциал естественного вскармливания в улучшении демографической ситуации в России // Модернизация российского общества: стратегии управления, вопросы правоприменения и подготовки кадров: Матер. XX Всероссийской научной конференции (национальной с международным участием), 2019. С. 550-559.)
4. Ukhtomskiy AA. Izbrannyye trudy /pod red. Ye.M. Kreps. Leningrad, 1978. Вып. Nauka. Russian (Ухтомский А.А. Избранные труды /под ред. Е.М. Крепса. Ленинград, 1978. Вып. Наука.)
5. Cordell A, Elverson C. Interventions to Improve Breastfeeding Outcomes from Six Weeks to Six Months: A Systematic Review. *Western journal of nursing research*. 2021; 43(6): 583-596.
6. Brockway M, Benzies K, Hayden KA. Interventions to Improve Breastfeeding Self-Efficacy and Resultant Breastfeeding Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hum Lact*. 2017; 33(3): 486-499. doi: 10.1177/0890334417707957
7. Yonemoto N, Dowswell T, Nagai S, Mori R. Schedules for home visits in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7): CD009326. doi: 10.1002/14651858.CD009326.pub2
8. Maleki A, Faghizadeh E, Youseflu S. The Effect of Educational Intervention on Improvement of Breastfeeding Self-Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol Int*. 2021; 2021: 5522229. doi: 10.1155/2021/5522229
9. Meedy S, Fernandez R, Fahy K. Effect of educational and support interventions on long-term breastfeeding rates in primiparous women: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2017; 15(9): 2307-2332. doi: 10.11124/JBISRI-2016-002955
10. Skouteris H, Bailey C, Nagle C, Hauck Y, Bruce L, Morris H. Interventions Designed to Promote Exclusive Breastfeeding in High-Income Countries: A Systematic Review. *Breastfeed Med*. 2014; 9(3): 113-27. doi: 10.1089/bfm.2013.0081
11. Cheng LY, Wang X, Mo PK-H. The effect of home-based intervention with professional support on promoting breastfeeding: a systematic review. *Int J Public Health*. 2019; 64(7): 999-1014. doi: 10.1007/s00038-019-01266-5
12. Campbell SH, de Oliveira Bernardes N, Tharmaratnam T, Vieira FVM. Educational Resources and Curriculum on Lactation for Health Undergraduate Students: A Scoping Review. *J Hum Lact*. 2022; 38(1): 89-99. doi: 10.1177/0890334420980693
13. Yang S-F, Salamonson Y, Burns E, Schmied V. Breastfeeding knowledge and attitudes of health professional students: a systematic review. *Int Breastfeed J*. 2018; 13: 8. doi: 10.1186/s13006-018-0153-1
14. Wouk K, Lara-Cinisomo S, Stuebe AM, Poole C, Petrick JL, McKenney KM. Clinical Interventions to Promote Breastfeeding by Latinas: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 137(1): e20152423. doi: 10.1542/peds.2015-2423
15. McFadden A, Gavine A, Renfrew MJ, Wade A, Buchanan P, Taylor JL. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2(2): CD001141. doi: 10.1002/14651858.CD001141.pub5
16. Rodríguez-Gallego I, Leon-Larios F, Corrales-Gutierrez I, González-Sanz JD. Impact and Effectiveness of Group Strategies for Supporting Breastfeeding after Birth: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5): 2550. doi: 10.3390/ijerph18052550

17. Ahmed KY, Agho KE, Page A, Arora A, Ogbo FA. Interventions to improve infant and young child feeding practices in Ethiopia: a systematic review. *BMJ Open*. 2021; 11(8): e048700. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048700
18. Segura-Pérez S, Hromi-Fiedler A, Adnew M, Nyhan K, Pérez-Escamilla R. Impact of breastfeeding interventions among United States minority women on breastfeeding outcomes: a systematic review. *Int J Equity Health*. 2021; 20(1): 72. doi: 10.1186/s12939-021-01388-4
19. Fallon VM, Harrold JA, Chisholm A. The impact of the UK Baby Friendly Initiative on maternal and infant health outcomes: A mixed-methods systematic review. *Matern Child Nutr*. 2019; 15(3): e12778. doi: 10.1111/mcn.12778
20. World Health Organization. Combined course on growth assessment and IYCF counselling /World Health Organization – World Health Organization, 2012.
21. World Health Organization. Infant and young child feeding counselling: an integrated course: participant’s manual /World Health Organization, U.N.C. Fund (UNICEF) – World Health Organization, 2021.
22. Association I.L.C. Core Curriculum For Lactation Consultant Practice /I.L.C. Association – Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2012. Вып. 3 edition. 903 p.
23. Smith L. Comprehensive Lactation Consultant Exam Review, 4th Edition, 2017. Вып. Burlington, MA : Jones&Bartlett Learning. 362 p.
24. Esselmont E, Moreau K, Aglipay M, Pound CM. Residents’ breastfeeding knowledge, comfort, practices, and perceptions: results of the Breastfeeding Resident Education Study (BRESt). *BMC Pediatr*. 2018; 18(1): 170. doi: 10.1186/s12887-018-1150-7
25. Lawrence RA, Lawrence RM, Noble L, Rosen-Carole C, Stuebe AM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. Philadelphia, PA: Elsevier, 2022. 1088 p.
26. Kulakova G.A., Solov’eva N.A., Kurmaeva E.A. Breast Feeding as a Problem of the XXI Century. *Current Pediatrics*. 2014; 13(3): 93-96. Russian (Кулакова Г.А., Соловьёва Н.А., Курмаева Е.А. Грудное вскармливание как проблема XXI века // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 3. С. 93-96.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i3.1034>
27. Kon’ IYa, Pyr’yeva EA, Gmshinskaya MV. Main approaches to support of breastfeeding at different stages of prenatal care and care of breastfeeding women. *Farmateka*. 2016; 12(325): 37-39. Russian (Конь И.Я., Пыр’ева Е.А., Гмошинская М.В. Основные подходы к поддержке грудного вскармливания на различных этапах наблюдения за беременными и кормящими женщинами //Фарматека. 2016. № 12(325). С. 37-39.)
28. Kashirskaya EI, Kameneva OR, Cheremina NI, Polyamina EZ. To the issue of breastfeeding support: from theory to practice. *Medical Council*. 2020;(1):24-29. Russian (Каширская Е.И., Каменева О.П., Черемина Н.И., Полянина Э.З. К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике //Медицинский Совет. 2020. № 1. С. 24-29.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-24-29>
29. Yakovlev YU, Manerov FK, Furtsev VI, Kaznacheeva LF, Surovikina EA, Lobanov YF, et al. Breast feeding: results of a retrospective multicenter survey of a level of future doctor’s education. *Current Pediatrics*. 2011; 10(5): 10-16. Russian (Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К., Фурцев В.И., Казначеева Л.Ф., Суrowикина Е.А., Лобанов Ю.Ф., и др. Грудное вскармливание: результаты ретроспективного многоцентрового исследования уровня знаний будущих врачей // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 5. С. 10-16.)
30. Yakovlev YU, Manerov FK, Furtsev VI, Shcherbak VA, Shcherbak NM, Lobanov UF, et al. Knowledge of Future Doctors (Senior Students, Interns, Residents) on Breastfeeding: Cross-Sectional Study. *Current Pediatrics*. 2021; 20(4): 292-309. Russian (Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К., Фурцев В.И., Щербак В.А., Щербак Н.М., Лобанов Ю.Ф., и др. Знания будущих врачей (студентов старших курсов, интернов, ординаторов) по вопросам грудного вскармливания: одномоментное исследование //Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 4. С. 292-309.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2285>
31. Yakovlev YaYa, Manerov FK, Kotovich MM, Schepetkov SP, Sokolovskaya MA. Assessment of the actual nutritional state of pregnant and lactating women. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020; 4(83): 12-18. Russian (Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К., Котович М.М., Щепетков С.П., Соколовская М.А. Оценка фактического состояния питания беременных и кормящих женщин //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. № 4(83). С. 12-18.) DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10043

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: novoped@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

<p>ФУРЦЕВ Владимир Иванович, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропаевтики детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; Национальный эксперт международной Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку», г. Красноярск, Россия. E-mail: vladimir.furtzev@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7055-7355</p>	<p>FURTSEV Vladimir Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases with a PO course, Krasnoyarsk State Medical University; National expert of the international WHO/UNICEF Initiative Child Friendly Hospital, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: vladimir.furtzev@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7055-7355</p>
<p>КОТОВИЧ Марина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427</p>	<p>KOTOVICH Marina Mikhailovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kotovichmm@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1995-6427</p>
<p>ЛЮТИНА Елена Ивановна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, зам. директора по науке и развитию, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: elenalutina@mail.ru ORCID: 0000-0002-7117-9293</p>	<p>LYUTINA Elena Ivanovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Deputy Director for Science and Development, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: elenalutina@mail.ru ORCID: 0000-0002-7117-9293</p>
<p>САРЫЧЕВА Елена Германовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456</p>	<p>SARYCHEVA Elena Germanovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prof.sarycheva@mail.ru ORCID: 0000-0002-2719-5456</p>
<p>СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru</p>	<p>SOKOLOVSKAYA Marina Afanasievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru</p>
<p>ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957</p>	<p>ZAGORODNIKOVA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957</p>

Статья поступила в редакцию 11.07.2022 г.

Загородникова О.А., Яковлев Я.Я., Гаврилова Е.Н., Шабашкевич Е.П., Осокина И.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У НОВОРОЖДЕННОГО МЛАДЕНЦА

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) представляет собой редкое заболевание. ГКЛ не является наследственным, генетически детерминированным заболеванием. Эпидемиология ГКЛ изучена недостаточно.

Цель исследования – представить клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у новорожденного и описать трудности его диагностики.

Материалы и методы. Представлен клинический случай ГКЛ у новорожденного мальчика. Ведущим в клинике при рождении был кожный синдром в виде геморрагической сыпи и полиморфных, распространенных элементов на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, лице. Первоначально был заподозрен диагноз герпетической инфекции. Однако ввиду отсутствия положительных результатов ПЦР-диагностики, а также сомнений в достоверности диагноза, младенец был выписан с формулировкой по заключительному диагнозу «Инфекционный васкулит невыясненной этиологии». Позже, в возрасте двух месяцев, когда у пациента появились осложнения с мультисистемным поражением костей скелета, легких, костного мозга, по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований диагностировали ГКЛ.

Результаты. ГКЛ – довольно редко встречающаяся патология, клиническая картина которой разнообразна и неспецифична, что обуславливает трудности диагностики. В представленном случае для ранней диагностики следовало провести биопсию кожных элементов, что позволило бы своевременно поставить правильный диагноз и предотвратить осложнения.

Ключевые слова: редкое заболевание; гистиоцитоз; клетки Лангерганса; новорожденные; диагностика; мультисистемное поражение

Zagorodnikova O.A., Yakovlev Y.Y., Gavrilo E.N., Shabashkevich E.P., Osokina I.V.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

A RARE DISEASE OF CONGENITAL HISTIOCYTOSIS FROM LANGERHANS CELLS IN A NEW-BORN BABY

Histiocytosis from Langerhans cells (HCL) is a rare disease. HCL is not a hereditary, genetically determined disease. The epidemiology of HCL has not been studied enough.

Purpose of the study – the aim is to present a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (HCL) in a newborn and describe the difficulties of its diagnosis.

Basic provisions. A clinical case of HCL in a newborn boy is presented. Leading in the clinic at birth was a skin syndrome in the form of hemorrhagic rash and polymorphic, common elements on the skin of the trunk, limbs, scalp, face. Initially, a diagnosis of herpes infection was made. However, due to the lack of positive results of PCR diagnostics, as well as doubts about the reliability of the diagnosis, the infant was discharged with a formula for the final diagnosis of infectious vasculitis of unknown etiology. Later, at the age of two months, when the patient had complications with multisystem damage to the bones of the skeleton, lungs, bone marrow, according to the results of histological and immunohistochemical studies, HCL was diagnosed.

Conclusion. HCL is a rather rare pathology, the clinical picture of which is diverse and nonspecific, which causes difficulties in diagnosis. In the presented case, a biopsy of the skin elements should have been performed for early diagnosis, which would have allowed to make the correct diagnosis and prevent complications.

Key words: rare disease; histiocytosis; Langerhans cells; newborns; diagnosis; multisystem lesion

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса (ГКЛ) – это клинически полиморфная группа заболеваний, в основе которых лежит аккумуляция и клональная

пролиферация патологических клеток Лангерганса в очаге поражения. По частоте встречаемости ГКЛ значительно уступают лейкозам и лимфомам, а

Информация для цитирования:

Загородникова О.А., Яковлев Я.Я., Гаврилова Е.Н., Шабашкевич Е.П., Осокина И.В. Редкое заболевание врожденного гистиоцитоза из клеток лангерганса у новорожденного младенца // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 82-87.

EDN TQJZCX



сложности дифференциальной диагностики ведут к тому, что данные о заболеваемости колеблются в достаточно широких пределах и составляют, по данным разных авторов, от 0,5 до 6 случаев на 1 миллион детского населения в год. В возрасте до года этот показатель значительно выше и составляет 10 случаев на 1 миллион [1-4]. Заболевание встречается в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на возрастную группу с 0 до 4-х лет. Мальчики болеют чаще девочек [1, 5].

