

CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №8, 2023

VOL. 25, No. 8, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ PEDIATRICS

Дефекты нервной трубки:
современные представления об этиологии,
дородовой профилактике и возможностях
ранней диагностики

■ Формирование вкусового восприятия
и продукты прикорма

■ Вирусные и бактериальные поражения легких
у детей, алгоритмы диагностики и терапии

■ Проблемы детской онкологии.
Онконастороженность

■ Особенности постковидного синдрома
у детей с хроническими неспецифическими
заболеваниями легких

■ Постковидный синдром у детей и подростков

■ Инсулинорезистентность и ее значение
в патогенезе предиабета у подростков
с ожирением

■ Воспалительные заболевания кишечника
у пациентов с системным ювенильным артритом

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2023, том 25, №8

Геппе Наталья Анатольевна,
д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

Валиев Тимур Теймуразович,
д.м.н., НИИ детской онкологии и гематологии
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

Жолобова Елена Спартаковна,
д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

Малахов Александр Борисович,
д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

Яцк Сергей Павлович,
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья
детей, Москва, Россия; Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 29 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2023 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Лариса Минченко

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 25, NO. 8, 2023

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2023, Volume 25, No. 8

Natalia A. Geppe,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Timur T. Valiev,

M.D., Ph.D., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena S. Zholobova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander B. Malakhov,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergei P. Yatsyk,

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Children's Health; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 29 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2023.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Design and Layout:
Sergey Sirotin, Larisa Minchenko

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушколова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПЕДИАТРИЯ

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Жолотова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР	
Дефекты нервной трубки: современные представления об этиологии, дородовой профилактике и возможностях ранней диагностики		
Л.А. Чугунова, А.А. Пискулина, К.В. Костюков		491
	ОБЗОР	
Проблемы детской онкологии. Онконастороженность		
Н.А. Сусулева, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, М.И. Савельева		497
	ОБЗОР	
Вирусные и бактериальные поражения легких у детей, алгоритмы диагностики и терапии		
А.Б. Малахов, А.Ю. Седова, Н.Г. Колосова, П.В. Бережанский, Т.А. Гутырчик		505
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Особенности постковидного синдрома у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких		
А.С. Чернявская, О.И. Симонова		512
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Постковидный синдром у детей и подростков крупного промышленного города		
В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.В. Анисимова, Н.В. Лячина, Н.К. Перевощикова, Ю.Г. Соснина, В.А. Вавилов, А.А. Богомолова, И.В. Филимонова, Т.А. Добряк, Т.М. Вакулова, И.А. Селиверстов, К.В. Кабанова, И.А. Ермолюк, Е.С. Титоренко, Н.П. Крекова, Н.С. Черных, С.А. Дракина		518
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе предиабета у подростков с ожирением		
Н.Б. Минькова, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Д.С. Ромайкина, Л.Н. Самсонова		524
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом		
Е.С. Жолобова, В.Т. Юсупова, Е.Ю. Афонина, В.А. Серая, М.Н. Николаева, М.С. Дзис, О.Г. Суховьёва, С.Х. Курбанова, С.И. Валиева		530
	ОБЗОР	
Формирование вкусового восприятия и продукты прикорма		
М.В. Гмошинская		535

Contents

REVIEW

Neural tube defects: current view on etiology, prenatal prevention, and early diagnosis

Liliyana A. Chugunova, Alexandra A. Piskulina, Kirill V. Kostiukov

491

REVIEW

The problems in pediatric oncology. Cancer alterness

Natalja A. Susuleva, Yulia E. Ryabukhina, Pervin A. Zeynalova, Marina I. Savelyeva

497

REVIEW

Viral and bacterial lung infections in children: algorithms for diagnosis and therapy

Alexander B. Malakhov, Alena Iu. Sedova, Natalia G. Kolosova, Pavel V. Berezhanskiy, Tatiana A. Gutyrchik

505

ORIGINAL ARTICLE

Post-COVID syndrome in children with chronic nonspecific lung diseases

Anastasia S. Chernyavskaya, Olga I. Simonova

512

ORIGINAL ARTICLE

Post-COVID syndrome in children and adolescents of a large industrial city

Vera P. Vavilova, Alexander M. Vavilov, Anna V. Anisimova, Natalia V. Lyachina, Nina K. Perevoshchikova, Yulia G. Sosnina, Vitaliy A. Vavilov, Anzhelika A. Bogomolova, Irina V. Filimonova, Tatyana A. Dobryak, Tamara M. Vakulova, Ilya A. Seliverstov, Kristina V. Kabanova, Igor A. Ermolyuk, Yevgeniya S. Titorenko, Natalia P. Krekova, Natalia S. Chernikh, Svetlana A. Drakina

518

ORIGINAL ARTICLE

Insulin resistance and its role in the pathogenesis of pre-diabetes development in obese adolescents

Nadezhda B. Min'kova, Oleg Iu. Latyshev, Goar F. Okminyanyan, Elena V. Kiseleva, Daria S. Romaikina, Liubov N. Samsonova

525

CASE REPORT

Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile arthritis

Elena S. Zholobova, Valeriya T. Yusupova, Elena Iu. Afonina, Valentina A. Seraya, Mari N. Nikolaeva, Marina S. Dzis, Olga G. Sukhovjova, Seda Kh. Kurbanova, Saniia I. Valieva

530

REVIEW

Development of taste perception and complementary foods

Mariia V. Gmoshinskaya

535

Дефекты нервной трубки: современные представления об этиологии, дородовой профилактике и возможностях ранней диагностики

Л.А. Чугунова✉, А.А. Пискулина, К.В. Костюков

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

Аннотация

Представлен обзор литературных данных об этиологии, профилактике и возможностях ранней диагностики дефектов нервной трубки. Уделено внимание причинам и факторам риска развития данной патологии. Разбираются различные патогенетические механизмы формирования незаращения нервной трубки, в том числе роль фолиевой кислоты в профилактике его возникновения. Освещены основные этапы ультразвуковой оценки структур центральной нервной системы в I триместре беременности. Приведена методика получения основных ультразвуковых изображений, позволяющих идентифицировать открытый спинальный дизрафизм. Цель обзора – представление современных данных об этиологии, профилактике и возможностях ранней диагностики. По ключевым словам «дефект нервной трубки», «spina bifida», «пренатальная диагностика», «фолиевая кислота», «менингомиелоцеле», «миелошизис» проведен анализ отечественных и зарубежных литературных баз данных: elibrary, Medline/PubMed, Embase, Crossref, РИНЦ. В соответствии с поставленной целью отобрано для анализа 25 источников литературы. Осведомленность практикующих специалистов о методах дородовой профилактики и возможностях ранней перинатальной ультразвуковой диагностики дефектов нервной трубки позволит снизить частоту данной патологии, уменьшить показатели детской заболеваемости и повысить эффективность оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: дефект нервной трубки, spina bifida, пренатальная диагностика, фолиевая кислота, менингомиелоцеле, миелошизис **Для цитирования:** Чугунова Л.А., Пискулина А.А., Костюков К.В. Дефекты нервной трубки: современные представления об этиологии, дородовой профилактике и возможностях ранней диагностики. Consilium Medicum. 2023;25(8):491–496. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202350

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Neural tube defects: current view on etiology, prenatal prevention, and early diagnosis. A review

Liliyana A. Chugunova✉, Alexandra A. Piskulina, Kirill V. Kostjukov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

A literature review on the etiology, prevention, and early diagnosis of neural tube defects is presented, focusing on the causes and risk factors for these disorders. Various pathogenetic mechanisms for neural tube defects and the role of folic acid in their prevention are described. The main stages of ultrasound evaluation of the central nervous system structures in the first trimester of pregnancy are addressed. A basic ultrasound imaging technique that allows to identify spina bifida is provided. This review aims to present current data on the etiology, prevention, and early diagnosis of neural tube defects. A search was conducted in domestic and foreign literature databases (eLIBRARY, Medline/PubMed, Embase, Crossref, RSCI) using the keywords "neural tube defect," "spina bifida," "prenatal diagnosis," "folic acid," "meningomyelocele," "myeloschisis." Twenty-five papers met the selection criteria and were included in the review. Healthcare providers' awareness of the methods of prenatal prophylaxis and the possibilities of early perinatal ultrasound diagnosis of neural tube defects will reduce their incidence and infant morbidity rates and increase the effectiveness of medical care.

Keywords: neural tube defect, spina bifida, prenatal diagnosis, folic acid, meningomyelocele, myeloschisis

For citation: Chugunova LA, Piskulina AA, Kostjukov KV. Neural tube defects: current view on etiology, prenatal prevention, and early diagnosis. A review. Consilium Medicum. 2023;25(8):491–496. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202350

Введение

Ежегодно в России регистрируется около 23,04 случая пороков развития на 1 тыс. рождений [1], при этом пороки центральной нервной системы (ЦНС) занимают лидирующее место, уступая лишь врожденным порокам

развития (ВПР) сердечно-сосудистой системы. Дефекты нервной трубки (ДНТ) имеют большой удельный вес среди ВПР ЦНС, частота их варьирует в широких пределах в зависимости от региона и составляет в среднем 12,15 на 10 тыс. живорожденных [2]. По данным различных иссле-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чугунова Лилияна Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_chugunova@oparina4.ru

Пискулина Александра Александровна – ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_piskulina@oparina4.ru

Костюков Кирилл Витальевич – д-р мед. наук, рук. отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: k_kostukov@oparina4.ru

✉ **Liliyana A. Chugunova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_chugunova@oparina4.ru

Alexandra A. Piskulina – Medical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_piskulina@oparina4.ru

Kirill V. Kostjukov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: k_kostukov@oparina4.ru

дований, профилактический прием препаратов фолиевой кислоты (ФК) в 70% случаев снижает риск возникновения данной патологии [3], но, к сожалению, полностью его не исключает. Принято считать, что этиология ДНТ мультифакториальная, при этом существенное негативное влияние оказывают материнские факторы риска, такие как диабет, ожирение, прием препаратов, нарушающих метаболизм ФК (вальпроевая кислота, триамтерен, триметоприм, сульфасалазин и др.). Также существуют синдромальные случаи ДНТ, часто связанные с хромосомными аномалиями, но они составляют менее 10% всех дефектов [4].