Благодаря появлению методов электронной микроскопии, иммуногистохимии, расширению панели диагностических антител, была установлена опухольная природа ЛКГ [6], в основе которой лежит инфильтрация различных органов и тканей злокачественной популяцией активированных клеток Лангерганса, что ведет к морфологическим и функциональным нарушениям. Иммунологическим субстратом ЛКГ являются CD1a+, S100+ и Langerin-позитивные дендритные клетки [7]. Также известно, что в патогенезе задействованы механизмы, характерные как для опухолевых, так и для реактивных процессов. Нет абсолютных доказательств, однозначно подтверждающих ведущую роль одной из этих причин.

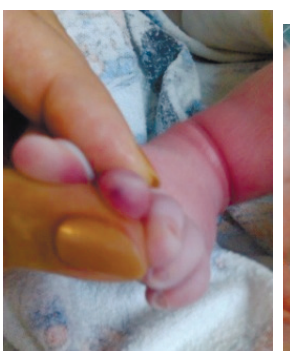
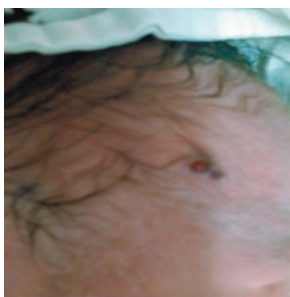
У детей раннего возраста ЛКГ характеризуется мультисистемным поражением с быстрой диссеминацией и вовлечением печени, легких, костей скелета, кожи, печени, легких, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, центральной нервной системы [7, 8]. В литературе мы нашли примеры изолированного поражения слизистой оболочки твердого неба при ЛКГ у новорожденных [9]. Современные представления о клинико-морфо-иммунологических особенностях ЛКГ основываются на обобщении отдельными клиниками своего небольшого опыта в диагностике и лечении этой редкой патологии, а также описании отдельных клинических случаев [10, 11]. Описания ГКЛ у новорожденных встречаются в основном в зарубежной литературе [12-14].

Клинический случай

Мальчик родился в срок, без асфиксии, осенью 2013 года. Мать младенца здорова. Старший ребенок в семье здоров. Настоящая беременность у женщины вторая, протекала с кандидозом. Роды самостоятельные, вторые, осложненные вторичной слабостью родовой деятельности. Масса при рождении 4070 г, длина 49 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Состояние и самочувствие были удовлетворительными. Прикладывался к груди, сосал активно. С рождения обратили внимание на генерализованный кожный синдром в виде сыпи и полиморфных, распространенных элементов на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, лице. Всего от 40 до 50 элементов, от пятны до папулы, размером от точки до крупной горошины, которые в дальнейшем охарактеризовали как множественные гранулематозные разрастания (рис. 1-7). Папулезные элементы от синюшно-багрового

цвета до темно-коричневого по типу «булочки с черникой». Элементы выступали, отмечалась их кровоточивость. Слизистые были интактными.

На этапе родильного дома в общем анализе крови по Ситол сразу после рождения отмечался сдвиг формулы влево, наличие миелоцитов, юных форм, и повышенный уровень эозинофилов без повышения уровня лейкоцитов, нейтрофильный индекс составлял 0,2 (Hb 185 г/л, эр $4,85 \times 10^{12}/л$, количество лейкоцитов – $12,4 \times 10^9/л$; Э 15 %, М 1 %, Ю 2 %, П 5 %, С 36 %, Л 33 %, М 8 %, норм 12/100, тромбоцитов $163 \times 10^9/л$, ретикулоцитов 34 %, Нт 0,56). В биохимическом анализе крови без патологических изменений, нарушений гемостаза также не выявлено. Проведение дифференциальной диагностики на этапе родильного дома было невозможным, поэтому младенца перевели с диагнозом: ВУИ (предположительно из группы TORCH) с очагами экстрамедуллярного кроветворения в дерме? Его состояние было стабильным без витальных нарушений



Рисунки 1-7
Гранулематозные разрастания на коже
Figures 1-7
Granulomatous growths on the skin

ний, наблюдалась видимая желтуха, показатели коагуляционного гемостаза были в пределах нормы. По характеру высыпаний предполагалась инфекция из группы вируса герпеса. Начали противовирусную терапию ацикловиром. Ребенок был на полном энтеральном питании, соматически сохраненный, что позволило перевести его в отделение патологии новорожденных, где было продолжено лечение ацикловиром, несмотря на полученный отрицательный результат по ИФА и ПЦР крови на герпетическую инфекцию. В круг дифференциального диагноза были включены инфекции TORCH-комплекса, врожденный лейкоз, нейробластома. Ребенок был осмотрен узкими специалистами (онкогематологом, дерматологом, окулистом, неврологом, оториноларингологом), которые не выявили у младенца специфических изменений, характерных для профиля их специальности. К сожалению, онкогематолог тоже «не узнал» заболевание у пациента. Ребенок, с учетом кожного геморрагического синдрома, был выписан домой с диагнозом: «Инфекционный васкулит невыясненной этиологии».

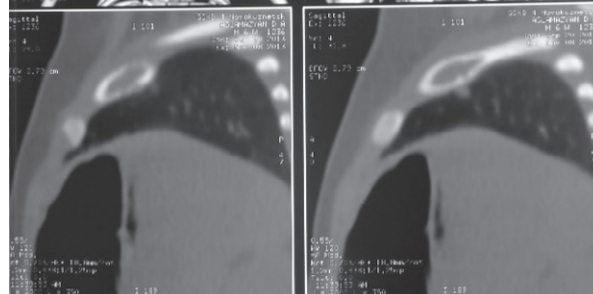
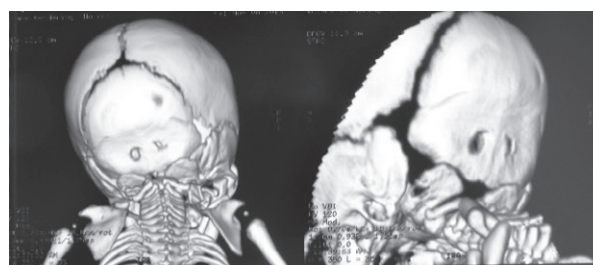
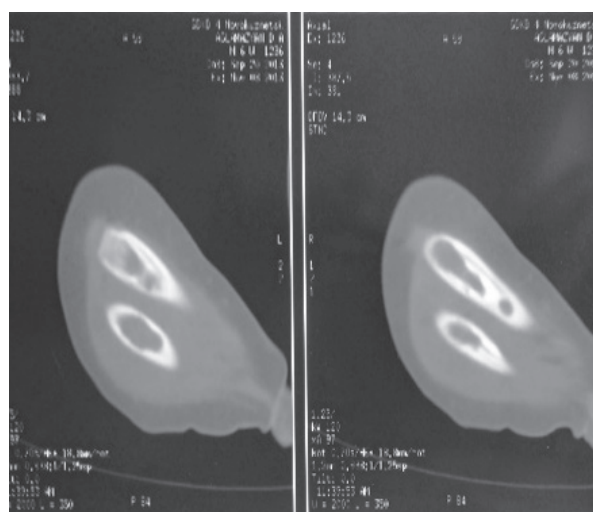
Последующая госпитализация проведена в детское хирургическое отделение с диагнозом: «Абсцесс волосистой части головы». Ребенку было проведено оперативное лечение: вскрытие и дренирование гнойника (на месте бывшего элемента). Рана зажила вторичным натяжением. При обследовании в хирургическом отделении дважды выявлялся повышенный уровень α -фетопroteина (300,2 Ед/мл и 674,0 Ед/мл), но настороженности это не вызвало.

В возрасте 1,5 месяцев ребенок вновь был госпитализирован в неврологическое отделение детской больницы, когда появились жалобы на снижение мышечного тонуса в левой руке, ограничение движения в этой же конечности. Медицинский персонал отделения отмечал, что во время физиолечения (электрофорез, парафин) и массажа ребенок сильно беспокоился, плакал. Помимо выраженного болевого синдрома, отрицательная динамика проявилась отечностью и ограничением движений в правых руке и ноге. При рентгенологическом исследовании голеней в двух проекциях (рис. 8 и 10) определялось утолщение костей правой голени с деструкцией проксимального метафиза берцовых костей до 1,5-3 см, малоберцовых 1-2,5 см (рис. 8, 9, 10). Мягкие ткани утолщены, уплотнены. Слева деструкция диафиза большеберцовой кости 0,5 × 1,5 см с периостальными наслоениями.

На краниограммах (рис. 11) — деструкция в лобной кости справа 1,2 × 0,6 × 1,0 см и в теменной кости до 0,6 см. По снимку ОГК (рис. 9, 12) утолщение боковой поверхности VII ребра, участок деструкции в передних отделах III-V ребер с их вздутием, деструктивные изменения в левой лопатке и отсутствие ее контуров, очаги в легких, печени.

За неделю до двухмесячного возраста ребенок поступает в отделение детской онкологии с выраженным болевым синдромом. Физическое развитие ребенка к возрасту двух месяцев выше среднего — масса 6150 г, 54 см, находился на естественном

Рисунки 8–10
Изменения в костях
Figures 8–10
Bone Changes



вскармливания. На коже лица сохранялась пигментация после высыпаний. Имелся отек тыла правой стопы, отек правой голени, органомегалии не отмечалось. По общему анализу крови – анемия (Hb 99 г/л) с повышением СОЭ 25 мм/час, без лейкоцитоза и нейтрофилии. Гемостаз стабильный, по биохимическому анализу крови все показатели в пределах референсных значений, только повышение ЩФ – 1323 Е/л.

После биопсии очага деструкции большеберцовой кости правой ноги провели цитологическое исследование, выявленные изменения соответствовали эозинофильной гранулеме кости. Иммуногистохимическое исследование, проведенное в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева г. Москвы, выявило, что опухолевые клетки экспрессируют CD1a+, S100+, CD68 и Langtrin, заключение о наличии у ребенка гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Диагноз: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Мульти-системная форма (с поражением костей скелета, легких, костного мозга – анемия). Группа высокого риска. Выявленный в ноябре 2013 года».

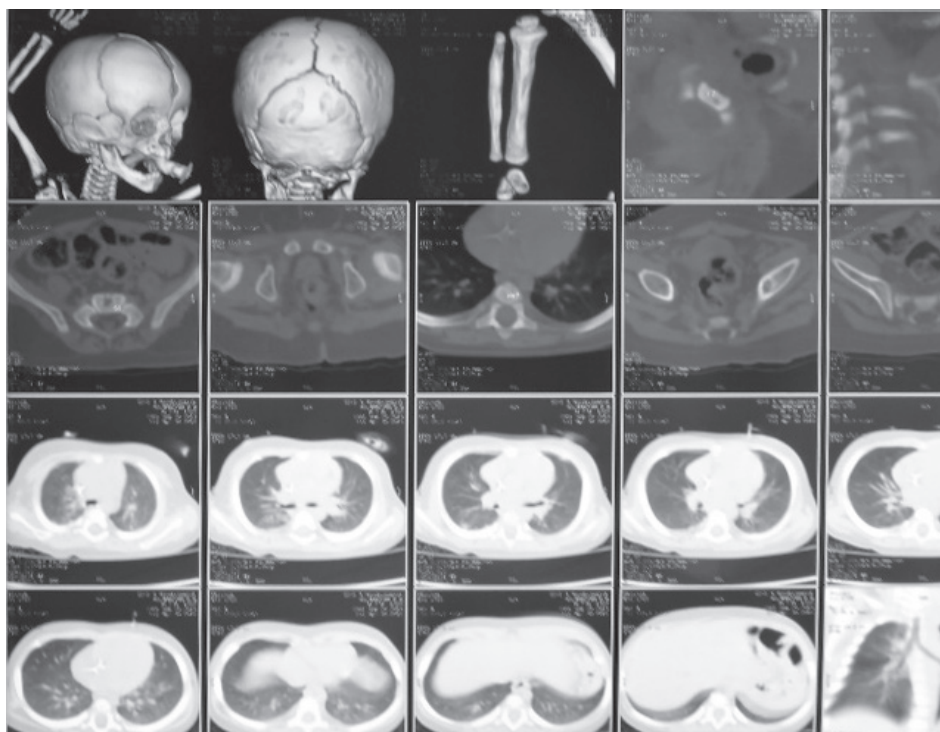
С двухмесячного возраста ребенка начато лечение по протоколу LCH-III. С учетом малого возраста ребенка интенсификация I дозы цитостатиков редуцированы на 50 %.

На снимках, представленных ниже (рис. 13), видно восстановление костной и легочной ткани в местах очагов деструкции.

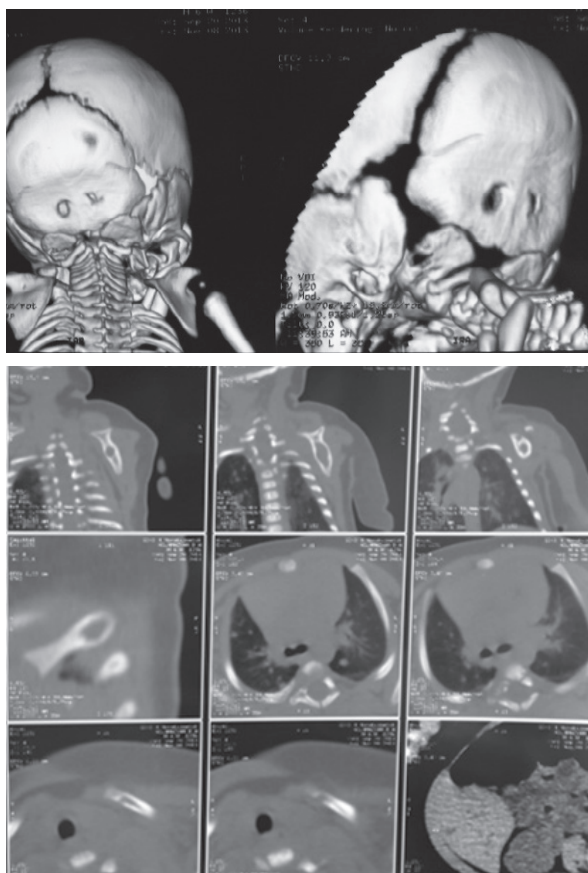
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример, случай редкого заболевания, диагностика которого заключается в основном в проведении своевременной биопсии очагов пораже-

Рисунок 13
Динамика
восстановления тканей
Figure 13
Dynamics of tissue repair



Рисунки 11–12
Изменения в костях черепа и грудной клетки
Figures 11–12
Changes in the bones of the skull and chest



ния (в данном случае — кожи). Несвоевременная диагностика процесса может привести к тяжелому течению заболевания, плохо поддающемуся лечению, а нередко — к летальному исходу.

В нашем случае диагностический этап можно было свести к минимуму, если бы провели биопсию необычных образований на коже, что позволило бы не получить осложнений и своевременно начать лечение. К сожалению, в своей многолетней практике неонатологов с подобным заболеванием у новорожденного младенца основная группа авторов ста-

ти встретились впервые. Мальчику в ноябре 2022 года исполнится 9 лет. Успешно учится в школе. Регулярно наблюдается у онкогематологов, рецидивов по ГКЛ за прошедшие годы не имел.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Rumyantsev AG, Maschan AA, Maschan MA, Novichkova GA. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in children. М., 2015. 17 p. Russian (Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. М., 2015. 17 с.)
2. Odynets YuV, Piddubna IM, Makieieva NI. Histiocytosis of Langerhans cells in children. *Child's health*. 2016; 4(72): 89-91. Russian (Одинец Ю.В., Поддубная И.Н., Макеева Н.И. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей //Здоровье Ребенка. 2016. № 4(72). С. 89-91.)
3. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011; 13(2): 75-86.
4. Morren M-A, Broecke KV, Vangeebergen L, Sillevs-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E, et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(3): 486-492. doi: 10.1002/pbc.25834
5. Volkova EN, Bronin GO, Vyisotskaya TA, Finogenova NA, Tiganova OA, Nepokulchitskaya NV. Results of a retrospective monocenter study of histiocytosis from Langerhans cells in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2009; 88 (4): 33-40. Russian (Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., Финогенова Н.А., Тиганова О.А., Непокучицкая Н.В. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 3. С. 33-40.)
6. Makhonova LA, Durnov LA. Histiocytic diseases in children. М.: MIA, 2004. P. 93. Russian (Махонова Л.А., Дурнов Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей. М.: МИА, 2004. С. 93.)
7. Novichkova GA, Minkov M, Maschan MA, et al. Histiocytosis. In: Clinical oncohematology. Ed. M.A. Volkova. М.: Medicine, 2007. P. 891-911. Russian (Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А. и др. Гистиоцитозы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 891-911.)
8. Faizullina RM, Gafurova RR, Shangareeva ZA, Tikhonova IV, Dunaev YuK. Langerhans cell histiocytosis: clinical case of a difficult diagnosis. *Doctor.Ru*. 2019; 9(164): 25-29. Russian (Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Тихонова И.В., Дунаев Ю.К. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – трудный диагноз (клинический случай) //Доктор. Ру. 2019. № 9(164). С. 25-29.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-25-29
9. Valiev TT, Makhonova LA, Kovrigina AM, Sholokhova EN, Tupitsyn NN, Serebryakova IN, Mentkevich GL. Case of congenital langerhans cells histiocytosis in an infant. *Oncohematology*. 2011; 6(2): 19-23. Russian (Валиев Т.Т., Махонова Л.А., Ковригина А.М., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н., Менткевич Г.Л. Случай врожденного лангергансоклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста //Онкогематология. 2011. Т. 6, № 2. С. 19-23.)
10. Widodo I, Sahara N, Dwianingsih EK, Ferronika P. Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children; The clinicopathological spectrum. *Dermatol Reports*. 2020; 12(2): 8777. doi: 10.4081/dr.2020.8777
11. Yakovlev YY, Manerov FK, Andriyanova OI, Dudkin SA, Matveeva NV, Selivanova NV, et al. The case of Langerhans cell histiocytosis (Abt-Letterer-Siwe disease) in twin girls. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2018; 97(4): 141-145. Russian (Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К., Андриянова О.И., Дудкин С.А., Матвеева Н.В., Селиванова Н.В., и др. Случай гистиоцитоза из клеток Лангенгарса (болезни Abt-Letterer-Siwe) у девочек-близнецов //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 4. С. 141-145.)
12. Stein SL, Paller AS, Haut PR, Mancini AJ. Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in the Neonatal Period. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155(7): 778-783. doi: 10.1001/archpedi.155.7.778
13. Alvarez AF, Patel ShP, Brasher MI, Ruggiero JaE, Aneji Ch. Langerhans cell histiocytosis: Presentation in a preterm neonate. *Cancer Rep (Hobo-ken)*. 2022; 5(2): e1472. doi: 10.1002/cnr2.1472
14. Battistella M, Freitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol*. 2010; 146(2): 149-156. doi: 10.1001/archdermatol.2009.360.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957

ZAGORODNIKOVA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

ГАВРИЛОВА Елена Николаевна, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

GAVRILOVA Elena Nikolaevna, head of the department of pathology of newborns and premature babies, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

ШАБАШКЕВИЧ Елена Петровна, детский гематолог, отделение детской онкологии и гематологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: elena.shabashkevich@yandex.ru

SHABASHKEVICH Elena Petrovna, pediatric hematologist, department of pediatric oncology and hematology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: elena.shabashkevich@yandex.ru

ОСОКИНА Ирина Валерьевна, неонатолог, родильный дом, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: admin@1gkb-nk.ru

OSOKINA Irina Valerievna, neonatologist, maternity hospital, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Мальцева Е.В., Соколовская М.А., Братчиков Д.Ю., Доманская О.В.
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

СЛУЧАЙ ПОРТАЛЬНОГО ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ТРОМБОЗА НЕУТОЧНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Статья посвящена актуальной теме в неонатологии – развитию тромбозов. Показаны частота возникновения неонатальных тромбозов, факторы риска их развития. Освещены вопросы диагностики, терапевтические подходы при развитии тромбозов у новорожденных и их исходы. Представлен клинический случай портального вне/внутрипеченочного тромбоза неуточненной этиологии, осложненный синдромом портальной гипертензии, острой печеночной недостаточностью у недоношенного ребенка. Показаны этапы диагностики, методы лечения.

Ключевые слова: тромбозы; артериальные, венозные тромбозы; новорожденные дети; факторы риска; пупочный венозный катетер; коагулограмма; антикоагулянты; тромболитики; портальная гипертензия; печеночная недостаточность

Maltseva E.V., Sokolovskaya M.A., Bratchikov D.Yu., Domanskaya O.V.

Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky,
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

A CASE OF PORTAL EXTRAHEPATIC AND INTRAHEPATIC THROMBOSIS OF UNSPECIFIED ETIOLOGY, COMPLICATED BY PORTAL HYPERTENSION SYNDROME, ACUTE LIVER FAILURE

The article is devoted to the current topic in neonatology – the development of thrombosis. The incidence of neonatal thrombosis and its risk factors are shown. The questions of diagnostics and therapeutic approaches to the development of neonatal thromboses and their results are covered. A clinical case of portal extra/intrahepatic thrombosis of unspecified etiology complicated by the portal hypertension syndrome and acute hepatic insufficiency in a premature infant is presented. The stages of diagnosis and methods of treatment are shown.

Key words: thrombosis; arterial, venous thrombosis; newborn children; risk factors; umbilical venous catheter; coagulogram; anticoagulants; thrombolytics; portal hypertension; liver failure

Тромбоз – состояние, характеризующееся развитием тромба с полной или частичной окклюзией сосуда и нарушением (или значимой угрозой нарушения) тканевого или органного кровотока [1]. Внутрисосудистый тромбоз лежит в основе формирования опасных для жизни состояний, приводящих к развитию инфарктов, инсультов, легочной эмболии и тромбоза глубоких вен. Эти заболевания составляют 25 % всех смертей в мире. По данным I. Cicha (2015), в последние годы во всем мире распространенность тромботических заболеваний продолжает расти.

Неонатальный тромбоз – это тромботический синдром, развивающийся в период новорожденности или в утробе матери, и характеризующийся

формированием внутри сосудов сгустков, которые препятствуют свободному потоку крови по кровеносной системе [2].

Информация о распространенности неонатальных тромбозов неоднозначна. Так, по данным немецкого регистра, частота неонатальных тромбозов, в том числе и церебральных, составляет 5,1 на 100000 новорожденных детей. Отмечают до 2,5 случаев на 100000 обращений в больницу, причем до 80 % из них вследствие применения катетеров. Частота развития тромбозов в зависимости от локализации и причин представлена следующим образом: почечных вен ~10 % от всех венозных тромбозов, из них 1/4 – билатеральные; церебральных венозных тромбозов – 41 и церебральных артериальных тром-

Информация для цитирования:

EDN RZHKYO

Мальцева Е.В., Соколовская М.А., Братчиков Д.Ю., Доманская О.В. Случай портального внепеченочного и внутрипеченочного тромбоза неуточненной этиологии, осложненный синдромом портальной гипертензии, острой печеночной недостаточностью //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 88-94.



бозов — 28,6-90,3 на 100000 живых новорожденных; частота тромбозов при использовании катетера по данным клинических исследований — 13-30 %; по данным аутопсии — 20-65 %. Отдельно следует отметить, что частота развития тромбозов вследствие установки umbilical катетера составляет порядка 13 % [1]. Известно, что использование umbilical катетера приводит к развитию субклинического портального тромбоза у 43 % пациентов, а полная или частичная реканализация наступает всего у 56 % пациентов [3]. А по данным ФГБУ «НЦГП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, в период с 2010 по 2015 годы частота тромботических осложнений у новорожденных составила 1,4 % от числа всех поступивших детей. При этом тромботические осложнения были связаны с установкой венозных катетеров, так называемые катетер-ассоциированные тромбозы, частота их составила 64 % случаев. Неонатальные тромбозы варьируют по тяжести от бессимптомного течения до летальных исходов. Приводятся данные, что смертность при развитии тромбозов в неонатальном периоде составляет 9-18 % [4].

Так, по данным нашей клиники КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, в период с 2015 по 2021 годы проанализированы все случаи тромбозов, приводящие к органной дисфункции. Все дети нуждались в терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). С тяжелыми органными дисфункциями зафиксировано 6 случаев. Тромбоз мезентериальных сосудов — 3 случая с 30 % летальностью (1); один случай посткатетеризационного тромбофлебита в сочетании с тромбом в левом предсердии (консервативная терапия была эффективной); и два случая тяжелого внутриутробного тромбоза: 1) Тромбоз плечевой артерии (потребовалась ампутация конечности), и 2) Врожденный тромбофилический синдром неуточненный с внутриутробным тромбозом почечных вен, острым тромбозом левой и правой легочных артерий (с летальным исходом).

Частота тромбозов у новорожденных детей меньше, чем у взрослых. При этом тромбозы в неонатальном периоде наблюдаются чаще, чем у детей более старшего возраста. И это связано с физиологическими особенностями гемостаза у новорожденных. К таким особенностям можно отнести: дисбаланс прокоагулянтов и их ингибиторов; относительно низкая активность II, VII, IX, X, XII факторов; относительно высокая активность V, VIII факторов; высокий прокоагулянтный потенциал фактора Виллебранда и VIII после рождения при низкой активности их ингибиторов — протеинов C и S; повышенная вязкость крови за счет высокого уровня гематокрита, физиологической полиглобулии. Кроме того, критические состояния у новорожденных всегда сопровождаются изменениями динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами [1].

У новорожденных, в том числе недоношенных, тромбозы часто связаны с катетеризацией сосудов,

соматической патологией и инфекцией и др. [1]. Согласно исследованиям последних десятилетий, выделяют факторы риска тромботических осложнений у новорожденных. Их можно разделить на материнские и факторы риска со стороны новорожденного. К первой группе относят: кесарево сечение, тромбофилии, сахарный диабет, артериальная гипертензия, преэклампсия/эклампсия, плацентарная недостаточность, инфекционные заболевания, массивная отслойка плаценты с потерей крови плода, маловодие, многоводие, метаболический синдром, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), тромботический статус наследственный, приобретенный или в сочетании. [3, 5, 6, 8]. К факторам риска тромбоза у новорожденных относятся: нарушения гемодинамики, шоки, недоношенность, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), центральный венозный катетер (ЦВК), хирургические вмешательства, врожденные пороки сердца (ВПС), экзикоз, опухоли, инфекции, некротический энтероколит (НЭК), полицитемия, дегидратация, гипертромбоцитоз, травматическая венеопункция [7].