Результаты исследований последних лет сместили фокус поиска причин на генетическую составляющую порока. Выявление в некоторых семьях случаев рецидива ДНТ при последующих беременностях подтверждает генетическое влияние на возникновение данной патологии [5, 6]. Хотя известно более 200 генетических мутаций, вызывающих ДНТ у лабораторных животных, в частности у мышей, достигнут довольно ограниченный прогресс в определении молекулярной основы, ассоциированной с ДНТ у человека. Анализ последовательности генов-кандидатов, связанных с их ролью на моделях мышей, выявил предполагаемые мутации в нескольких генах, но только у небольшого числа лабораторных животных. Так, в 2021 г. L. Gabriel и соавт. выявили мозаицизм в генах *Vangl1* и *Vangl2* у эмбрионов мышей с тяжелыми ДНТ [7]. Ранее A. Robinson и соавт. обнаружили мутации в гене *Vangl2* у плодов человека с краниорахишлизисом и у людей со спинальной дизрафией [8].

Ассоциативные исследования распространенных полиморфных вариантов, особенно связанных с одноуглеродным метаболизмом ФК, указывают на такие факторы риска ДНТ, как дефект фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Тем не менее мутация только одного конкретного гена, связанного с метаболизмом ФК, не может рассматриваться как основная детерминанта риска ДНТ. Существуют исследования, подтверждающие мультифакториальную природу возникновения ДНТ. Так, сочетание мутации генов *MTHFR* и *MTRR* с недостатком в организме человека различных поливитаминов, в том числе витамина B₁₂, может втрое увеличивать риск данного порока [9]. В работе М. Тоероел и соавт. доказана взаимосвязь между aberrантной экспрессией гена тромбозного фактора роста альфа-рецептора (PDGFR) и возникновением ДНТ как у мышей, так и у людей [10]. Возможно, потребуются крупномасштабные исследования, чтобы обеспечить достаточную статистическую мощь, убедительно проверить, действительно ли такие сочетания факторов являются причинами ДНТ.

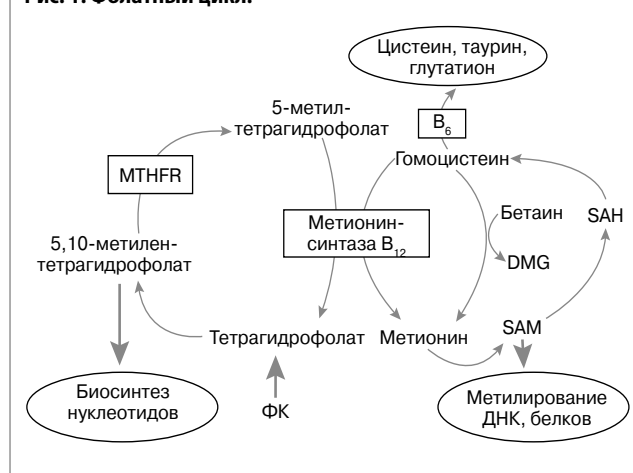
Роль ФК

ФК является синтетической формой природного витамина B₉ – фолата (от латинского *folium*, что обозначает «лист»), водорастворимого витамина группы В. Природный витамин B₉ поступает в организм человека извне в составе различных пищевых продуктов, таких как бобовые, спаржа, артишоки, яйца, зеленые листовые овощи (шпинат, рукола, капуста), свекла, цитрусовые, брюссельская капуста, брокколи, орехи и семена, говяжья печень, зародыши пшеницы, папайя, бананы, авокадо и др. В некоторых странах ФК обогащают рафинированные зерновые продукты (белая мука, хлеб, крупы и хлопья для завтрака). Известно, что, поступая в организм человека, фолаты превращаются в биологически активные вещества, участвующие в фундаментальных процессах его развития.

Эффекты ФК:

- стимулирует эритропоэз;
- участвует в синтезе аминокислот (в том числе метионина, серина, глицина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов;

Рис. 1. Фолатный цикл.



- участвует в обмене холина, гистидина;
- является важным сопутствующим фактором в метилировании ДНК и РНК;
- способствует регенерации мышечной ткани;
- влияет на развитие быстро растущих тканей (кожа, оболочки желудочно-кишечного тракта, костный мозг).

Особенно велика роль этого витамина в сфере женского здоровья и в период беременности. Доказано, что фолаты выполняют функцию защиты плода от действия тератогенных и повреждающих факторов, способствуют нормальному созреванию и функционированию плаценты, имеют эстрогеноподобное действие, что позволяет снижать прием гормонов при заместительной гормональной терапии. Но для того, чтобы ФК начала работать в организме человека, ей нужно пройти фолатный цикл (рис. 1), ключевой момент которого – преобразование метионина из гомоцистеина. Этот каскадный процесс превращения ФК в доступное для усваивания организмом производное – 5-метилтетрагидрофолат – контролируется важными ферментами, в частности, метилентетрагидрофолатредуктазой.

Выявлены различные причины нарушения фолатного цикла: мутации генов ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, дефицит ФК, дефицит витаминов B₆ и B₁₂ – непосредственных кофакторов ферментов фолатного цикла. Кроме того, известны и другие факторы риска – заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению всасывания витаминов и ФК, патологии почек, нарушения диеты, длительный прием некоторых лекарственных препаратов (метотрексат, противосудорожные, противозипелитические средства и др.).

Таким образом, недостаток или нарушение обмена ФК приводит к тому, что в клетках организма, плазме крови накапливается гомоцистеин, обладающий достаточно выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием. Изучены последствия гипергомоцистеинемии на организм человека. Так, она приводит к различным осложнениям в репродуктивном здоровье женщины, таким как фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, формирование ВПР плода (ДНТ, аномалия лицевого скелета, атрезии пищевода, конотрункальные пороки сердца, волчья пасть, пороки развития мочевыводящих путей и омфалоцеле), риску антенатальной гибели плода. Гипергомоцистеинемия может служить фактором риска развития онкологических заболеваний (колоректальная аденокарцинома, рак молочной железы и яичников), мегалобластной анемии, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, атеротромбоз).

Дозирование ФК. Существуют общепринятые уровни оптимального суточного дозирования ФК, основанные на многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях:

- для взрослого человека суточная доза ФК составляет около 400 мкг;
- для детей, в зависимости от возраста, требуется от 50 до 400 мкг;
- наиболее актуальным прием ФК становится для женщин, которые планируют беременность. Стандартная дозировка для них – от 400 до 1000 мкг/сут;
- особенно важен прием этого витамина для женщин, у которых есть ВПР – *spina bifida* или расщепление позвоночника, либо они уже имеют ребенка с такой патологией. Для них в плановом порядке нужна большая доза – около 4000 мкг.

Следует иметь в виду, что витаминный препарат и дозировка назначаются акушером-гинекологом в индивидуальном порядке в рамках прегравидарной подготовки не менее чем за 3 мес до планируемой беременности с учетом соматического статуса пациентки и ее анамнеза. Для каждого биологически активного вещества есть свои особенности. Так, для улучшения доступности ФК ее назначают в сочетании с некоторыми витаминами – B_{12} , B_6 , С. Сочетание с цинком, напротив, приводит к образованию нерастворимого комплекса, что препятствует усвоению фолата. Надо учитывать и то, что препараты витамина B_9 выпускаются для профилактики и для лечения. Переизбыток ФК (и витамина B_{12}) при приеме терапевтического препарата вместо профилактического может привести к таким серьезным последствиям, как нарушение поведенческой реакции у ребенка, риск рождения ребенка с аутизмом [11].

Варианты ДНТ

ДНТ включают в себя группу нозологических форм, большинство из которых с помощью визуальной диагностики, возможно идентифицировать уже в рамках скрининга I триместра с 11 по 14-ю неделю беременности и в случае выявления порока прервать беременность. К абсолютно летальным порокам относятся акrania/экзэнцефалия/анэнцефалия. Крайне неблагоприятный исход имеют такие грубые пороки ЦНС, как алобарная голопрозэнцефалия, инициоцефалия и некоторые формы черепно-мозговых грыж. Наибольшую сложность в диагностике и принятии решений вызывают пороки, являющиеся нелетальными, но приводящие к тяжелой инвалидности ввиду выраженных неврологических нарушений. К таким порокам относятся спинномозговые грыжи (*spina bifida*) – дефект развития позвоночника в результате нарушения нейруляции на 3 и 4-й неделях внутриутробного развития.

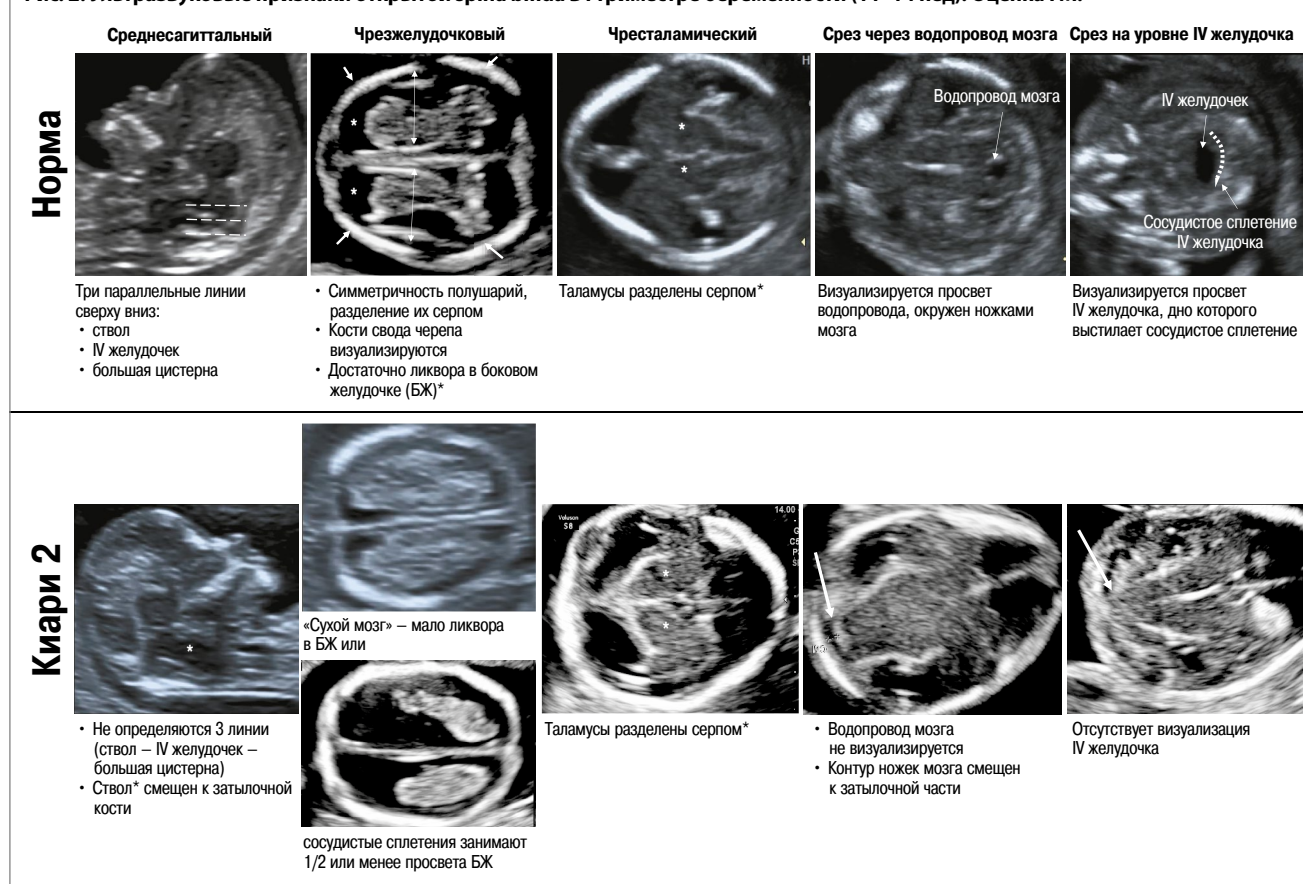
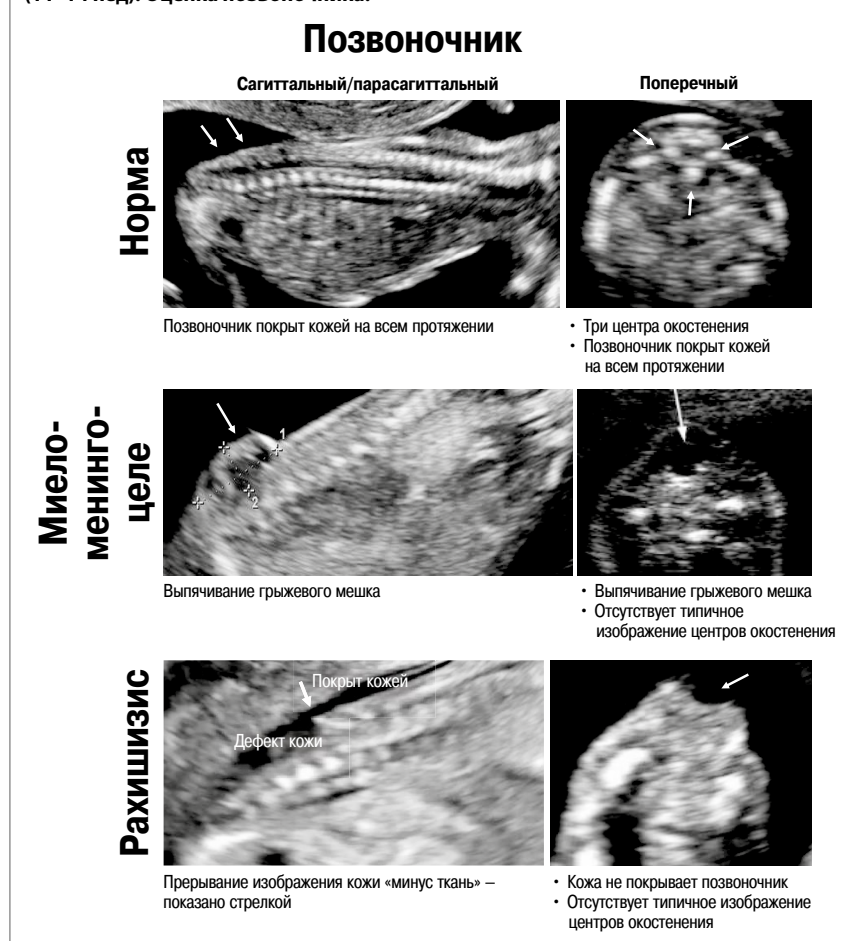
Spina bifida подразделяется на закрытую и открытую, изолированную или в составе синдромов. Закрытая *spina bifida* (*occulta*) является наиболее благоприятным видом спинального дизрафизма и представляет собой дефект позвоночника, покрытый кожей, без вовлечения церебральных структур в патологический процесс. Открытая *spina bifida* может быть представлена несколькими типами: с формированием грыжевого выпячивания через дефект позвоночника и вышележащих тканей (менингоцеле – с жидкостным содержимым, миеломенингоцеле – в состав также входит ткань спинного мозга) и без формирования грыжевого выпячивания (рахишизис – спинной мозг остается открытым в спинномозговом канале). Миеломенингоцеле и рахишизис являются составной частью мальформации Арнольда–Киари II типа (Киари 2), для которой характерно вклинение мозжечка и ствола мозга в большое затылочное отверстие, что приводит в дальнейшем к развитию гидроцефалии и тяжелой инвалидизации. Основным проявлением данной патологии является снижение двигательной активности и чувстви-

тельности ниже уровня поражения, проявляющееся в виде парезов и параличей нижних конечностей, дисфункции тазовых органов.

Возможность пренатальной диагностики ВПР нервной трубки

Возможность пренатальной диагностики ВПР нервной трубки продолжает оставаться актуальной задачей, несмотря на значительный прорыв в ранней генетической диагностике хромосомных аномалий и пороков развития, в том числе и аномалий головного (ГМ) и спинного мозга. В большинстве случаев диагностика открытого спинального дизрафизма приходится на скрининг II триместра в сроке 19–21 нед беременности. Классическими ультразвуковыми признаками Киари 2 являются: форма черепа «лимон», деформация мозжечка по типу «банан» вследствие его вклинения в большое затылочное отверстие, вентрикуломегалия, открытая спинномозговая грыжа (миеломенингоцеле и рахишизис). В многочисленных исследованиях последних лет выявлена ассоциация спинального дизрафизма с различными структурными аномалиями ЦНС (нарушение миграции нейронов, перивентрикулярная гетеротопия, полимикриогия, дисплазия мозжечка и мозолистого тела) [12–25].

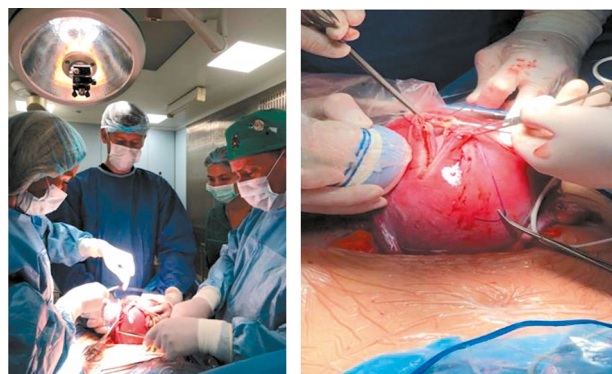
Учитывая прогресс последних десятилетий в области фетальной медицины и возможность внутриутробной

Рис. 2. Ультразвуковые признаки открытой spina bifida в I триместре беременности (11–14 нед). Оценка ГМ.**Рис. 3. Ультразвуковые признаки открытой spina bifida в I триместре беременности (11–14 нед). Оценка позвоночника.**

коррекции spina bifida, входящей в состав Киари 2, диагностический фокус данной патологии сместился на внутричерепные критерии. Поиск новых возможностей раннего выявления врожденных аномалий привел многих специалистов к осознанию того, что у плода уже в I триместре беременности можно получать точно такие же эхографические срезы анатомических структур ГМ, как и при нейросонографии у детей первого года жизни. Таким образом, в мировую практику пришло понятие «нейросонография» плода, а вместе с ним, первые результаты выявления спинального дизрафизма на основании изменения структур и положения задних отделов ГМ у плода уже в рамках скрининга I триместра беременности [13].

Методики ультразвуковой оценки структур ЦНС в I триместре беременности. Мозговые структуры плода в I триместре беременности оцениваются в трех плоскостях: аксиальной, сагиттальной и коронарной. В средне-сагиттальной плоскости пропорциональное соотношение структур: ствол – IV желудочек – большая цистерна, а именно визуализация их в виде трех параллельных линий, рассматривается как норма (рис. 2). В аксиальной плоскости оцениваются следующие эхографические срезы ГМ: чрезжелудочковый, чресталамический, срез через водопровод мозга

Рис. 4. Внутриутробная коррекция spina bifida.
Фотоматериал из операционной ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».



и срез через IV желудочек. Факт смещения заднего края сильвиева водопровода к контуру затылочной кости и отсутствие визуализации IV желудочка в аксиальном срезе, а также уменьшение расстояния между задним контуром ствола и затылочной костью в сагиттальном срезе являются маркерами открытого спинального дизрафизма, что требует прицельного изучения позвоночника.

Позвоночник оценивается в трех срезах – сагиттальном, поперечном и коронарном (рис. 3). В норме позвоночник покрыт кожей на всем протяжении, визуализируются его 3 центра окостенения, отсутствует искривление. Эхографическими признаками открытого спинального дизрафизма являются следующие находки: дефект кожи, наличие грыжевого выпячивания, отсутствие типичного изображения центров окостенения. Дополнительно проводится поиск сочетанных патологических состояний, таких как искривление (кифоз/сколиоз), гемивертебра и др.

Возможности лечения spina bifida

В настоящее время возможны 2 варианта лечения открытого спинального дизрафизма. Стандартная тактика заключается в закрытии дефекта в течение 1-х суток после рождения ребенка, при необходимости возможна установка шунта в полость желудочков ГМ (вентрикулоперитонеальное шунтирование). Второй вариант лечения – внутриутробная коррекция spina bifida, выполняемая на сроке беременности 19–26 нед. В мировой литературе имеются экспериментальные и клинические данные, указывающие, что пренатальное закрытие дефекта предотвращает или существенно снижает развитие аномалии Киари 2 и улучшает моторную функцию нижних конечностей [15, 16]. В нашей стране с 2019 г. внутриутробные операции при Киари 2 активно проводятся командой акушеров-гинекологов и детских нейрохирургов в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (рис. 4). Данная операция относится к «открытой» фетальной хирургии, когда разрез передней брюшной стенки беременной и стенки матки обеспечивает доступ к плоду. Цель данного лечения – прекратить дальнейшее внутриутробное повреждение спинного мозга и предотвратить, уменьшить или дать обратное развитие аномалии Киари 2. После внутриутробной операции пациентка регулярно наблюдается врачами центра вплоть до момента родоразрешения, которое проводится путем кесарева сечения. В течение всего периода беременности пациентка находится под патронажем благотворительного фонда «Spina bifida», который оказывает многостороннюю помощь, в том числе финансовую. После рождения ребенок также патронируется специалистами фонда. С целью улучшения качества образовательного процесса специалистов во всех регионах страны и расширения их кругозора в области воз-

можной помощи ребенку на этапе его внутриутробного развития фонд проводит бесплатный обучающий курс по пренатальной ультразвуковой диагностике ВПР ЦНС. Лекторами данного курса являются врачи-эксперты ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Перспективы детей со spina bifida

Безусловно, прогноз качества жизни людей со spina bifida зависит от многих факторов, в том числе уровня начала поражения позвоночника, наличия/отсутствия гидроцефалии, нарушения работы сфинктеров и тазовых органов. При этом дети, рожденные с данной патологией, интеллектуально полноценны.