В большинстве случаев развитие тромбоза связано с воздействием нескольких протромботических факторов. И, конечно, максимальный тромбогенный риск возникает при сочетанном участии врожденных, приобретенных и ятрогенных факторов [9].

Тромбозы требуют незамедлительной диагностики и максимально раннего начала проведения интенсивной терапии. Интенсивная терапия требуется при развитии любого тромбоза и заключается в назначении антикоагулянтов под контролем лабораторных показателей. При абсолютных противопоказаниях к назначению антикоагулянтов у пациентов с венозными тромбозами необходим постоянный мониторинг состояния тромба, антикоагулянтную терапию необходимо начать как можно скорее. Терапия тромбоза у новорожденных и недоношенных детей требует участия ряда специалистов (неонатолог, гематолог, сосудистый хирург и др.) [1].

Если тромбоз связан с низкой активностью естественных антикоагулянтов, для эффективного лечения тромбоза требуется проведение заместительной терапии препаратами, содержащими дефицитные белки в достаточной концентрации. Дети, переносящие или перенесшие эпизод тромбоза (за исключением пренатального субклинического катетер-ассоциированного), нуждаются в обследовании и лабораторном контроле для выявления факторов патологического тромбообразования и решения вопроса о тактике лечения и долгосрочной профилактике рецидивов [1].

Исходы тромбозов. Венозные тромбозы приводят к тяжелым трофическим нарушениям, а артериальные — к ишемии и гибели ишемизированного участка в течение короткого времени. Возможно развитие прогрессирующей венозной недостаточности, выраженного посттромботического синдрома, рецидивирующего течения с повторными тромбозами. Нередко исходы неонатальных тромбозов приводят к инвалидизации и гибели пациентов [1].

Еще не так давно тромбоз воротной вены считался наиболее частой причиной портальной гипертензии у детей. В настоящее время, в связи со значительным ростом послеоперационной выживаемости при атрезии желчных ходов, внутрипеченочная обструкция (вызванная фиброзом печени) стала почти столь же частой причиной портальной гипертензии, как и тромбоз воротной вены. Тромбоз воротной вены может быть результатом перинатального омфалита, катетеризации пупочной вены в периоде новорожденности, а также перенесенного сепсиса с абдоминальными проявлениями, дегидратации. Однако в половине случаев портальной гипертензии выявить этиологический фактор не удается [10].

Портальная гипертензия является синдромом, характеризующимся рядом специфических проявлений и возникающим при некоторых врожденных и приобретенных заболеваниях внутренних органов, которые приводят к нарушению оттока крови из воротной вены и ее ветвей. Выделяют следующие формы портальной гипертензии: а) внутрипеченочная, б) надпеченочная, в) внепеченочная, г) смешанная [10].

Внутрипеченочная гипертензия. 80-90 % всех случаев портальной гипертензии обусловлен циррозом печени той или иной этиологии. Врожденный цирроз печени может быть изолированным заболеванием печени. Патология характеризуется гепатоспленомегалией, которая проявляется в первые два года жизни. Повышение давления в системе воротной вены ведет к застою крови в селезенке и ее увеличению. Спленомегалия является ведущим симптомом и наблюдается у 80-90 % детей с портальной гипертензией. В то же время, фиброз печени встречается в сочетании с разнообразными видами заболевания почек, из которых наиболее частым является инфантильный поликистоз [10].

Надпеченочная обструкция. Обструкция печеночных вен (синдром Бадда-Киари) — редкая причина портальной гипертензии у детей. Этот синдром обычно встречается в сочетании с различными видами патологии и такими факторами, как заболевания крови, особенно полицитемия, системная красная волчанка, применение оральных контрацептивов, злокачественные заболевания, например карцинома, исходящая из надпочечника или почки, мембраны печеночных вен. Течение синдрома очень коварное, это острая форма заболевания. При ней возникают сильные боли в животе, рвота, значительная гепатомегалия, и быстро развивается асцит [10].

Внепеченочная обструкция. Внепеченочная форма является следствием:

- а) врожденных пороков развития воротной вены и ее ветвей (врожденный стеноз, облитерация вен);
- б) тромбоза воротной вены и ее ветвей;
- в) сдавления воротной вены и ее ветвей рубцами, опухолями, инфилтратами.

Тромбоз воротной вены у новорожденных может быть следствием омфалита и распространением тромбофлебита из селезеночной вены [10].

Гемодинамика в печени зависит, прежде всего, от градиента давления в артериальной, портальной

системе и системе печеночных и полых вен. В эксперименте на животных доказано, что создание препятствия портальному венозному кровотоку путем перевязки воротной вены или повышение брыжеечного артериального кровотока не могут в отдельности привести к портальной гипертензии. И, когда эти два фактора действуют вместе, портальная гипертензия развивается. Таким образом, для возникновения портальной гипертензии необходимо сочетание повышенного сопротивления портальному кровотоку и усиленного тока вперед в мезентериальных сосудах [10].

Приводим клиническое наблюдение портального смешанного тромбоза неуточненной этиологии, осложненного синдромом портальной гипертензии, острой печеночной недостаточностью.

Ребенок С., от повторной спонтанной многоплодной беременности двойней. В анамнезе у матери бесплодие, в 2019 году попытка экстракорпорального оплодотворения. Настоящая беременность вторая, протекала с гемодинамическими нарушениями обоих плодов. Роды в 36 недель — несостоятельность рубца матки, декомпенсация хронической фетоплацентарной недостаточности, синдром задержки развития плода. Родоразрешение путем кесарева сечения по экстренным показаниям (острые гемодинамические нарушения плацентарного кровотока). Девочка родилась первой из двойни, с признаками синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР). Масса при рождении 1620 г, длина тела 41 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/8 баллов. Период ранней адаптации протекал без витальных нарушений, но состояние расценивалось как средней степени тяжести за счет поздней доношенности, ЗВУР. На этапе родильного дома, в первые 4 дня жизни, девочке проводилась инфузионная терапия с частичным парентеральным питанием из-за невозможности усвоения полного объема энтерального питания. Сосудистый доступ — катетер в v. Umbilicalis, находился до 4-х суток жизни. С учетом маловесности, этот ребенок и его близнец, в возрасте 6 суток, были переведены на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных (ОПН) педиатрического стационара.

При обследовании в ОПН грубых отклонений в состоянии здоровья не выявлено. В отделении девочка сосала самостоятельно, на полном энтеральном питании с 6-го дня жизни, отмечена положительная динамика массы тела. С 16 дня жизни ухудшение состояния: слабое сосание, отказ от еды, перевод на зондовое питание, потеря массы тела, вздутие живота, беспокойство младенца. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлено вздутие кишечных петель, отек кишечной стенки, жидкость в брюшной полости. На обзорной рентгенограмме ОБП признаки динамической кишечной непроходимости, гидроперитонеум. На момент дебюта абдоминального синдрома маркеры воспаления, гомеостаз и коагуляционный гемостаз в пределах нормы. Бактериальные посевы кала, крови отрицательные. Ребенок переведен на трофи-

ческое энтеральное и частичное парентеральное питание. С учетом ухудшения состояния и данных инструментальных исследований (признаки динамической кишечной непроходимости и гидроперитонеума) предположено течение инфекционного процесса. Это явилось показанием для назначения антибактериальной (АБТ) и антимикотической терапии препаратами цефоперазон/сульбактам и флюконазол. Оба препарата вводились парентерально.

В связи с прогрессированием абдоминального синдрома и подозрением на развитие позднего неонатального сепсиса, через 3 дня от момента ухудшения, девочка переведена в ОРИТН.

При поступлении в ОРИТН состояние ребенка расценивалось тяжелым, за счет абдоминального синдрома (прогрессивное увеличение размеров живота, умеренное напряжение передней брюшной стенки, снижение перистальтики, болезненность при пальпации). Симптомы угнетения центральной нервной системы (ЦНС) и абдоминальный компартмент-синдром потребовали проведения ИВЛ. Параклинически выявлен выраженный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом до 13 %, тромбоцитопения (Hb 204 г/л, Ht 52,7 %, эритроциты $5,07 \times 10^6$ /л, тромбоциты 40×10^9 /л, лейкоциты $28,41 \times 10^9$ /л, э 1 %, п/я 13 %, с/я 13 %, л 47 %, м 25 %), умеренное повышение СРБ (25,7 мг/мл), нормальный уровень пресепсина – 357 пг/мл. Данная ситуация была расценена как реализация генерализованной бактериальной инфекции – поздний неонатальный сепсис. Назначена АБТ «резерва» с учетом принципа «деэскалации»: комбинация аквапенем, ванкомицин, микосист. «Разгрузка» желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), «голодная пауза», декомпрессия желудка, перевод на полное парентеральное питание. Прогрессивно нарастал гидроперитонеум. Еще через 2 суток, совместно с детскими хирургами, было принято решение о проведении лапароцентеза с установлением перитонеального дренажа. Получена асцитическая жидкость желтого цвета, опалесцирующая, по биохимическому составу содержащая: сахар 2,1 ммоль/л, триглицериды 0,21 ммоль/л, белок 4,91 г/л, цитоз $0,1 \times 10^9$ /л. Умеренное количество клеток мезотелия. Клинический анализ показал наличие единичных моноцитов, плазматических клеток, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов. Атипичные клетки не обнаружены. При бактериоскопии бактерии не обнаружены.

Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ОБП обнаружило признаки снижения кровотока по системе воротной вены; диффузные изменения паренхимы печени; перипортальный отек, отек перипузырного пространства.

Кроме того, портальная гипертензия усугублялась симптомами печеночной недостаточности, синдромом цитолиза. В клинике прогрессировал синдром угнетения ЦНС (снижение уровня сознания до сопора), нарушение функций печени: метаболической, белково-синтетической, коагуляционной (общий белок 34,7 г/л, альбумины 19 г/л, глюкоза 9,9 ммоль/л, билирубин общий/непрямой

57/50,3 мкмоль/л, АЛАТ/АСАТ 1331,4/1513,5 Е/л, Фибриноген 0,88 г/л, ПТИ 20,2 %, АЧТВ – нет свертывания, D-димер 10,5 мг/л). Метод спиральной компьютерной томографии (СКТ) ОБП подтвердил наличие изменений паренхимы печени, признаки porto-кавального анастомоза, тромбоз внутривенных вен.

Бактериальные посевы асцитической жидкости и крови, выполненные в дебюте заболевания и динамике, не выявили роста микрофлоры. Из нестерильных локусов выделен бактериальный рост условно-патогенной флоры (УПФ).

Был расширен диагностический поиск этиологически значимых трансплацентарных инфекций. Проведено серологическое обследование (метод ИФА) на TORCH – комплекс, гепатиты В, С, врожденный сифилис. Данных за текущую или внутриутробно перенесенную инфекцию не выявлено. ДНК к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) методом ПЦР – не выявлено.

С учетом изолированного скопления жидкости в брюшной полости и отсутствия отеков и серозитов других органов и систем, предположили нарушение оттока по системе портальных вен, нижней полой вены. В круг дифференциальной диагностики были включены следующие нозологии: тромбоз печеночных вен на фоне инфекции, врожденные сосудистые аномалии (в том числе, синдром Багда-Киари), врожденные нарушения коагуляционного гемостаза (тромбофилия), другие иммунные изменения, проявляющиеся нарушением коагуляционного гемостаза (антифосфолипидный синдром (АФС)) у матери, гемоцистинемию, системная красная волчанка (СКВ), гемосидероз. Ребенок неоднократно консультирован специалистами по педиатрии, детской, сосудистой хирургии федеральных центров. Предпологалось, что причиной развития портальной гипертензии, с большей долей вероятности, была установка пупочного катетера. Но однозначно утверждать, доказать причинно-следственную связь не представлялось возможным. Достаточно много факторов риска для развития тромбоза имел ребенок: кесарево сечение, плацентарная недостаточность, недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития плода, наличие пупочного катетера, инфекция, незначительные генетические мутации в системе коагуляционного гемостаза.

Лечебная тактика была направлена на терапию инфекционного процесса, коррекцию гемостаза, анемии, гипоальбуминемии: введение викасола каждые 3 дня, трансфузия свежезамороженной плазмы в течение 13 дней 2 раза в день и концентрированной эритроцитарной массы дважды, переливание альбумина в течение 7 дней. С учетом выраженной гипокоагуляции, гепарины не применялись. Для проведения углубленного обследования планировался перевод ребенка в Федеральный центр. Однако, оценка проводимой тактики лечения показала, что применяемая терапия достаточно эффективна, клинические симптомы регрессируют; по данным СКТ и УЗИ ОБП динамика положительная. Отмечено по-

степенное восстановление функции печени, разрешение тромбоза внутривенных вен. В связи с чем коллегиально было принято решение отказаться от перевода новорожденного в другое лечебное учреждение.

Во время лечения для проведения энтерального питания использовалась аминокислотная смесь с постепенным увеличением объема. Далее – комбинировали лечебную смесь с высококалорийной смесью – пре-формулой, в 1/2 объема. Следует отметить, что толерантность к такой комбинации и составу смесей была удовлетворительной. По мере расширения объема питания в терапии были добавлены гепатопротекторы – урсофальк. Продолжительность респираторной поддержки (ИВЛ, далее – неинвазивная ИВЛ) составила 8 суток. Перитонеальный дренаж сохранялся в течение 16 дней с последующим удалением.