Внутриутробная коррекция spina bifida дает возможность еще до рождения закрыть дефект позвоночника и тем самым прекратить ликворею и смещение задних отделов ГМ в большое затылочное отверстие, тем самым значительно улучшить постнатальные исходы. Такие дети имеют большой шанс стать самостоятельными и независимыми от родителей и помощников, жить полноценной жизнью, посещать детский сад и школу, получать образование, заниматься творчеством, спортом и создавать семьи.

Заключение

ДНТ представляют собой группу врожденных аномалий развития с широким спектром клинических проявлений: от летальных вариантов до незначительных проявлений. Открытый спинальный дизрафизм является наиболее распространенным и тяжелым из всей группы нелетальных ВПР ЦНС.

Прием препаратов ФК в рамках индивидуального плана прегравидарной подготовки позволяет значительно снизить риск возникновения ДНТ, однако полностью не исключает его ввиду мультифакториальной этиологии порока.

Ультразвуковая диагностика открытого спинального дизрафизма в рамках скрининга I триместра беременности позволяет семье сделать оптимальный выбор дальнейшей тактики с учетом морально-этических взглядов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

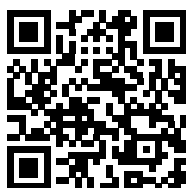
Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(6):30-8 [Demikova NS, Podol'naia MA, Lapina AS. Chastota i vremennye trendy defektov nervnoi trubki v regionakh Rossiiskoi Federatsii. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(6):30-8 (in Russian)].
2. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(2):72-7 [Demikova NS, Lapina AS, Podol'naia MA, Kobrinskii BA. Dinamika chastoty vrozhdennykh porokov razvitiia v RF (po dannym federal'noi bazy monitoringa VPR za 2006–2012 gg.). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(2):72-7 (in Russian)].
3. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338(8760):131-7.
4. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46:325-35.
5. Dérail ER, George TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27:515-24.
6. Harris MJ, Juriloff DM. Mouse mutants with neural tube closure defects and their role in understanding human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:187-210.
7. Gabriel L, Maniou E, Edwards TJ, et al. Cell non-autonomy amplifies disruption of neurulation by mosaic Vangl2 deletion in mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):1159. DOI:10.1038/s41467-021-21372-4
8. Robinson A, Escuin S, Doudney K, et al. Mutations in the planar cell polarity genes CELSR1 and SCRIB are associated with the severe neural tube defect craniorachischisis. *Hum Mutat*. 2012;33(2):440-7. DOI:10.1002/humu.21662
9. Wilson A, Platt R, Wu Q, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B₁₂) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab*. 1999;67:317-23.
10. Toepoel M, Steegers-Theunissen RP, Ouborg NJ, et al. Interaction of PDGFRA promoter haplotypes and maternal environmental exposures in the risk of spina bifida. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(7):629-36. DOI:10.1002/bdra.20574
11. Egorova O, Myte R, Schneede J, et al. Maternal blood folate status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers. *Mol Autism*. 2020;11(71):7. DOI:10.1186/s13229-020-0315-z
12. Paladini D, Malingier G, Birnbaum R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):661-71. DOI:10.1002/uog.23616
13. Volpe N, Dall'Asta A, Di Pasquo E, et al. First-trimester fetal neurosonography: technique and diagnostic potential. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):204-14.
14. Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, et al. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med*. 2019;40(2):176-93.
15. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA; MOMS Investigators. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(6):613-20.
16. Houtrow AJ, Burrows PK, Thom EA. Comparing neurodevelopmental outcomes at 30 months by presence of hydrocephalus and shunt status among children enrolled in the MOMS trial. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018;11(4):227-35.
17. Greene ND, Copp AJ. Models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135C(1):31-41. DOI:10.1002/ajmg.c.30051
18. Galea GL, Maniou E, Edwards TJ, et al. Cell non-autonomy amplifies disruption of neurulation by mosaic Vangl2 deletion in mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):1159. DOI:10.1038/s41467-021-21372-4
19. Callen AL, Filly RA. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, I: the ventricular "point". *J Ultrasound Med*. 2008;27(1):33-8.
20. Callen AL, Stengel JW, Filly RA. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, II: tectal morphologic changes. *J Ultrasound Med*. 2009;28(1):29-35.
21. Wong SK, Barkovich JA, Callen AL, Filly RA. Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation, III: The Interhemispheric Cyst. *J Ultrasound Med*. 2009;28(8):999-1006. DOI:10.7863/jum.2009.28.8.999
22. Filly MR, Filly RA, Barkovich AJ, Goldstein RB. Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation, IV: The Too-Far-Back Ventricle. *J Ultrasound Med*. 2010;29(2):243-48. DOI:10.7863/jum.2010.29.2.243
23. Finn M, Sutton D, Atkinson S, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(6):640-5. DOI:10.1002/uog.10088
24. Leibovitz Z, Shkolnik C, Krajden Haratz K, et al. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 1: comparison of new and established nomograms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(5):575-80. DOI:10.1002/uog.13308
25. Volcik KA, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Evaluation of infant methylenetetrahydrofolate reductase genotype, maternal vitamin use, and risk of high versus low level spina bifida defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(3):154-7. DOI:10.1002/bdra.10008

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Проблемы детской онкологии. Онконастороженность

Н.А. Сусулева^{✉1}, Ю.Е. Рябухина², П.А. Зейналова², М.И. Савельева³

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

²Клинический госпиталь «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», д. Лапино, Московская обл., Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Одной из основных проблем педиатрии и детской онкологии является ранняя диагностика злокачественных опухолей у детей. Она обеспечивает высокую выживаемость пациентов – свыше 90%, возможность ограничения интенсивности проводимой противоопухолевой терапии, что определяет высокое качество жизни с низкой частотой острых реакций и осложнений на проводимое лечение, особенно в отдаленные сроки. В то же время до сих пор до 75% всех больных попадают в специализированный стационар с далеко зашедшими стадиями процесса, с выраженной массой опухоли. Основная причина – отсутствие онкологической настороженности у врачей первого контакта с пациентом – педиатров, узких специалистов неонкологического профиля. Выделение группы повышенного риска развития злокачественных опухолей у детей, знание симптомов, требующих дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями, соблюдение принципа онкологической настороженности, оптимальная логистика пациентов и командная работа всех контактирующих с онкологическим больным врачей являются залогом их успешного лечения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли у детей, ранняя диагностика, онконастороженность, роль врача неонкологического профиля

Для цитирования: Сусулева Н.А., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Савельева М.И. Проблемы детской онкологии. Онконастороженность. Consilium Medicum. 2023;25(8):497–504. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202336

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The problems in pediatric oncology. Cancer alertness: A review

Natalja A. Susuleva^{✉1}, Yulia E. Ryabukhina², Pervin A. Zeynalova², Marina I. Savelyeva³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies, Lapino, Moscow Region, Russia;

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

One of the main problems in pediatrics and pediatric oncology is early diagnosis of malignancies in children. It makes a provision for high surveillance more than 90% and ability to restrict an anti-cancer treatment, which define a high quality of life with low incidence of acute reactions and complications of anti-cancer therapy especially delayed. At the same time, even today up to 75% of patients are check into a specialized hospital with advanced disease stages and large tumor mass. The main reason of it is the absence of cancer alertness in first patients contact doctors: pediatricians, highly specialized non-oncological doctors. Identification of high tumor risk children, knowledge of symptoms for differential diagnosis with oncological disorders, abidance by principium of cancer alertness, optimal patients logistics and teamwork of all doctors involved in patients with cancer are the recipe for successful treatment.

Keywords: pediatric malignancies, early diagnosis, cancer alertness, the role of non-oncology specialized doctor

For citation: Susuleva NA, Ryabukhina YuE, Zeynalova PA, Savelyeva MI. The problems in pediatric oncology. Cancer alertness: A review. Consilium Medicum. 2023;25(8):497–504. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202336

Статистика

Злокачественные опухоли у детей – редкие заболевания, на долю которых приходится менее 2% всей патологии детского возраста. Ежегодная заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) составляет 120–140 случаев на 1 млн детского населения, что для всей России с ее 25-миллионным детским населением соответствует 3000–3500 заболевших в год [1]. Поэтому собственный клинический опыт у врачей неонкологического профиля невелик. При низкой плотности населения врач может встретиться с такими пациентами в единичных случаях. Врачи нередко опираются на клинический опыт в отношении онкологических заболеваний у взрослых.

Опухоли детского возраста составляют менее 1% всех опухолей. «Рак – болезнь старости», и заболеваемость им с годами резко возрастает. Кроме того, структура онкологических заболеваний у детей значительно отличается от структуры онкологической патологии взрослых. У последних наиболее часто имеет место развитие опухолей эпителиальной природы (раки), а у детей – мезенхимальной и эмбриональной ткани (саркомы и бластомы). Как следствие, характеристики опухолей, клинические особенности и ответ на лечение у детей и взрослых существенно отличаются. Первое место среди всех опухолей у детей (за исключением возраста от 0 до 4 лет) по распространенности занимают лейкозы и лимфомы, второе – опухоли головного и спинного мозга, далее – нейробластома,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сусулева Наталья Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: susuleva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0678-1720

Рябухина Юлия Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: gemonk.yur@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8443-8816

✉ **Natalja A. Susuleva** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: susuleva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0678-1720

Yulia E. Ryabukhina – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies. E-mail: gemonk.yur@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8443-8816

опухоли костей и мягких тканей, почек, гепатобластома. Значительно реже у детей диагностируют рак щитовидной железы (РЩЖ), рак коры надпочечника, назофарингеальный рак, меланому, злокачественные опухоли поджелудочной железы.