Терапия ребенка проводилась в тесном сотрудничестве с преподавателями кафедры педиатрии и неонатологии Новокузнецкого института усовершенствования врачей, специалистами отделения детской онкогематологии, детской хирургии. Было рекомендовано обследование ребенка на генетические нарушения системы гемостаза. Однако, результат обследования на «генетические поломки» системы гемостаза не выявил ни значимых генетических полиморфизмов, ни маркеров гематогенной тромбофилии (мутации F5, F2). Выявленные генетические полиморфизмы, по мнению специалистов гематологов, не являются клинически значимыми и влияющими на тромбоцитарное звено гемостаза. Скрининг естественных антикоагулянтов показал значимый дефицит протеина C, низкий уровень протеина S, антитромбина III, повышение гомоцистеина и D димера. Также имел место высокий уровень волчаночных антикоагулянтов (волчаночный антикоагулянт – 2,07 у.е.), как маркеров антифосфолипидного синдрома однократно. Данные о наличии гематогенной тромбофилии сомнительны. Специалистами рекомендован динамичный систематический осмотр ребенка.

Офтальмологический скрининг не выявил никаких патологических изменений.

К моменту выписки ребенка из стационара (возраст ребенка 2 мес. 10 дней) состояние расценивалось удовлетворительным. Ребенок в сознании, активен. В неврологическом статусе без нарушений. В соматическом статусе функциональных нарушений со стороны органов и систем не было. Самостоятельно и охотно сосал смесь из бутылочки, в массе тела отмечена положительная динамика.

На участок выписан с рекомендациями:

- Наблюдение хирурга.
 - Наблюдение гематолога, ревматолога.
- Контроль волчаночного антикоагулянта через 12 недель.
- Контроль функции печени при стабильном состоянии через 1 мес., УЗИ печени через 1 мес.
 - Плановая госпитализация в педиатрическое отделение через 1 мес. Продолжить прием гепато-

протектора (урсофальк 25 мг 1 раз в день в ночь).

- Контроль общего анализа крови (ОАК) через 10-14 дней.

На момент описания случая ребенку уже 8 месяцев. После выписки из стационара он неоднократно проходил курсы реабилитационной терапии в стационарных условиях. Осмотры указанных специалистов не выявили патологических знаков. Педиатром, на участке, отмечаются сниженные показатели веса ребенка (около 10 перцентиля по оценочным шкалам).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный нами клинический пример тромбоза печеночных вен является редким, но не исключительным случаем у новорожденных. Наибольшую сложность представляло определение уровня блокады оттока (уровня портальной гипертензии). Наиболее частая ситуация у новорожденных – это, все-таки, внепеченочный блок сосудов воротной вены. Наличие пупочного катетера, как следствие, развитие флебитов сосудов бассейна воротной вены, после верификации портальной гипертензии (выявление прогрессирующего асцита), давали основание сразу заподозрить внепеченочную форму портальной гипертензии. Однако острое развитие признаков печеночной недостаточности и быстрое формирование, визуализирующихся при лучевых методах исследования, порто-кавальных анастомозов не позволили исключить в острую фазу болезни поражение внутривенных сосудов, с формированием цирроза печени и надпеченочный блок (структурное поражение надпеченочных сосудов – синдром Бадда-Киари). В данном случае все на свои места расставила динамика процесса. Положительная динамика, «разрешение» асцита, постепенное восстановление функции печени, сделали не актуальными предположения о пороках развития надпеченочных вен и печени (в том числе и циррозе). На повестке дня остался внепеченочный, возможно и внутривенный, блоки в результате венозного тромбоза. Последующая реканализация заблокированных сосудов продемонстрировала как клиническое, так и лучевое купирование симптомов портальной гипертензии.

В данном случае имело место сочетание множества факторов риска развития тромбоза у новорожденного, которое сформировало предпосылки для реализации тромбоза и нарушения оттока в систему нижней полой вены у данного малыша. Симптомы интоксикации, параклинические воспалительные изменения в дебюте заболевания, вероятнее всего, были проявлением эндофлебита печеночных вен. В этой связи диагноз «поздний неонатальный сепсис» ретроспективно можно считать не состоявшимся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует небезопасность любой манипуляции с новорожденным

ребенком, тем более с недоношенным. При этом имели место несколько факторов, которые привели к заболеванию: кесарево сечение, плацентарная недостаточность, нарушение гемодинамики, недоношенность, ЗВУР, умеренные наследственные генетические дефекты в системе гемостаза. Вероятнее всего, последние и были причиной бесплодия у матери. Установка же пупочного катетера, развитие эндوفлебита и тромбоза печеночных вен привели к острому развитию портальной гипертензии и формированию печеночной недостаточности у недоношенного ребенка в первый месяц жизни. Развитие заболевания потребовало экстренных интенсивных коррекций возникших нарушений. Развитие данной патологии несло угрозу для жизни ребенка.

Динамика состояния, постепенное разрешение печеночного сосудистого блока позволили отказаться от диагноза порока в системе воротной, нижней полой и печеночных вен. Но требуется динамическое наблюдение за ребенком для полного исключения диагноза.

ВЫВОДЫ

1. Необходимо знать и учитывать все факторы риска развития тромбозов у новорожденных.

2. Следует помнить, что любая венепункция может быть опасной для жизни у новорожденных, тем более, недоношенных детей.

3. Безусловно важно, сколько по времени стоит центральный венозный катетер (ЦВК), катетер в пупочной вене. Однако, в ряде случаев уже достаточного самого факта катетеризации сосуда для развития тромбоза.

4. При обнаружении тромбоза у новорожденного необходимо незамедлительно начать терапию антикоагулянтами под контролем лабораторных показателей.

5. Тромбозы требуют экстренной диагностики для более раннего начала проведения интенсивной терапии.

6. Развитие портальной гипертензии у новорожденного может быть следствием тромбоза пупочной и печеночных вен, о чем всегда необходимо помнить.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Svirin PV, Romyantsev SA, Larina LE, Suvorova AV, Djarkov AP. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatology. News, Opinions, Training*. 2013; 1: 76-85. Russian (Свирин П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., Суворова А.В., Жарков А.П. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2013. № 1. С. 76-85.)
2. Bairashevskaya AV, Kytko OV. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(2): 21-28. Russian (Байрашевская А.В., Кытко О.В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 2. С. 21-28.) doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28
3. Zagorodnova AO, Kolesnikova AA, Abolina TB. Portal vein trombosis in a newborn (clinical case). *Topical issues of modern medical science and health care: Materials of the V Intern. Scient. and Pract. Conf.* 2020. P. 893-897. Russian (Загороднова А.О., Колесникова А.А., Аболина Т.Б. Тромбоз воротной вены новорожденного (клинический случай) //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Матер. V Междунар. науч.-практ. конф. 2020. С. 893-897.)
4. Morozova NYa, Vinogradova MA, Zubkov VV, Burov AA, Podurovskaya YuL, Degtyarev DN. Hemostatic disorders in newborns, requiring early surgery: current issues and unresolved problems. *Neonatology. News, Opinions, Training*. 2016; 4(14): 30-38. Russian (Морозова Н.Я., Виноградова М.А., Зубков В.В., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Дегтярев Д.Н. Нарушения гемостаза у новорожденных, которым требуется проведение раннего хирургического вмешательства: актуальные вопросы и нерешенные проблемы //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4(14). С. 30-38.)
5. Krasnoruzhskikh EA, Skudarnov EV, Fadeeva NI. Pathology of the hemostasis system in newborns who underwent intra-uterine hypoxia, born from mothers with preeclampsia. *Materials of the X Congress of Pediatricians of Russia*. 2006. P. 293-294. Russian (Красноружских Е.А., Скударнов Е.В., Фадеева Н.И. Патология системы гемостаза у новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию, родившихся от матерей с гестозом //Материалы X Конгресса педиатров России. 2006. С. 293-294.)
6. Berkun Y, Padeh S, Barash J, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Care & Research*. 2006; 55(6): 850-855.
7. Bhat R, Kumar R, Kwon S, Murthy K, Liem RI. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit-A Case Control Study. *J Pediatr*. 2018; 195: 28-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.015
8. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, ClinicalFM, et al. Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr*. 2016; 171: 60-66.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.035
9. Makatsaria AD, Bitsadze VO. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice. М.: «Триада-Х», 2003. 904 p. Russian (Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003. 904 с.)

10. Rumyantseva GN. Lecture: portal hypertension in children. Tver, 2021. (Electronic resource). Russian (Румянцева Г.Н. Лекция: портальная гипертензия у детей. Тверь, 2021. (Электронный ресурс).

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МАЛЬЦЕВА Елена Викторовна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-46 E-mail: doctor9.nvkz@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

МАЛЬЦЕВА Елена Викторовна, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

БРАТЧИКОВ Дмитрий Юрьевич, анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

ДОМАНСКАЯ Ольга Викторовна, зам. гл. врача по лечебной части, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

MALTSEVA Elena Viktorovna, head of the department of intensive care of newborns, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: doctor9.nvkz@rambler.ru

SOKOLOVSKAYA Marina Afanasievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

BRATCHIKOV Dmitry Yuryevich, anesthesiologist-resuscitator, department of resuscitation and intensive care of newborns, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

DOMANSKAYA Olga Viktorovna, deputy chief physician for medical care, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Соколовская М.А., Макарецва Е.С., Гаврилова Е.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

В статье представлен анализ клинического случая диагностики семейной миодистрофии Дюшенна у новорожденного ребенка, подтвержденного в неонатальном периоде. Описаны этапы диагностики и их особенность. Первым этапом диагностики в нашем клиническом наблюдении стали случайно выявленные изменения в биохимическом анализе крови новорожденного на вторые сутки жизни: высокая активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы сыворотки крови. Позднее проведен анализ анамнестических данных – как оказалось, в семье уже есть ребенок с миодистрофией Дюшенна. Однако, у матери ребенка не было осторожности по поводу возможного рождения еще одного ребенка с подобной патологией: на учет по беременности встала поздно, в 24 недели, пренатальная диагностика наследственных заболеваний при настоящей беременности не проводилась (показано на 12-й неделе беременности), генетическое обследование женщины для выявления носительства мутации в гене DMD не выполнялось. Далее, при повторных, уже целенаправленных, исследованиях крови выявлены повышение активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. И, наконец, молекулярно-генетическое обследование подтвердило у новорожденного наследственную патологию – миодистрофию Дюшенна.

Цель статьи – представить клинический семейный случай прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, показать особенности и трудности диагностики этой генетической патологии в неонатальном периоде.

Заключение. Описание клинического случая диагностики семейной миодистрофии Дюшенна (МДД) у новорожденного ребенка, подтвержденного в неонатальном периоде, является редкой ситуацией. Показаны особенности данного случая с учетом социального статуса матери, анамнестических данных, ранних биохимических изменений крови. Важными, решающими и определяющими фактами для углубления диагностического поиска (проведения молекулярно-генетического исследования) стали два обстоятельства: значительное повышение активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ и анамнез с установленным диагнозом ММД у сибса.

Ключевые слова: врожденные нейромышечные заболевания; мышечная дистрофия Дюшенна; новорожденный ребенок; семейный случай; аспаратаминотрансфераза; аланинаминотрансфераза; креатинфосфокиназа; лактатдегидрогеназа; молекулярно-генетическое исследование

Sokolovskaya M.A., Makartseva E.S., Gavrilova E.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

CLINICAL CASE OF FAMILIAL DUCHENNE MYODYSTROPHY

The article presents an analysis of a clinical case of the diagnosis of familial Duchenne myodystrophy in a newborn child confirmed in the neonatal period. The stages of diagnosis and their peculiarities are described. The first stage of diagnosis of familial Duchenne myodystrophy in our clinical observation was accidentally identified changes in the blood biochemical analysis of the newborn on the second day of life: high activity of aspartate aminotransferase, serum alanine aminotransferase. Later, anamnestic data were analyzed - as it turned out, there was already a child with Duchenne myodystrophy in the family. However, child's mother was not alert to the possibility of having another child with similar pathology: she was registered at 24 weeks late for pregnancy, prenatal diagnostics of hereditary diseases was not carried out in this pregnancy (shown at 12 weeks of pregnancy), genetic examination of a woman to detect carrier mutation in Duchenne myodystrophy gene was not carried out.

Further, repeated targeted blood tests revealed increased creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase activity. Finally, molecular-genetic examination confirmed a hereditary pathology – Duchenne myodystrophy in a newborn.

The aim of the article is to present a clinical family case of progressive Duchenne muscular dystrophy and to show the peculiarities and difficulties of diagnosing this genetic pathology in the neonatal period.

Conclusion. The description of a clinical case of familial Duchenne myodystrophy diagnosis in a newborn child confirmed in the neonatal period is a rare situation. The peculiarities of this case are shown taking into account the social status of the mother, anamnestic data, early blood biochemical changes. Two important, decisive and determining facts for deepening the diagnostic search (conducting a molecular genetic study) were two circumstances: a significant increase in the activity of the

Информация для цитирования:

Соколовская М.А., Макарецва Е.С., Гаврилова Е.Н. Клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 95-101.