Механизм канцерогенеза

Современные представления о биологических основах онкогенеза основаны на основном положении: рак – это генетическое заболевание, возникающее вследствие соматических мутаций генов, ответственных за неконтролируемую клональную пролиферацию клетки, разрывы и аномальную структуру ДНК. Истинные причины малигнизации – это мутационные дефекты клеточного генома!

Механизм канцерогенеза в общей схеме представляется как воздействие онкогенных факторов (химической, физической и биологической природы) через активацию клеточных антигенов, инактивацию генов-супрессоров клетки на фоне срыва противоопухолевой системы защиты, что приводит к необратимым повреждениям ДНК клетки и трансформации ее в опухоль. Определяющая роль в канцерогенезе принадлежит двум классам генов: протоонкогенам и генам-супрессорам. Эти гены в норме контролируют клеточный цикл, апоптоз, целостность генома и дифференцировку клеток. Структурно-функциональные изменения (мутации) этих генов приводят к неконтролируемой пролиферации и злокачественной трансформации клетки. В зависимости от того, в какой клетке происходит мутация указанных генов – в гаметической (половой клетке одного из родителей) или соматической, – возникают соответственно наследственные и ненаследственные формы опухолей.

Несмотря на большие достижения в понимании онкогенеза, изучение процессов опухолевой трансформации на молекулярно-биологическом, иммунологическом и цитогенетическом уровнях, современная медицина не может точно ответить на вопрос о причинах появления злокачественных заболеваний у детей. Установлены лишь предрасполагающие факторы, способствующие возникновению злокачественных опухолей, к которым относят:

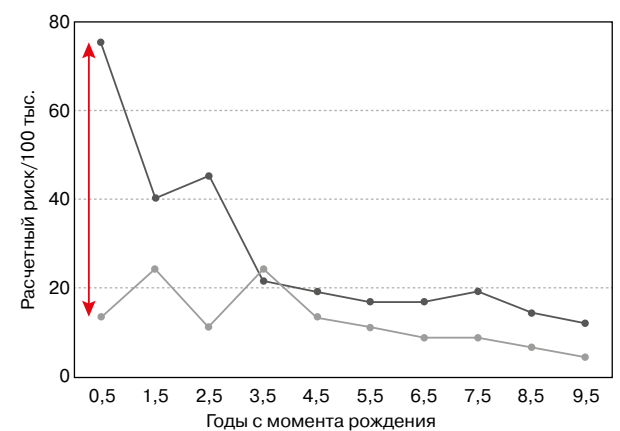
- генетическую предрасположенность (ассоциация опухоли с генетическими синдромами);
- внешние канцерогенные воздействия – загрязнение окружающей среды и наличие токсических, онкопотенцирующих веществ в окружающей среде;
- внутриутробные пороки развития плода.

Именно в детском возрасте чаще выявляется ассоциация опухоли с генетическими синдромами и врожденными пороками развития. Особо значим риск возникновения злокачественных опухолей при наличии пороков развития у детей первого года жизни, который постепенно снижается, как видно из рис. 1.

В настоящее время известно около 20 наследственных болезней и синдромов с повышенным риском развития опухолей [2, 3]. Резко увеличивают риск развития острых лейкозов синдром Блума, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Костманна, а также синдром Дауна и синдром Клайнфельтера.

Рис. 1. Врожденные аномалии и ЗНО у детей [19].

Значимый риск развития ЗНО в первый год жизни при наличии пороков развития постепенно снижается (красной стрелкой выделена разница в риске развития ЗНО) – требуется внимание при курации врачом-педиатром и врачами смежных специальностей.



Особенности опухолей детского возраста

У детей и подростков начало развития опухоли обычно происходит под «маской» других заболеваний (вирусной и/или бактериальной инфекции и их осложнений, «пороков развития», последствий травм, любой другой соматической патологии). Диагностика опухолей у детей особенно сложна на ранних стадиях. На начальных этапах развития опухоли протекают достаточно скрыто, этот момент клинически не идентифицируется, и истинно ранний диагноз в детской онкологии ставят крайне редко. В реальной клинической практике диагноз ставят, когда определяются анатомо-физиологические нарушения (обусловленные ростом опухоли), что лежит в основе субъективных жалоб и объективных симптомов. Первые симптомы злокачественной опухоли могут быть весьма неспецифичны, что делает очень трудной дифференциальную диагностику с другими более частыми и типичными болезнями детского возраста. Дополнительным фактором, затрудняющим своевременную диагностику опухолей у детей (особенно раннего возраста), является невозможность ребенка четко описать жалобы. Малое число опухолей, доступных визуальной оценке, расположение опухолей в труднодоступных для обследования местах также затрудняют раннюю диагностику онкологических заболеваний. Чем младше ребенок, тем большие трудности вызывает диагностика, ведь в этом возрасте опухоли развиваются в наиболее трудных для осмотра и обследования местах – забрюшинное пространство, малый таз, средостение, центральная нервная система (ЦНС) и пограничные с ней области. Локализация опухолей в данных анатомических зонах объясняет изначально скрытое, почти бессимптомное течение заболевания. Во избежание ошибок уже при первичном клиническом осмотре и обследовании больного ребенка диагноз злокачественной опухоли должен быть включен в число возможных заболеваний и отвергнут лишь после убедительных доказательств неопухолевой природы патологического процесса [4].

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, зам. дир. онкологического центра, зав. отд-нием онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: zeynalova3@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1564-424X

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250

Pervin A. Zeynalova – D. Sci. (Med.), Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies. E-mail: zeynalova3@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1564-424X

Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250

Опухоли детского возраста с учетом возраста возникновения и гистологической природы можно разделить на следующие.

1. Эмбриональные опухоли. Данные ЗНО возникают в результате перерождения или дисморфогенеза зародышевых клеток с последующим приобретением ими высокого пролиферативного потенциала. По гистологическим характеристикам данная группа опухолей схожа с тканями эмбриона или плода. Представителями эмбриональных опухолей являются: нейробластома, нефробластома, рабдомиосаркома, ретинобластома, медуллобластома, гепатобластома, PNET (опухоли из нейроэктодермы), герминогенные опухоли.

2. Ювенильные опухоли. Развиваются в детском и юношеском возрасте вследствие злокачественной трансформации зрелых тканей. К ювенильным опухолям относятся: астроцитомы, лимфома Ходжкина (ЛХ) и гетерогенная группа неходжкинских лимфом, остеосаркома, синовиальная саркома, фибросаркома.

3. Опухоли взрослого типа. В детском возрасте встречаются редко, но врачи всех специальностей должны помнить о данной группе опухолей и включать их в дифференциально-диагностический ряд в сложных клинических случаях. Опухоли взрослого типа, диагностируемые у детей и подростков: РЩЖ, гепатоцеллюлярная карцинома, назофарингеальная карцинома, рак кожи, шваннома и др.

Опухоли эмбрионального происхождения являются прерогативой пациентов детского возраста и имеют отличительные клинические черты. Так, нефробластома и гепатобластома в течение длительного времени растут, раздвигая окружающие ткани, в то время как у взрослых клетки опухоли чаще всего врастают в соседние ткани, приводя к их разрушению. Еще одной особенностью опухолей детского возраста является их способность к спонтанной или терапевтически индуцированной реверсии (созреванию). Ярким примером опухоли, для которой характерен данный феномен, является нейробластома, при которой описаны случаи созревания в доброкачественные варианты. У детей первого года жизни опухоли могут полностью регрессировать без какого-либо лечения. Причины этого явления неясны. Также особенностью опухолей у детей является их агрессивный характер с быстротой развития и ранним метастазированием. Большинство онкологических заболеваний у детей приходится на ранний детский возраст (0–4 года) с преобладанием опухолей солидной природы над гемобластомами.

Среди больных с эмбриональными опухолями наследственные формы составляют около 25–30% случаев. Так, при аниридии (аплазии радужной оболочки) риск возникновения нефробластомы, гонадобластомы составляет 20–30%, нейрофиброматозе (нейрофибромы, пятна типа «кофе с молоком») риск нейробластомы, феохромоцитомы достаточно высок – 20%; при синдроме Гиппеля–Линдау (гемангиомы лица, кисты внутренних органов) повышен риск развития сосудистых опухолей мозжечка, гипернефром до 20%; при атаксии-телеангиэктазии (телеангиэктазия глаз, кожи, слизистых) риск злокачественных лимфом, лейкозов, аденокарциномы – 10%; при анемии Фанкони (диспигментация, дискератоз, маленький рост) риск миелодиспластического синдрома и острого лейкоза достигает с возрастом 60–90%; гемигипертрофии (асимметрия сторон или частей тела за счет увеличения одной из них) – риск нефробластомы, гепатобластомы, карциномы коры надпочечников – 3–6%; при болезни Гиршпрунга (аганглиоз кишечника) риск нейробластомы равен 3%; синдром Беквита–Видемана (большой вес при рождении, пупочная грыжа, макроглоссия, гипогликемия) ассоциирован с повышенным риском развития нефробластомы, гепатобластомы. На дифференцировку эмбриональных тканей оказывают влияние как генетические, так и внешне

средовые тератогенные факторы внутриутробного периода. Есть генетические синдромы, где опухоль является их составной частью, как, например синдром Дениса–Драша (псевдогермафродитизм, нефропатия с почечной недостаточностью и потерей белка и опухоль Вильмса).

Примерно в 25–30% случаев медуллярный РЩЖ является частью генетических синдромов множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2). Тип наследования данных синдромов – аутосомно-доминантный, с высокой пенетрантностью. Для синдромов МЭН2 характерны герминальные мутации в протоонкогене *RET*, локализованном на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Молекулярными продуктами гена *RET* являются тирозинкиназы рецепторного типа, обеспечивающие контроль пролиферации, миграции и дифференцировки клеток неврального гребня. Тестирование больных с синдромами МЭН2 и их родственников на обнаружение мутаций в гене *RET* помогает сформировать «группу риска» для выявления лиц с высокой вероятностью развития РЩЖ, до дебюта клинико-биохимических признаков злокачественного заболевания. При этом для носителей *RET*-мутаций, ассоциированных с синдромами МЭН2, рекомендована профилактическая тиреоидэктомия с последующей заместительной гормональной терапией, что предупреждает риск возникновения рака.

Установлена роль генетического фактора развития ретинобластомы. Семейные случаи ретинобластомы диагностируются в 50% наблюдений и имеют двусторонний характер поражения. Спорадические случаи двусторонней ретинобластомы также наследуются в 50%, а односторонние – в 8–25% наблюдений.

При пигментной ксеродерме (множественные пигментные пятна) развитие рака кожи, меланомы, саркомы отмечается в 90–100% случаев, и больные пигментной ксеродермой должны находиться под постоянным наблюдением онколога.

Клинические проявления и ранняя диагностика

Для своевременной диагностики онкологических заболеваний у детей необходимы совместные усилия врача-педиатра и родителей, внимательное отношение к самочувствию ребенка, любым изменениям в его состоянии. Необходимо регулярно проходить положенные по возрасту обследования. При установлении диагноза врачами неонкологического профиля нужно помнить о возможности наличия злокачественной опухоли, особенно при атипичном течении обычного заболевания, отсутствии/недостаточности эффекта от стандартной терапии, прогрессировании симптомов. По выражению М. Herlt, «считаться с частыми явлениями, но помнить о редких».

При онкологической патологии у детей и подростков в клинической картине на первый план выступают общие симптомы интоксикации (общий опухолевый симптомокомплекс – ООС), которые трудно бывает интерпретировать как проявления злокачественного процесса, но их наличие требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями, особенно в группах риска по развитию опухолей. К ООС относят следующие симптомы:

- гиподинамия;
- отсутствие аппетита, изменение пищевого пристрастия;
- похудание;
- вялость, слабость, уменьшение активности;
- быстрая утомляемость;
- капризность, апатия, потеря интереса (к учебе);
- анемия;
- субфебрилитет.

В диагностике злокачественных опухолей необходимо учитывать различную возрастную структуру опухолей, так

как каждому возрастному периоду соответствуют определенные нозологические формы с характерной симптоматикой, и именно с этими формами приходится проводить дифференциальную диагностику. У детей первого года жизни следует особое внимание уделять темпам роста и прибавке в весе, размерам окружности головы и живота – все эти показатели должны соответствовать возрастной норме с поправкой на индивидуальные особенности. Резкое увеличение живота или окружности головы является поводом к обследованию. Если ребенок раннего возраста вялый, отказывается от грудного вскармливания, происходит угасание приобретенных навыков (перестает держать голову, переворачиваться или сидеть), внезапно появляется косоглазие, частые срыгивания – все это требует срочного обследования. В дошкольном и школьном возрасте о возможном онкозаболевании могут свидетельствовать гематомы, сыпь в виде мелких кровоизлияний, увеличение размеров лимфатических узлов, частые головные боли, тошнота и рвота в утренние часы, нарушения походки и зрения.

Важное место в диагностике злокачественных опухолей у детей наряду с жалобами занимают признаки компрессии и такой симптом, как расширение подкожных вен – расширенный венозный рисунок на передней грудной или брюшной стенке. Ультразвуковое исследование позволяет уточнить этиологию данного симптома и обнаружить вызывающую компрессию опухолевое образование [5].

Должно быть правилом уточнение природы появившегося образования на теле, в животе – деформации, асимметрии, увеличения лимфатических узлов, особенно при их безболезненности, отсутствии изменений кожи над ними (признаков воспаления), сохранении увеличения свыше 4 нед, неврологических симптомов, болей в костях или суставах, изменений общего анализа крови и биохимических показателей сыворотки крови. Необходимо консультировать пациентов группы риска с детскими онкологами, особенно в периоде повышенного риска онкологических заболеваний – от 0 до 4 лет и в периоды усиленного роста (препубертатно-пубертатный возраст).

У пациентов в возрасте до 1 года чаще диагностируются такие заболевания, как **крестцово-копчиковая тератома или тератобластома**, при которых уже после рождения отмечаются сдавление прямой кишки и кишечная непроходимость. В подобной ситуации ошибочным решением будет направление ребенка к хирургу для удаления опухоли. Важно помнить о возможности быстрой малигнизации опухоли, поэтому сразу при клинико-инструментальном подтверждении необходимо определить уровень альфа-фетопroteина (реакция Абелева–Татаринова) в сыворотке крови больного. При злокачественной опухоли этот маркер будет повышен в сотни раз, что является поводом для срочного направления ребенка к онкологу для дообследования и проведения противоопухолевой терапии.

Еще одним ЗНО, часто локализующимся в брюшной полости (с поражением лимфатических узлов, кишечника, печени, поджелудочной железы), является **лимфома Беркитта**, при которой также радикальные хирургические вмешательства не показаны. При лимфоме Беркитта роль хирургического вмешательства – получение материала для морфологического исследования и постановки диагноза. Радикальные хирургические вмешательства отдалают начало противоопухолевого лечения и ухудшают прогноз [6–8].

Опухоли ЦНС клинически могут дебютировать с тяжелого гипертензионного синдрома, выраженной головной боли, головокружения, рвоты, что сразу наводит на мысль о наличии опухолевого новообразования. Дальнейшая картина складывается из симптомов интоксикации (ООС), в зависимости от локализации – нарушения статических и двигательных проб, мышечной гипотонии, выпадения функций некоторых пар черепно-мозговых нервов, офтальмологических расстройств и т.д. При новообразова-

ниях спинного мозга, кроме болевого синдрома, развиваются параличи и парезы с нарушением функций органов в зависимости от уровня расположения опухоли.

ЛХ характеризуется двумя возрастными пиками заболеваемости – 4–6 и 12–14 лет. Клинический признак ЛХ – появление конгломерата увеличенных, подвижных, плотных и безболезненных при пальпации лимфатических узлов, располагающихся преимущественно на шее, реже в подмышечной и паховой областях. В отличие от неходжкинских лимфом при ЛХ чаще вовлекаются забрюшинные (парааортальные, паракавальные) лимфатические узлы, располагающиеся по ходу магистральных сосудов. У детей старше 10 лет довольно часто происходит поражение лимфатических узлов переднего средостения. По мере роста опухоли появляются симптомы интоксикации, повышается температура тела, появляется потливость, снижаются аппетит и масса тела ребенка. В случаях сдавления магистральных сосудов медиастинальными лимфатическими узлами развивается синдром компрессии верхней полой вены, который часто сочетается с синдромом сдавления дыхательных путей. Данный синдром является жизнеугрожающим состоянием и проявляется сильным, не приносящим облегчения кашлем, одышкой, тахикардией, болями за грудиной, одутловатостью и цианозом кожи лица. По мере прогрессирования опухолевого процесса может происходить поражение легочной ткани, селезенки и печени, костей и мягких тканей. Редко происходит поражение костного мозга, существуют немногочисленные описания вовлечения в процесс ШЖ, ЦНС. Распространенные (IIB–IV) стадии заболевания требуют более интенсивных режимов полихимиотерапии, чем локализованные (I–IIA), но именно такой подход позволяет получить 14-летнюю общую выживаемость у $97,7 \pm 1,3\%$ больных даже с поздними стадиями ЛХ [9, 10].

Неходжкинские лимфомы чаще диагностируются у детей старше 5–6 лет и характеризуются поражением периферических и медиастинальных лимфатических узлов, тимуса, органов желудочно-кишечного тракта, мягких тканей, кольца Пирогова–Вальдейера, кожи, костей, печени, яичка, молочных желез и других органов. Симптомы при неходжкинских лимфомах зависят от первичной локализации опухоли и сдавления соседних органов. В брюшной полости первичная опухоль чаще всего локализуется в области илеоцекального угла, что вызывает периодические боли в животе, потерю аппетита, тошноту, увеличение живота в объеме. При осмотре и пальпации можно обнаружить наличие асцита, увеличение размеров печени и селезенки, а также бугристую, плотноэластической консистенции опухоль, которая в некоторых случаях может вызвать кишечную непроходимость. В связи с инфильтрирующим, агрессивным ростом опухоли возможна перфорация стенки кишки с последующим развитием перитонита и кровотечения. При распространенных формах поражаются костный мозг и ЦНС. В случаях локализации опухоли в средостении очень быстро развиваются компрессионный синдром, плеврит. При пункции плевральной полости в плевральной жидкости обнаруживаются опухолевые клетки. Довольно часто лимфома поражает носо- и ротоглотку, носовые пазухи, основание черепа, вызывая при этом затруднение носового дыхания, глотания, а при распространенных формах – асфиксию, что требует проведения экстренной трахеостомии. Характерно быстрое и агрессивное течение с нарастанием явлений общей интоксикации [11, 12].

Клинические симптомы при **острых лейкозах** общие: субфебрилитет, слабость, вялость, снижение аппетита, в дальнейшем появляются боли в конечностях и суставах (за счет инфильтрации надкостницы лейкоэмическими клетками), бледность кожных покровов и слизистых оболочек, увеличиваются различные группы лимфатических узлов, развивается геморрагический синдром – экхимозы, петехии, геморрагии на коже, энантемы в полости рта, кро-

воточивость слизистых оболочек, спонтанные обильные носовые кровотечения, может быть гематурия. Наиболее тяжелые формы геморрагического синдрома – кровоизлияния в головной мозг. Иногда на коже и в подкожно-жировой клетчатке появляются внекостномозговые проявления острого лейкоза – лейкомиды. В редких случаях имеется поражение ЦНС (нейролейкоз) – развивается клиническая картина менингита, менингоэнцефалита, энцефалита, дизэнцефального синдрома с соответствующей клинической и неврологической симптоматикой. Также к вариантам экстрамедуллярного поражения при острых лейкозах следует отнести специфическую инфильтрацию гонад (чаще яичек). Отличительной особенностью острого миелоидного лейкоза является вовлечение мягких тканей орбиты, слизистой оболочки альвеолярных отростков челюстей, а также присутствие на момент диагностики очагов инфекции (пневмонии, гаймориты, фурункулы).

Своевременная диагностика острых лейкозов (с включением морфологического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-биологического исследований костного мозга) позволяет начать лечение в максимально короткие сроки и достичь показателей 10-летней общей выживаемости у 90,4±2,6% больных [13, 14].

При **врожденных опухолях, локализующихся в области головы и шеи**, по мере прогрессирования развивается асфиксия, нарушаются акты сосания и глотания, что, безусловно, является показанием к экстренному оперативному вмешательству.

При **ретинобластоме**, как правило, непосредственно сразу после рождения можно выявить амавроз (симптом «кошачьего глаза») – свечение зрачка, что также требует консультации детского онколога. Характерно белое, а не красное свечение глаза на фотографиях со вспышкой. Другие тревожные симптомы: резкое снижение или потеря зрения, двоение, появление косоглазия.