RWMWKF



enzymes aspartate aminotransferase, serum alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase and a history with an established diagnosis of familial Duchenne myodystrophy in a sibling.

Key words: congenital neuromuscular diseases; Duchenne muscular dystrophy; newborn child; familial case; aspartateaminotransferase; alanineaminotransferase; creatinephosphokinase; lactatedehydrogenase; molecular genetic study

Актуальность проблемы врожденных нейромышечных заболеваний (НМЗ) определяется их широкой распространенностью, тенденцией к накоплению генетических мутаций в каждом последующем поколении, снижением качества жизни, развитием ранней и тяжелой инвалидизации. Недооценка значимости НМЗ приводит к поздней диагностике заболеваний, недостаточности и несвоевременности профилактических мер, неэффективной, поздно начатой терапии пациентов и, как следствие, к инвалидизации уже в детском возрасте. Низкая выявляемость ранних симптомов заболевания, высокая частота ошибочных диагнозов, недооценка клинических и нейрофизиологических диагностических критериев приводят к поздней диагностике НМЗ, неадекватной тактике лечения. Напротив, рано диагностируемая нейромышечная патология при активном наблюдении и адекватном лечении может принимать на определенном этапе доброкачественное течение [1].

Распространенность прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) составляет порядка 200 случаев на 1000000 населения [2], что позволяет относить их к наиболее часто встречающимся формам наследственной патологии. Чаще же всего в структуре ПМД регистрируется миодистрофия Дюшенна (МДД) – 9,6 на 100000, а ПМД Беккера – 5,0 на 100000 населения мужского пола. Общемировая заболеваемость миодистрофии Дюшенна составляет 1 : 5000 новорожденных мальчиков. Частота встречаемости других форм ПМД в популяции существенно ниже [3-6].

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – это наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное мутациями в гене DMD, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Дистрофин – цитоскелеточный белок, который обеспечивает прочность, стабильность и функциональность миофибрилл. Ген, отвечающий за выработку белка дистрофина, состоит из 79 частей-экзонов и локализуется на 21 хромосоме. До 60 % случаев имеют мутации одного или нескольких экзонов (делеции или дупликации) [5, 6]. Только в 30 % случаев больной ребенок рождается в результате спонтанной мутации. В 70 % случаев носителем мутации является мать ребенка, которая, как правило, не знает об этом.

Выявленные мутации приводят к повышенной проницаемости и разрушению мембран миоцитов, что сопровождается воспалительными изменениями с последующей фиброзно-жировой дегенерацией мышц. Болеют мальчики, болезнь дебютирует в детском возрасте, чаще в возрасте от года до пяти лет. Симптомы проявляются не сразу и нарастают постепенно. Крайне редко диагноз миодистрофии

Дюшенна устанавливается в неонатальном периоде, в силу отсутствия ярких, значительных и специфических клинических проявлений. Как известно, необходимо время для их реализации. И даже в первые месяцы и на первом году жизни моторное развитие ребенка может и не иметь отклонений, или происходить с незначительной задержкой. Так, клинические проявления на первом году жизни в виде симптомокомплекса «вялого ребенка» могут иметь всего до 10 % пациентов с МДД и до 30 % младенцев могут отставать в психо-речевом развитии. Кроме того, у таких детей, чаще чем в среднем в популяции, выявляются расстройства аутистического спектра (РАС) [7]. В этой связи, очень важным является ориентир на диагностические критерии заболевания, особенно в раннем, младенческом возрасте. Важно не «пропустить» первые симптомы в сочетании с анамнестическими данными: верифицированный диагноз прогрессирующей миодистрофии у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное НМЗ; установленный факт наличия в семье женщин носительниц патологического гена; кардиологические заболевания (кардиомиопатии) у родственников женского пола по материнской линии; мужской пол ребенка; повышение активности трансаминаз – АЛТ и АСТ и креатинфосфокиназы в сыворотке крови; и, возникающие гораздо позднее, задержка становления двигательных навыков, снижение интеллекта.

Как правило, течение заболевания носит прогрессирующий характер: прогрессивно атрофируются мышцы тазового и плечевого пояса на фоне псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Отмечается изменение походки по типу «утиной» к 4-5 годам: ребенок широко расставляет ноги, при ходьбе переваливается из стороны в сторону, передвигается на носочках, пациенты помогают себе руками (прием Говерса), поднимаясь с пола, сильно размахивают руками при ходьбе. Формируется деформация стоп, грудной клетки, позвоночника, развиваются дилатационная миокардиопатия и дыхательные нарушения, приводящие к летальному исходу в молодом возрасте [3, 5-7]. МДД – прогрессирующее заболевание, которое со временем поражает многие системы и органы ребенка. Поэтому лечение ребенка с МДД должно быть комплексным, с участием мультидисциплинарной команды врачей: педиатр, детский невролог, далее – реабилитолог, эрготерапевт, психолог, ортопед, хирург, эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог, диетолог, специалист паллиативной помощи.

Диагностика МДД имеет определенные трудности, особенно на ранних этапах заболевания в младенческом и, тем более, неонатальном периодах жизни. И в этих периодах часто устанавливаются

ошибочные диагнозы, такие как перинатальное поражение ЦНС, кардиомиопатия, гепатит, рахит, алиментарная гипотрофия, астенический синдром, позднее – расстройства аутистического спектра (РАС), костно-суставная патология и др. [8]. И, как следствие, терапия в этих случаях является не эффективной и не адекватной.

Первый этап диагностики при подозрении на МДД – исследование активности КФК сыворотки крови. При миопатии Дюшенна происходит рабдомиолиз и высвобождение в кровь КФК, других продуктов цитолиза. Отмечается значительное повышение уровня КФК, в 100 раз и более. Поэтому исследование активности КФК сыворотки крови может быть первым шагом в диагностике заболевания. Кроме того, обязательно определение в биохимическом анализе крови активности ферментов – лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. При ПМД Дюшенна активность фермента ЛДГ бывает повышена в 3-5 раз. Активность ферментов АСТ и АЛТ, имеющих внепеченочное происхождение, может быть повышена в десятки раз.

Для верификации диагноза ПМД Дюшенна необходима генетическая диагностика. Выполнение генетического исследования начинают обычно с простого метода MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification – англ., множественная лиганд-зависимая проба амплификации), позволяющего проверить наличие всех 79 экзонов в гене DMD. Если мутация так и не была выявлена, применяют секвенирование гена DMD, для выявления точечных мутаций. Медико-генетическое консультирование позволяет выработать рекомендации и по пренатальной диагностике при следующих беременностях для родителей ребенка, а самого ребенка в обязательном порядке обследовать на НМЗ. После определения мутации (изменения гена дистрофина), матери ребенка предлагается пройти генетическое обследование для выявления носительства мутации в гене DMD. Такая информация важна и для других родственников женского пола со стороны матери (ее сестер, дочерей, теток, двоюродных сестер), поскольку они также могут являться носителями данной мутации. Возможно проведение пренатальной диагностики ПМД Дюшенна методами молекулярно-генетического исследования на 12 неделе беременности [9, 10].

К инструментальным методам диагностики относятся: Игольчатая электромиография (ЭМГ) для подтверждения первично-мышечных изменений миопатического типа; Электронейромиография (ЭНМГ) регистрирует снижение М-ответов; УЗИ мышц подтверждает признаки мышечной дегенерации: замена мышечной ткани жировой или фиброзной тканью; ЭКГ, ЭХО-КГ – выявляют появление аритмии, нарушение проводимости, признаки систолической дисфункции, дилатации левого желудочка, гипертрофии миокарда, митральной регургитации; Магнитно-резонансная томография (МРТ) – позволяет дать качественную и количественную

характеристику изменений в скелетной мускулатуре, в том числе определить активность воспалительных процессов [8, 10, 11].

Лечение мышечной дистрофии Дюшенна. Применяемое в настоящее время противовоспалительное лечение кортикостероидами является «золотым» стандартом, описанным в международном руководстве по ведению пациентов с миодистрофией Дюшенна. Данные рандомизированных контролируемых исследований показали пользу кортикостероидов для восстановления мышечной силы. Кроме основного противовоспалительного эффекта (снимает отек и воспаление, стабилизирует мышечную мембрану), терапия кортикостероидами позволяет пациенту продлить время способности к самостоятельному передвижению (ходьбе).

Кардиомиопатия и сердечная недостаточность являются основными причинами смертности у пациентов с МДД. Доказана эффективность назначения ингибиторов АПФ для профилактики дилатационной кардиомиопатии. Также назначаются препараты, снижающие частоту сердечных сокращений – бета-блокаторы, на стадии компенсации. На стадии декомпенсации рекомендуются дополнительные препараты (например, кардиотоники, мочегонные). В ряде случаев применяется метаболическая терапия: препараты L-карнитина, коэнзима Q10; для профилактики остеопороза показано назначение препаратов, содержащих витамин D3 и кальций [12, 13].

Генная, этиопатогенетическая терапия. Цель этиотропного лечения состоит в устранении причины заболевания – мутации в гене DMD, благодаря чему восстанавливается синтез дистрофина. В настоящее время в мире одобрено несколько препаратов, восстанавливающих синтез белка.

Приблизительно 10-15 % МДД вызваны точечными мутациями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона, то есть преждевременной остановке синтеза белка дистрофина. В 2020 году в России зарегистрирован первый препарат для лечения миодистрофии Дюшенна – Аталурен. Аталурен рекомендуется амбулаторным пациентам с МДД старше 2-х лет, с нонсенс-мутацией (замена кодона, кодирующего аминокислоту на стоп-кодон). Действие препарата основано на восстановлении рамки считывания и экспрессии укороченного дистрофина, что способствует переходу злокачественной формы МДД с тяжелым фенотипическим проявлением в МДБ – мышечную дистрофию Беккера.

Пациентам постоянно проводится симптоматическое лечение, направленное на улучшение качества жизни. Кроме того, рекомендовано рациональное питание, сочетание медикаментозных и физиотерапевтических методов лечения, нацеленных на поддержание физической активности: лечебная физкультура, массаж, профилактические растяжки, применение ортопедических аппаратов. Реабилитация и физическая терапия способны надолго продлить двигательную активность больного.

Прогноз заболевания. Проведение этиопатогенетической терапии, внедрение мультидисциплинарного подхода, разработка и соблюдение международных стандартов оказания медицинской помощи, ухода, профилактика развития тяжелых осложнений позволяют продлить стадию функциональной активности детей, увеличить продолжительность жизни пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в мире, по данным ретроспективного анализа, в среднем до 27,9 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляется клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна у новорожденного ребенка К., подтвержденный в неонатальном периоде.

Ребенок К. находился в отделении патологии новорожденных (ОПН) Кузбасской детской клинической больницы имени профессора Ю.Е. Малаховского с 26.10.2021 г. по 11.11.2021 г.

Из анамнеза известно, что мальчик доношенный, от IX беременности у женщины с отягощенным социальным (хроническая никотиновая зависимость, низкая приверженность к терапии своих детей, нерегулярное наблюдение в период беременности, поздняя постановка на учет в женскую консультацию) и неблагоприятным соматическим анамнезом: хронический бронхит, хронический отит, хронический пиелонефрит. Возраст матери 33 года. Акушерский анамнез крайне отягощен: 4 медицинских аборта, 4 родов, данный ребенок от V родов. Беременность протекала с бактериурией, гестационным сахарным диабетом (ГСД). Отмечена поздняя явка в женскую консультацию – в 24 недели, где наблюдалась нерегулярно. В 29 недель по УЗ-скринингу документирован врожденный порок развития (ВПР) почек: кистозная мальформация. Проведен перинатальный консилиум, прогноз для здоровья плода определен как сомнительный. Дети в семье от разных браков. Трое из четверых детей имеют инвалидность (дети с задержкой психо-моторного и речевого развития (ЗПРР), с нарушением психики, у одного из детей генетически подтвержден диагноз «Миодистрофия Дюшенна»). Предыдущему ребёнку в семье (возраст 4 года) с установленным диагнозом «Миодистрофия Дюшенна», решением консилиума НИИ Генетики г. Томска было рекомендовано проведение патогенетической терапии. Из клинических симптомов заболевания, со слов мамы, имеются: нарушение походки по типу «утиной», неустойчивость при ходьбе, частые падения, мальчик испытывает трудности, когда поднимается из положения лежа, или сидя на полу, опираясь руками о колени, описана псевдогипертрофия икроножных мышц. Со слов лечащего врача, мама дает препараты ребенку нерегулярно. Один ребёнок в семье здоров (со слов женщины). Пренатальная диагностика наследственных заболеваний при настоящей беременности не проводилась. Генетическое обследование женщине для выявления носительства мутации в гене DMD

не выполнялось (встала на учет при данной беременности только в 24 недели).

Роды в сроке 40 недель, самостоятельные. У новорожденного отмечены признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу: снижение подкожно-жировой клетчатки, тургора мягких тканей, дистрофия эпидермиса; масса тела 2970 г, длина тела 52 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 32 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В периоде адаптации на этапе родильного дома витальных нарушений не отмечалось. В неврологическом статусе патологии не выявлено. Желтуха со вторых суток жизни, физиологическая по уровню билирубина и срокам ее возникновения. Терапии не требовала. Ребенок находился на смешанном вскармливании (гипогактазия у матери). Физиологическая убыль массы тела в пределах нормы – 4,5 %. При пальпации живота в проекции правой почки пальпировалось объемное образование. Темп диуреза – 3,4 мл/кг/ч, стул отходил регулярно.