При развитии **опухолей в области волосистой и лицевой части головы** признаки очевидны и проявляются в виде асимметрии различных анатомических отделов, деформаций, дополнительного объема тканей, увеличения лимфатических узлов шеи. Это могут быть проявления как первичной опухоли, так и метастазов, особенно при диссеминированной нейробластоме, сопровождающейся выраженным экзофтальмом, деформацией костей черепа и лицевого скелета. Нейробластома, локализующаяся в области шеи, часто сопровождается синдромом Горнера (птоз, миоз, энофтальм) на стороне поражения.

Среди **опухолей ЛОР-органов** преобладают саркомы мягких тканей. Первые признаки заболевания имитируют течение респираторно-вирусной инфекции. Своевременная диагностика сарком мягких тканей с поражением ЛОР-органов весьма сложная, особенно в раннем детском возрасте. У детей более старшего возраста и подростков данная локализация становится более доступна для обследования, однако большое количество «масок» – острая респираторная вирусная инфекция, аденоидиты, отиты, тонзиллиты, назофарингиты, синуситы, лимфадениты и т.д. – является препятствием к правильному и своевременному установлению диагноза.

Назофарингеальная карцинома, опухоли с локализацией в полости носа и придаточных пазух клинически презентуют нарушение носового дыхания с одной или обеих сторон, появлением слизистых, затем гнойных, геморрагических выделений, иногда персистирующих кровотечений. По мере прогрессирования опухоли происходит деформация лица, полости рта, смещение глазного яблока, в зависимости от первичной локализации и направления роста опухоли, возникает регионарная лимфаденопатия.

Для **опухолей орбиты** при осмотре обращают на себя внимание экзофтальм или смещение глазного яблока в противоположную от исходной локализации опухоли

сторону, диплопия, снижение остроты зрения, головная боль.

В связи с локализацией **опухоли наружного уха** не представляют значимых трудностей для диагностики, в отличие от новообразований среднего уха, встречающихся чаще у детей 3–6 лет, которые не могут описать и детализировать свои жалобы. При расположении опухоли в среднем ухе диагноз ставится, как правило, на этапе вовлечения в процесс черепно-мозговых нервов, когда на первый план выходит неврологическая симптоматика или когда опухоль визуализируется в наружном слуховом проходе при осмотре.

Раки **ЩЖ** характеризуются торпидным течением, и только профилактическое обследование, проведение прицельного ультразвукового исследования шеи могут выявить узловое образование в ЩЖ. Клинически при осмотре выявляются деформация в проекции ЩЖ и увеличенные лимфатические узлы с одной или обеих сторон шеи. В особо запущенных случаях могут быть нарушения голосовообразовательной функции за счет вовлечения в опухолевый процесс возвратного нерва.

Саркомы костей чаще встречаются у подростков пре- и пубертатного возраста, когда происходит интенсивный рост скелета. Довольно часто провоцирующим фактором развития остеосаркомы или саркомы Юинга может быть травма. Чаще всего при остеосаркоме опухолевый процесс локализуется в трубчатых костях. При осмотре отмечаются болезненность, припухлость в проекции опухолевого поражения, хромота. Все эти признаки должны вызвать настороженность педиатра. Саркома Юинга поражает плоские кости или мягкие ткани. Клинические симптомы сходны с течением саркомы мягких тканей и костей. Как правило, появляется довольно интенсивный рост мягкотканного компонента опухоли, деформирующий те или иные отделы в проекции лопатки, костей таза, позвоночника, лицевого скелета, развивается болевой синдром.

Среди **опухолей с поражением органов грудной полости** в детском возрасте чаще всего встречаются нейробластома, располагающиеся в заднем средостении. Переднее средостение – зона локализации при ЛХ и неходжкинских лимфомах. Редко диагностируются злокачественные тимомы. За счет сдавления магистральных сосудов и дыхательных путей развивается синдром компрессии (появление усиленного венозного рисунка на передней стенке грудной клетки, кашель, одышка). Опухолевые поражения на первых этапах имеют бессимптомное течение, впоследствии появляются затруднение дыхания и кашель, обусловленные сдавлением трахеи и главных бронхов, при нейробластомах за счет опухолевого роста возможно появление деформации в реберно-позвоночном углу, увеличение лимфатических узлов на шее, появление синдрома Горнера на стороне поражения.

Нейробластома с локализацией в забрюшинном пространстве может быть врожденной, но чаще диагностируется у детей в возрасте от 1 до 10 лет. При осмотре отмечается локальная деформация одной из половин живота, опухоль может прорасти в мягкие ткани спины и спинномозговой канал с развитием соответственно уровню поражения неврологической симптоматики. При диссеминации нейробластомы происходит поражение костного мозга, регионарных лимфатических узлов, печени, костной системы (в частности, костей черепа). Кроме выраженного ООС у ребенка могут возникнуть вегетативные нарушения в виде профузных потов, эпизодов повышения артериального давления (катехоламиновые кризы), приглушения сердечных тонов, тахикардии.

При нефробластоме общие симптомы выражены незначительно, и педиатру необходимо обращать внимание на возможные деформации в проекции передней и боковых стенок брюшной полости, внимательно проводить паль-

пацию, при которой можно выявить бугристое плотноэластической консистенции образование в одной из половин живота. Чаще всего возраст ребенка составляет от 3 до 7 лет. Достаточно часто на признаки опухоли при нефробластоме обращают внимание родители при купании ребенка или проведении легкого массажа. По мере прогрессирования опухолевого процесса присоединяются болевой синдром, микро- и макрогематурия, свидетельствующие о возможном подкапсульном разрыве опухоли и прорастании почечной лоханки.

Злокачественные **опухоли половой системы** очень часто сочетаются с пороками развития. Наиболее частые локализации герминогенных опухолей – яичники, яички и крестцово-копчиковая область. Нередко при герминогенных опухолях происходит поражение структур ЦНС, органов средостения, забрюшинного пространства и влагалища. Опухоли яичников, как правило, диагностируются у девочек-подростков, проявляются болями в нижних отделах живота, возможна деформация надлобковой области, а при пальпации удается определить округлое, неоднородное по плотности, легко смещаемое объемное образование. По мере роста опухоли возможно появление разрывов, формирование перекрута яичника, что определяет клиническую картину «острого живота». В случаях злокачественных опухолей яичка происходит одностороннее увеличение в объеме мошонки, уплотнение и деформация яичка. Опухоль принимают, чаще всего, за водянку яичка и направляют ребенка к детскому хирургу. Следует помнить о том, что опухоли половых органов в зависимости от гистологической природы могут вызывать задержку или ускорение полового развития ребенка, что ведет к несоответствию его биологическому возрасту.

При ЗНО влагалища появляется опухолевая масса в преддверии влагалища, имеющая, как правило, гроздевидную форму. Развитие болезни сопровождается кровянистыми выделениями, при распаде опухоли присоединяются воспалительные изменения, спонтанные кровотечения. Могут отмечаться дизурические проявления за счет сдавления опухолью уретры и мочевого пузыря. Надо заметить, что дети достаточно часто скрывают от родителей жалобы и симптомы, которые отмечаются при развитии опухолей в области половых органов и молочных желез.

Опухоли печени представлены в детском возрасте преимущественно двумя нозологическими вариантами – гепатобластомой (развивается у детей раннего возраста) и гепатоцеллюлярной карциномой (диагностируется у детей 5–12 лет). Проявляются новообразования печени увеличением объема живота, усилением венозного рисунка на передней брюшной стенке, гепатоспленомегалией, асцитом. Печень при пальпации существенно увеличена и может определяться в среднем отделе брюшной полости, поверхность ее плотная, бугристая. Общее состояние ребенка достаточно долгое время может оставаться относительно удовлетворительным, и подозрение на онкологический процесс возникает с увеличения в объеме живота.

По гистологическому происхождению опухоли мочевого пузыря чаще всего представлены рабдомиосаркомой. Больные предъявляют жалобы на затрудненное и учащенное мочеиспускание, появление крови в моче, болей внизу живота, субфебрилитет. Данные жалобы неспецифичны и характерны для других опухолей, расположенных пресакрально, в малом тазу, вне мочевого пузыря (пресакральные тератобластомы, нейробластомы и саркомы мягких тканей).

Диагнозы и симптомы заболевания, требующие консультации больного ребенка у детского онколога/гематолога:

- явные или вероятные симптомы злокачественных опухолей (гемобластозы, солидные опухоли);

- заболевания неуточненного/неясного генеза, протекающие с длительной лихорадкой, снижением массы тела, увеличением объема живота, печени и/или селезенки, прогрессирующей лимфаденопатией, анемией, гиперлейкоцитозом, лимфоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов, суставным синдромом;
- частые боли в животе неясного генеза;
- лимфаденопатия различной локализации;
- мастопатия;
- нейрофиброматоз;
- узловатые образования ЩЖ;
- мягкотканые образования неуточненного/неясного генеза;
- остеохондромы, экзостозы;
- невус диспластический;
- опухолевые образования яичников;
- гемангиомы и лимфангиомы.

Вероятность ошибок в диагностике злокачественных опухолей у детей весьма велика, и частота поступления детей в онкологический стационар с распространенными стадиями заболевания, большой опухолевой массой, регионарными и отдаленными метастазами достигает 70–79,7% [15]. Локализованные формы заболевания констатируют лишь у 23,4% всех больных.

Причины поздней диагностики злокачественных опухолей у детей различны. Это и высокая активность клеток, обусловленная биологическими особенностями злокачественных опухолей у детей, характеризующаяся краткостью латентного периода от момента возникновения опухоли до появления первых симптомов заболевания, не превышающей в среднем 9 мес, по сравнению с опухолями у взрослых, у которых латентный период достигает нескольких лет (в среднем 2 года), а также быстрый рост опухоли, гематогенное метастазирование, субклинические метастазы на ранних стадиях болезни.

Играют роль в поздней диагностике и психологические факторы: негативизм, боязнь – сокрытие жалоб и симптомов пациентами, с одной стороны, и несерьезное отношение родителей к жалобам ребенка, с другой стороны, как попытка оправдать нежелание идти в детский сад, школу. Также определенное значение имеют и социальные проблемы. Но основными причинами запущенности (свыше 65%) являются отсутствие онкологической настороженности у врачей первого контакта, врачебные ошибки [16, 17].

Неправильно установленный диагноз приводит к запущенности болезни, проблемам при проведении специального противоопухолевого лечения, значительно снижая его эффективность, увеличивая инвалидизацию пациента. Результаты лечения злокачественных опухолей находятся в прямой зависимости от времени постановки диагноза.