Параклинические данные на этапе родильного дома: уровень билирубина в пределах физиологического; функция почек не нарушена (уровень креатинина, мочевины в пределах возрастной нормы). Выявлены высокие показатели трансаминаз со 2-х суток жизни: АСТ 460 ЕД/л, АЛТ 160 ЕД/л. Эпизод гипогликемии на 3-и сутки жизни, до уровня – 2,4 ммоль/л. Проведена коррекция гипогликемии.

Привит против вирусного гепатита В. Вакцинация против туберкулеза, БЦЖ – медицинский отвод. Отоакустическая эмиссия (ОАЭ) зарегистрирована. Кровь ребенка забрана на неонатальный скрининг.

В ОПН переведен на 4 сутки жизни для проведения углубленного обследования по поводу антенатально диагностированного ВПР почек. Поступил в отделение в среднетяжелом состоянии за счет ЗВУР, имеющегося ВПР почек, болевого синдрома. При объективном осмотре ребенок в сознании. Реакция на осмотр адекватная. Поза флексорная, мышечный тонус физиологичен. Рефлексы новорожденного вызываются. Умеренные двигательные нарушения: спонтанный рефлекс Моро, дистонические атаки. Сосательный рефлекс активный, объем питания усваивал. Клинические изменений со стороны дыхательной системы не найдено. При аускультации сердца выслушивался негрубый систолический шум слева от грудины, без иррадиации. Нарушение ритма сердца не регистрировалось. Живот обычных размеров и формы, с умеренной болезненностью при пальпации. В правом фланке живота определялось объемное образование (увеличенная почка?).

По УЗИ и МСКТ органов брюшной полости выявлен мультикистоз правой почки. Левая почка не изменена. Лабораторно функция почек не нарушена, данных за течение уроренальной инфекции не отмечалось: общий анализ мочи без воспалитель-

ных изменений неоднократно. Бактериологическое исследование мочи – роста флоры не выявлено. Мониторинг АД – в пределах возрастной нормы.

С момента поступления обращали на себя внимание высокие и в динамике нарастающие показатели КФК, ЛДГ, трансаминаз в биохимических анализах крови (табл. 1). Белково-синтетическая, протромбин-синтетическая функции печени не нарушены, коагулограмма в пределах нормы.

В клинических анализах крови отклонений от нормы не выявлено (табл. 2). В круг дифференциальной диагностики были включены следующие нозологии: миокардит, тирозинемия, гликогеноз II типа (болезнь Помпе), врожденные НМЗ, в частности, миодистрофия Дюшенна. Кроме того, ребенок обследован на TORCH-синдром, сифилис, гепатиты В и С. Данных за течение трансплацентарной инфекции не выявлено.

Решением консилиума, с учетом семейного анамнеза и выявленных лабораторных изменений, ребёнку решено провести молекулярно-генетическое обследование на миодистрофию Дюшенна.

Результаты инструментальных исследований выявили признаки начальной дилатационной кардиомиопатии.

Эхо-КГ от 27.10.21: Открытое овальное окно (ООО). Небольшая дилатация правого желудочка (ПЖ). Сократительная способность миокарда лево-

го желудочка (ЛЖ) удовлетворительная. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ норма – 74 %. Открытый артериальный проток (ОАП) не лоцируется. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Створки клапанов не изменены. Регургитация на трикуспидальном клапане I ст.

ЭКГ от 01.11.21: Ритм синусовый. ЧСС 142 в мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) вертикальная. Замедление по правой ножке пучка Гисса (ПНПГ). Признаки перегрузки миокарда ПЖ.

Нейросонография (НСГ) от 27.10.21: Патология не выявлена.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек подтвердили антенатально установленный порок развития почек – мультикистоз правой почки.

Консультации специалистов:

28.10. 2021. Офтальмолог: Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу.

03.11. 2021. Хирург: Мультикистоз правой почки. Осмотр в динамике, в 6 месяцев.

08.11.2021. Невролог: Синдром двигательных нарушений?

09.11.2021. Генетик: для исключения наследственной патологии показана ДНК-диагностика (обнаружение мутации в гене дистрофина). Кариотипирование.

Таблица 1
Результаты лабораторных биохимических исследований
Table 1
Results of laboratory biochemical studies

Дата	26.10.21	31.10.21	09.11.21
Общий белок, г/л	61,6	58,2	58,7
СРБ, мг/л	10,4	6,7	8,5
ПКТ, нг/мл	0,21		0,12
Креатинин, мкмоль/л	67	64	
Мочевина, ммоль/л	1,9	1,9	
Глюкоза, ммоль/л	5,3	4,9	
Билирубин, общий / прямой / непрямой, мкмоль/л	199,5 / 7,2 / 192,3	99,1 / 8,4 / 90,7	55,1 / 5,1 / 50
ГГТП, Е/л	269,1	292,2	181,1
АЛТ, Е/л 160 от 24.10.	127,2	155,1	118,5
АСТ, Е/л 460 от 24.10.	244,6	277,7	136,6
КФК, Е/л	6075	6587	123
ЛДГ, Е/л	2287	1370	810
Ионограмма, ммоль/л	К – 5,5; Na – 142; Cl – 106,6; Са общий – 2,48; P – 1,89; Mg – 1,0		

Таблица 2
Результаты лабораторных клинических исследований
Table 2
Results of laboratory clinical studies

Дата	НВ, г/л	RBC, $\times 10^{12}/л$	HCT, %	MCV, fL	MCH, pg	WBC, $\times 10^9/л$	Э, %	п/я, %	с/я, %	Лф, %	Мон, %	PLT, $\times 10^9/л$
26.10	209	5,92	60,9	102	35,3	16,4	2	1	52	29	16	339
08.11	155	4,54	44,8	98,7	34,1	11,4	4	4	36		7	643

11.11.2021. Кардиолог: Дилатационная кардиомиопатия. Дилатация ПЖ и признаки перегрузки миокарда ПЖ. Контроль ЭКГ и ЭХО КГ в динамике через 2 недели.

Результаты молекулярно-генетической диагностики подтвердили предположение о наличии у ребенка МДД. Методом MLPA от 11.11.2021 проведен поиск делеций/дубликаций экзонов 1-79 гена DMD, мутации в котором приводят к миодистрофии Дюшенна/Беккера. В результате анализа обнаружена делеция экзонов 48-50 гена DMD в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, что характерно для клинической формы заболевания – миодистрофии Дюшенна.

Лечение в отделении. Вскармливание базовой адаптированной молочной смесью по физиологической потребности. На 5 сутки жизни начата профилактика рахита холекальциферолом 1000 ЕД × 1 раз в сутки.

После проведенного обследования, верификации диагнозов на 20 день жизни ребенок был выписан на педиатрический участок. Масса тела 3640 г (+570 г за 20 дней).

К моменту выписки маме рекомендовано:

- повторная консультация генетика с учетом установленного диагноза для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения ребенка, назначении этиопатогенетической, симптоматической и метаболической терапии;
- консультация хирурга, контроль УЗИ ОБП, почек, контроль уровня креатинина и мочевины; контроль клинического анализа мочи;
- консультация кардиолога, контроль ЭКГ, ЭХО-КГ, АД;
- консультация окулиста, осмотр глазного дна;
- консультация невролога, осмотр ребенка в динамике;
- продолжить профилактику рахита;
- вакцинация по индивидуальной схеме;
- смешанное вскармливание по физиологической потребности;

Предложена социально-психологическая помощь родителям, работа с психологом, даны координаты центра «Семья» – центра Ранней помощи семье и детям с нарушениями здоровья и развития.

Данные катамнеза от 22.06.2022 года, возраст ребенка 8 месяцев. Из телефонного разговора с мамой младенца выяснено, что на данный момент мальчик ползает и неуверенно стоит у опоры. Семья и ребенок получили консультативно-диагностическую помощь на базе НИИ Генетики г. Томска. Диагноз «Миодистрофия Дюшенна» подтвержден. Показаний на момент осмотра (6 месяцев жизни) для проведения патогенетической терапии нет. По поводу мультикистоза почки, ребенок повторно не

обследован, не наблюдается у хирурга. Мама не занималась этим вопросом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный нами случай ранней диагностики НМЗ у новорожденного ребенка демонстрирует, что важно знание критериев заболевания МДД (критерии перечислены выше). Для диагностики заболевания мы учли данные анамнеза (наличие подтвержденного НМЗ у брата новорожденного), изменения в биохимических исследованиях крови (повышение активности трансаминаз внепеченочного генеза, значительное повышение КФК, ЛДГ), результаты инструментальных данных (ЭХО-КГ) – дилатация ПЖ и признаки перегрузки миокарда ПЖ, регургитация трикуспидального клапана I ст. Безусловно, нельзя утверждать безапелляционно и однозначно, что выявленные изменения при ЭХО-КГ являются клиническим дебютом заболевания, и можно ли их вообще отнести к минимальным клиническим признакам МДД. Этот вопрос остается открытым. Однако, два первых обстоятельства – анамнез с установленным диагнозом МДД у сибса и значительное повышение активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ стали решающими и определяющими фактами для углубления диагностического поиска – проведения молекулярно-генетического исследования. А уже на основании выявления генетической мутации был установлен диагноз «Мышечная дистрофия Дюшенна».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное «беспричинное» повышение в крови активности АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ у новорожденного первых дней жизни в сочетании с анамнестическими данными (случай МДД у сибса) должны быть обязательным и определяющим основанием для назначения молекулярно-генетического исследования, даже при отсутствии минимальных клинических проявлений. Это позволит сократить время для верификации диагноза НМЗ, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и как можно раньше назначить этиопатогенетическую терапию, оказать раннюю помощь и улучшить качество жизни больного ребенка и членов его семьи.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Evtushenko SK, Shaimurzin MR. Modified standards for the diagnosis of neuromuscular diseases. *Cerebral palsy and other movement disorders in children: Materials of the international conference*. M., 2011. P. 54-55. Russian (Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р. Модифицированные стандарты диагностики нервно-мышечных заболеваний)

- //Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: Матер. междунар. конф. М., 2011. С. 54-55.)
- Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2010; 120(3): 343-358.
 - Zhdanova EB, Kharmalov DA, Belousova ED. Somatic disorders in duchenne muscular dystrophy. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2011; 5: 46-50. Russian (Жданова Е.Б., Харламов Д.А., Белоусов Е.Д. Соматические нарушения при прогрессирующей дистрофии Дюшенна //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 5. С. 46-50.)
 - Bloetzer C, Fluss J, Jeannot PY. Therapeutic trials for Duchenne muscular dystrophy: between hopes and disappointments. *Rev Med Suisse.* 2012; 8(329): 409-412.
 - Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
 - Nosko AS, Kurenkov AL, Nikitin SS, Zykov VP. Adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker: objective scales and additional diagnostic methods. *Neuromuscular Diseases.* 2014; 3: 13-19. Russian (Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С., Зыков В.П. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования //Нервно-мышечные болезни. 2014. № 3. С. 13-19.)
 - Saito T, Kawai M, Kimura E, et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(2): 107-114. doi: 10.1016/j.nmd.2016.11.012
 - Evtushenko SK, Morozova TM, Shestova EP, Evtushenko OS. Syndrome of muscular hypotension in newborns and young children. Donetsk, 2008. 240 p. Russian (Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста. Донецк, 2008. 240 с.)
 - Shaymurzin MR. New modified standards of diagnostics and therapy of myelino- and axonopathies in children with hereditary motor-sensory neuropathies (scientific review and own observations). *International Neurological Journal.* 2012; 1(47): 11-22. Russian (Шаймурзин М.Р. Новые модифицированные стандарты диагностики и терапии миелино- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными невропатиями (научный обзор и личные наблюдения) //Международный неврологический журнал. 2012. № 1(47). С. 11-22.)
 - Shatillo AV. Histochemical diagnosis in clinical picture of rare neuromuscular disorders brief information and case reports. *International Neurological Journal.* 2013; 1(55): 21-24. Russian (Шатилло А.В. Гистохимическая диагностика в клинике редких нервномышечных заболеваний //Международный неврологический журнал. 2013. № 1(55). С. 21-24.)
 - Bertini E, D'Amico A, Gualandi F, Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(4): 277-288.
 - Aatsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016; 53(3): 145-151. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
 - Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016; 86(5): 465-472. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

SOKOLOVSKAYA Marina Afanasievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

МАКАРЦЕВА Екатерина Сергеевна, неонатолог, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

MAKARTSEVA Ekaterina Sergeevna, neonatologist, department of pathology of newborns and premature babies, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

ГАВРИЛОВА Елена Николаевна, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

GAVRILOVA Elena Nikolaevna, head of the department of pathology of newborns and premature babies, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

Статья поступила в редакцию 25.07.2022 г.

Лапин К.С., Требунских А.И., Зорина Е.Б., Шлейхер Н.В., Эмих А.Т.
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
г. Новокузнецк, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ РАЗРУШЕНИИ ГЛУБОКОЙ ВЕНОЗНОЙ ЛИНИИ (ГВЛ) С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ МИГРАЦИЕЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТРЕЗКА В ПОЛОСТИ СЕРДЦА

Ежегодно большое количество новорожденных получают медицинскую помощь в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При этом для проведения инфузионной терапии используется внутривенный путь введения. Катетеризация PICC lines (peripheral inserted central catheter) обеспечивает центральный венозный доступ. Однако этот доступ имеет ряд осложнений. Мы приводим клинический случай осложнения катетеризации PICC lines.

Ключевые слова: PICC lines; недоношенность; новорожденный; реанимация

Lapin K.S., Trebunskikh A.I., Zorina E.B., Schleicher N.V., Emich A.T.

Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT IN INTRAVASCULAR DEEP VEIN LINE (DVL) DESTRUCTION WITH SUBSEQUENT MIGRATION OF THE DISTAL SEGMENT INTO THE HEART CAVITY

Every year a large number of newborns receive medical care in intensive care units. The intravenous route of administration is used to administer infusion therapy. PICC catheterization (peripheral inserted central catheter) provides central venous access. However, this access has a number of complications. We present a clinical case of a complication of PICC lines catheterization.

Key words: PICC lines; prematurity; newborn; resuscitation

Ежегодно большое количество новорожденных получают медицинскую помощь в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводится комплексная медикаментозная, в том числе инфузионная, терапия, максимальная эффективность которой достигается введением препаратов внутривенным способом.

Катетеризация PICC lines (peripheral inserted central catheter) – обеспечение центрального венозного доступа в асептических условиях путем катетеризации верхней и нижней полой вены силиконовым или полиуретановым катетером 24G (2F) через периферическую вену. Может проводиться с первых суток жизни. PICC line может стоять 1,5-2 месяца без признаков воспаления, пригоден для проведения полноценного парентерального питания и введения вазоактивных препаратов [1].

Литературных данных с описанием случаев внутрисосудистого разрушения линии с последующей миграцией в полость сердца её дистального участка не найдено, однако есть статистические данные об осложнениях ГВЛ.

Классификация осложнений катетеризации центральных вен:

- 1) ранние – связанные непосредственно с процедурой катетеризации;
- 2) поздние – появляющиеся на различных сроках функционирования катетеров и не связанные с самой процедурой катетеризации.

Ранние осложнения:

- 1) повреждение (пункция) артерии;
- 2) артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы. Эти осложнения могут возникнуть как в раннем периоде, так и спустя продолжительное время. Артериовенозные фистулы возникают в результате первичного повреждения стенки артерии во время постановки катетера или в отдаленные сроки в результате эрозии прилегающей артерии венозным катетером;
- 3) пневмоторакс и пневмомедиастинум;
- 4) хилоторакс (хилоперикард);
- 5) кровотечение (гематома);
- 6) аритмия;
- 7) воздушная эмболия;

Информация для цитирования:

EDN RWFWPC

Лапин К.С., Требунских А.И., Зорина Е.Б., Шлейхер Н.В., Эмих А.Т. Клинический случай успешного лечения при внутрисосудистом разрушении глубокой венозной линии (гвл) с последующей миграцией дистального отрезка в полости сердца //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 102-105.



8) повреждение центральных вен или правого предсердия;

9) повреждение нервов;

10) мальпозиция ГВЛ.

Поздние осложнения катетеризации центральных вен подразделяют на три большие группы:

1) катетер-ассоциированные инфекции;

2) катетер-ассоциированные тромбозы;

3) механические осложнения, приводящие к нарушению работы катетера.

К механическим осложнениям относятся разрывы (переломы) катетера. Встречаются нечасто (< 1 % случаев) и обычно возникают во время его постановки или удаления [2]. При длительном нахождении катетера в сосуде вокруг него происходит разрастание эндотелия и «приращение» катетера к стенке вены; в этом случае при попытке удаления катетера может произойти его разрыв [3].

Поломка ГВЛ. В 0,42 % случаев в различных вариантах встречаются: трещина канюли, трещина наружного участка катетера, перегиб с нарушением проходимости, отрыв подкожного или внутрисосудистого участка катетера, который опасен эмболией фрагментом катетера [2].

Приводим клинические наблюдения.

Пациент X. Находился на лечении в отделении на протяжении 94 дней.

Рождение на 27 неделе гестации, путем операции кесарево сечение в связи с показаниями со стороны плода — нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины. Извлечен живой физиологически незрелый мальчик в тазовом предлежании с клиническими признаками выраженного синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР) при сроке гестации 27 недель. Масса тела при рождении 650 г.

Диагноз новорожденного при поступлении в ОРИТН: Экстремально низкая масса тела (ЭНМТ). Респираторный дистресс-синдром (ОДС). ЗВУР, симметричный вариант. Недоношенность 27 недель гестации.

Состояние при поступлении тяжелое за счет дыхательных расстройств, недоношенности, незрелости, на ИВЛ с жесткими параметрами. Лечение по протоколу РДС.

В первые дни наблюдения в ОРИТН состояние с отрицательной динамикой. Реализация внутриутробной инфекции — развитие 2-сторонней пневмонии, прогрессирование дыхательной недостаточности (возникла необходимость перевода пациента на высокочастотную ИВЛ). При динамическом осмотре кардиолога выявлен гемодинамически значимый открытый артериальный проток, что усугубляет ситуацию, открытое овальное окно. Функционирующие фетальные коммуникации и легочная гипертензия ФФК и ЛГ легкой степени. Проведен курс медикаментозного закрытия открытого аортального протока.

Далее, на фоне лечения, относительно стабилен, ведущим клиническим синдромом оставалась дыхательная недостаточность с формированием бронхолегочной дисплазии, что сопровождалось эпизодами

десатурации SpO₂ до 60-70 %, гиперреактивностью легких. Было выполнено несколько неудачных попыток перевода на вспомогательную, неинвазивную вентиляцию легких (n-Simv). Также ребенок повторно перенес пневмонию, операцию по офтальмологическим показаниям (лазеркоагуляция аваскулярных зон обоих глаз (ретинопатия недоношенного 1 типа, задняя агрессивная ретинопатия, высокая пролиферация, массивные кровоизлияния). Все вышеперечисленные факторы отражали тяжесть состояния ребенка, необходимость в венозном доступе. В течение всего периода пребывания в стационаре проводилась инфузионная терапия, антибиотикотерапия, неоднократные гемотрансфузии, специфическая терапия ЦМВ.

На 73 сутки выполнена ЭХО-КГ — в правом желудочке и предсердии выявлены гиперэхогенные (плотные по свечению, как кальцинаты) округлые образования до 2 × 2 мм, двигаются синхронно со стенками, не флотируют (рис. 1). Предположен диагноз — Фибромы. Заочно были высланы видео и протокол ЭХО-КГ для консультации кардиохирургом.

С учетом отсутствия влияния структур на гемодинамику (не создавали обструкции входящим и выходящим трактам сердца), учитывая, что плотно организованы со стенками сердца (не флотируют), риск осложнений низкий, показаний для оперативного лечения нет. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Выставлен **основной диагноз:** Экстремально низкая масса тела. Бронхо-легочная дисплазия, новая форма. Задняя агрессивная ретинопатия (лазеркоагуляция). Цитомегаловирусная инфекция, субклиническая форма. Объемные образования правого предсердия, правого желудочка, гиперэхогенные образования правого желудочка и предсердий (кальцинаты?).

Сопутствующий диагноз: Анемия недоношенного.

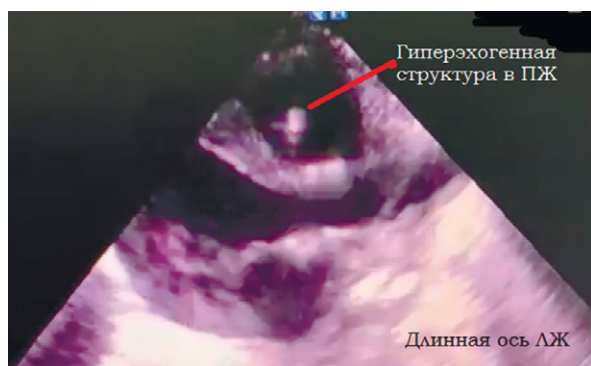
Фон: Недоношенность 27 недель, постконцептуальный возраст 37 нед. Задержка внутриутробного развития, симметричная форма. Респираторный дистресс синдром. Реализация внутриутробной инфекции (микст этиологии), 2-сторонняя пневмония, реконвалесцент.

К этому времени венозный доступ обеспечивался периферическим катетером. У всех глубоких венозных линий, при удалении, проводилось контрольное измерение.

На 80 сутки ребенок осмотрен кардиологом. По ЭХО-КГ: ООО, гиперэхогенные структуры в ПЖ без динамики (гемодинамически не значимы). Клинически наблюдается положительная динамика (ребенок переведен на неинвазивную вентиляцию легких через короткие назальные канюли в режиме NivВЧО аппаратом Medina-MAP 6 см вод. ст. (среднее давление дыхательных путей), дельта P 4 (амплитуда); Hz 10 (частота осцилляций).

Еще через 14 суток ребенок осмотрен кардиологом в динамике, учитывая Эхо-КГ находки на 73 и

Рисунок 1
Данные ЭХО-КГ – выявленное гиперэхогенное образование
Figure 1
ECHO-KG data – identified hyperechoic formation



80 сутки, выявлено наличие линейной структуры, исходящей из левого предсердия через открытое овальное окно в правое предсердие, далее через трикуспидальный клапан в полость правого желудочка с флотацией в легочную артерию (рис. 2). Сформулирован диагноз: Инородное тело сердца?

Экстренно ребенок консультирован с кардиохирургом. Рекомендована госпитализация с целью удаления инородного тела. Операция проведена успешно, ребенок в данное время находится на домашнем лечении по основному заболеванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Венозный доступ у детей этой категории является необходимой частью терапии и требует от персонала стационара высокой квалификации, как при установке глубокой венозной линии (ГВЛ), так и в процессе ухода. К сожалению, существует риск осложнений, как ранних, так и поздних, которые напрямую связаны с анатомическими особенностями детей (узость и извитость сосудистой сети) и физическими свойствами венозных линий, используемых в неонатальной практике (малые размеры, эластические свойства и длительность стояния катетера). Существующие методы верификации уровня стояния и целостности ГВЛ не позволяют достоверно верифицировать и выявлять на ранних этапах при бессимптомной миграции такие осложнения.

В данном случае можно предположить разрушение катетера в крупном сосуде с последующей миграцией, так как не было выявлено локальных изменений воспалительного характера и тромботических осложнений. Использование рентген неконтрастного катетера не позволило визуализировать

Рисунок 2
Обнаружение инородного тела сердца
Figure 2
Detection of a foreign body in the heart



его на этапе разрушения и миграции до уровня полостей сердца. Своевременное выявление инородного тела и его верификация в камерах сердца позволило избежать осложнений и сохранить здоровье ребенку.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ivanov DO, Kapustina OG, Mavropulo TK, Obolonsky AI, Surkov DN. Clinical guidelines for the provision of medical care for children born at 22-27 weeks gestation: Project. 2016. Russian (Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К., Оболонский А.И., Сурков Д.Н. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель: Проект. 2016.)

- Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Sci.* 2015; 5(3): 170-178.
- Lyon SM, Giren M, Marshall NL. Interventional radiology in the provision and maintenance of long-term central venous access. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008; 52: 10-17.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛАПИН Константин Сергеевич,

654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 28, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова.

Тел: 8 (3843) 36-42-84 E-mail: luka1975@yandex.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ЛАПИН Константин Сергеевич, анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: luka1975@yandex.com	LAPIN Konstantin Sergeevich, anesthesiologist-resuscitator, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: luka1975@yandex.com
ТРЕБУНСКИХ Александр Иванович, детский кардиолог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: admin@1gkb-nk.ru	TREBUNSKIKH Alexander Ivanovich, pediatric cardiologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru
ЗОРИНА Елена Борисовна, анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: admin@1gkb-nk.ru	ZORINA Elena Borisovna, anesthesiologist-resuscitator, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru
ШЛЕЙХЕР Николай Викторович, анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: admin@1gkb-nk.ru	SHLEICHER Nikolay Viktorovich, anesthesiologist-resuscitator, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru
ЭМИХ Алексей Тимурович, анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: admin@1gkb-nk.ru	EMIKH Alexei Timurovich, anesthesiologist-resuscitator, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru



НОВОКУЗНЕЦКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ВРАЧЕЙ – ФИЛИАЛ ФГБОУ
ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА
РОССИИ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КУЗБАССА



 info.ngiuv.ru

 postmaster@ngiuv.ru

 [ngiuv42](https://t.me/ngiuv42)



11–13
ОКТАБРЯ
2022

НОВОКУЗНЕЦК

СИБИРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

КУЗНЕЦКАЯ КРЕПОСТЬ

посвященный 95-летнему юбилею НГИУВ-филиала

**Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5**

С днём рождения, Кузбасский ГИДУВ!



Выпуск посвящен **95**-летнему юбилею Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей

Кемеровская область – Кузбасс
г. Новокузнецк,
проспект Строителей, 5

 info.ngiuv.ru

 postmaster@ngiuv.ru

 [ngiuv42](https://t.me/ngiuv42)



 *Мать и Дитя*
в Кузбассе