Профилактика

Вопросы профилактики злокачественных опухолей у детей и подростков складываются из:

- 1) выявления семейной предрасположенности к некоторым вариантам опухолей (ретинобластома, нейрофиброматоз);
- 2) антенатальной охраны здоровья плода за счет устранения возможных потенциально канцерогенных воздействий (химических, физических, радиационных, биологических) на организм беременной женщины;
- 3) удаления по показаниям доброкачественных опухолей, являющихся фактором риска развития ЗНО: невусов, нейрофибром, остеохондром, тератом;
- 4) санации очагов хронического воспаления.

Своевременная диагностика синдромов с высоким риском малигнизации и клинико-генетическое наблюдение за лицами из «групп онкологического риска» позволяют выявить опухоль на ранней стадии заболевания, что повышает результативность лечения и качество жизни пациентов [18].

Рис. 2. «Светофор» ЗНО у ребенка (Всемирная организация здравоохранения).**Один из следующих признаков:**

- Беспричинная лихорадка в течение 7 дней
- Головная боль: персистирующая или постоянная, ухудшающаяся ночью и сопровождающаяся рвотой
- Боли в костях, нарастающие в последние месяцы
- Петехии, кровоочистовость
- Выраженная бледность
- Лейкокория
- Появившееся косоглазие
- Аниридия (отсутствие реакции зрачка на свет)
- Кровоизлияние в глаз
- Выпадение глазного яблока
- Лимфоузлы более 2,5 см в диаметре, плотные, безболезненные, длительность более 4 нед
- Нарастание неврологической симптоматики
- Пальпируемые массы в брюшной полости
- Гепатомегалия или гепатоспленомегалия
- Образование(я) в других частях тела без признаков воспаления или травмы

Высокий риск ЗНО!

Требуется решение вопроса о срочной консультации в специализированном центре

Один из следующих признаков:

- Потеря аппетита в последние 3 мес
- Потеря массы тела в последние 3 мес
- Синдром хронической усталости в последние 3 мес
- Потливость по ночам без выраженной причины
- Умеренная бледность
- Болезненная лимфаденопатия менее 4 нед, лимфоузлы менее 2,5 см

Риск ЗНО

Требуется дообследование

Отсутствуют указанные выше признаки

Важным механизмом профилактики наследственных форм опухоли является ДНК-диагностика с целью выявления носительства патологических мутаций гена у плода в семьях онкологического риска. Дородовую ДНК-диагностику проводят по клеткам, полученным при биопсии ворсин хориона на 9–10-й неделе беременности.

Первостепенное значение в профилактике и своевременной диагностике злокачественных опухолей у детей имеют принципы медико-генетического консультирования и диспансеризации, которые включают 3 этапа:

I этап – генетический скрининг (выявление и регистрация отягощенных в отношении развития онкологических заболеваний семей);

II этап – генетическое консультирование (определение генетического диагноза с привлечением всего арсенала современных методов диагностики, включая NGS – next generation sequencing);

III этап – формирование «групп онкологического риска» и клинический мониторинг этого контингента в условиях специализированного онкологического учреждения.

При этом показаниями для направления на консультацию к врачу-генетику являются:

- эмбриональные опухоли (ретино-, нефро-, гепато-, нейробластомы, рабдомиосаркома);
- опухоли парных органов;
- семейная агрегация онкозаболеваний;
- первично-множественные опухоли;
- герминогенные опухоли;
- медуллярный РЩЖ;
- необычный фенотип у онкобольного;
- сочетание опухоли с врожденными пороками развития;
- ранний возраст малигнизации по сравнению с общепопуляционным.

Риск развития злокачественных опухолей также повышается при наличии у пациента аутоиммунных заболеваний, первичном и вторичном иммунодефиците.

Для взрослых больных предложены эффективные онкоскрининги, например маммография для диагностики рака молочной железы или колоноскопия для выявления рака толстой кишки. Для детских опухолей никаких скринингов не существует, в первую очередь потому, что онкологические заболевания у них бывают редко. Но в России есть программа профосмотров, в рамках которой дети проходят ряд исследований. Детей в возрасте 1 мес и позже осматривает офтальмолог, в том числе оценивает глазное дно, и это помогает заметить ретинобластому. В возрасте 1 мес и перед школой детям проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек – в этом возрасте можно диагностировать нейробластому, нефробластому и гепатобластому. Для своевременной диагностики ЗНО у детей разработана схема «светофора» (рис. 2), которая градуирует симптомы по риску развития злокачественной опухоли. Использование ее педиатрами и другими специалистами неонкологического профиля позволяет своевременно направить пациента к детскому онкологу/гематологу.

Заключение

От сроков постановки диагноза ЗНО зависят стадия заболевания, объем проводимого оперативного лечения, интенсивность и дозы химиопрепаратов. Стадия онкологического заболевания определяет прогноз и вероятность выздоровления больного. Чем раньше заподозрено онкологическое заболевание, спланирована быстрая маршрутизация больного для получения специализированной медицинской помощи, тем больше возможностей для лечения и выше шансы на выздоровление.

Педиатр прежде всего должен помнить о том, что злокачественные опухоли встречаются у детей всех возрастов, и при любых сложных, нетипично протекающих заболеваниях и синдромах необходимо прежде всего исключить опухолевую патологию.

Онкологическая настороженность является одним из основополагающих аспектов своевременной диагностики опухоли!!!

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

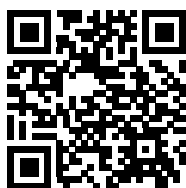
Литература/References

1. Состояние онкологической помощи в России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi v Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA. Gertsena – filial FGOU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].

2. Кулева С.А., Имянитов Е.Н., Цырлина Е.В., Колыгин Б.А. Демонстрация случаев наследственных раковых синдромов у детей и подростков. *Педиатрия*. 2012;III(4):19-25 [Kuleva SA, Imyanitov EN, Tsyrlina EV, Kolygin BA. Demonstratsiia sluchaev nasledstvennykh rakovykh sindromov u detei i podrostkov. *Pediatriia*. 2012;III(4):19-25 (in Russian)].
3. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В., и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2010;3:29-35 [Kachanov DYu, Abdullaev RT, Shamanskaya TV, et al. Geneticheskie sindromy u detei so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami. *Onkogematologiya*. 2010;3:29-35 (in Russian)].
4. Канцерогенез: руководство для врачей. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004 [Kantserogenez: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. DG Zaridze. Moscow: Meditsina, 2004 (in Russian)].
5. Панферова Т.Р., Кириллова О.А., Захарова Е.В., и др. Лучевые методы в дифференциальной диагностике злокачественных лимфом. В: Кардиоторакальная радиология. V Юбилейный международный конгресс и школа для врачей. Общественная организация «Человек и его здоровье». 2018 [Panferova TR, Kirillova OA, Zakharova EV, et al. Luchevye metody v differentsial'noi diagnostike zlokachestvennykh limfom. In: Kardiotorakal'naia radiologiya. V Iubileinyi mezhdunarodnyi kongress i shkola dlia vrachei. Obshchestvennaia organizatsiia «Chelovek i ego zdorov'e». 2018 (in Russian)].
6. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В., и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(1):41-3 [Bariakh EA, Valiev TT, Iatskov KV, et al. Intensivnaia terapiia limfomy Berkitta: opisaniye dvukh klinicheskikh sluchaev. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007;52(1):41-3 (in Russian)].
7. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):4-14 [Baryakh EA, Tyurina NG, Vorobyev VI, et al. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(7):4-14 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158774-14
8. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(1):46-56 [Valiev TT, Bariakh EA. Evoliutsiia vzgliadov na diagnostiku i lecheniye limfomy Berkitta. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika*. 2014;7(1):46-56 (in Russian)].
9. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):149-53 [Beliyeva ES, Susuleva NA, Valiev TT. Znacheniye intensivnoi khimioterapii dlia lecheniia detei s rasprostranennymi stadiyami limfomy Khodzhekina. *RMZh. Mat' i ditya*. 2020;3(2):149-53 (in Russian)].
10. Барышников А.Ю., Валиев Т.Т., Губин А.Н., и др. Лимфомы у детей. Практическое руководство. М., 2014 [Baryshnikov Alu, Valiev TT, Gubin AN, et al. Limfomy u detei. Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow, 2014 (in Russian)].
11. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016;9(4):420-37 [Valiev TT, Popa AV, Levashov AS, et al. Nekhodzhkinskie limfomy u detei: 25 let terapii. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika*. 2016;9(4):420-37 (in Russian)].
12. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):35-41 [Valiev TT. Limfoma Berkitta u detei: 30 let terapii. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(4):35-41 (in Russian)].
13. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):302-8 [Aleskerova GA, Shervashidze MA, Popa AV, et al. Rezul'taty lecheniia ostrogo limfoblastnogo leikozu u detei po protokolu ALL IC-BFM 2002. *Onkopediatriia*. 2016;3(4):302-8 (in Russian)].
14. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология*. 2020;15(3):12-26 [Shervashidze MA, Valiev TT. Sovershenstvovanie programm terapii ostrogo limfoblastnogo leikozu u detei: aktsent na minimal'nuu ostatochnuu bolezn'. *Onkogematologiya*. 2020;15(3):12-26 (in Russian)].
15. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014 [Valiev TT. Sovremennaya strategiya diagnostiki i lecheniia nekhodzhekinskikh limfom u detei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
16. Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Батманова Н.А., и др. Последствия поздней диагностики лимфом у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):166-74 [Valiev TT, Matinian NV, Batmanova NA, et al. Posledstviia pozdnei diagnostiki limfom u detei. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(3):166-74 (in Russian)].
17. Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Мурашкин Н.Н. Дерматологические маски гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):541-6 [Belysheva TS, Valiev TT, Murashkin NN. Dermatologic masks of Langerhans cell histiocytosis. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):541-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.8.201817
18. Детская онкология: национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, С.А. Маяковой. М.: Изд. группа РОНЦ, 2012 [Detskaia onkologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. MD Alieva, VG Poliakova, SA Maikovo. Moscow: Izd. gruppа RONTs, 2012 (in Russian)].
19. Agha MM Williams JJ, Marrett L, et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1939-48. doi: 10.1002/cncr.20985.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Вирусные и бактериальные поражения легких у детей, алгоритмы диагностики и терапии

А.Б. Малахов^{1,2}, А.Ю. Седова¹, Н.Г. Колосова^{✉1}, П.В. Бережанский¹⁻³, Т.А. Гутырчик³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава Московской области, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей. Основными этиологическими факторами инфекций нижних дыхательных путей являются бактерии, вирусы и их комбинации. Педиатры все чаще сталкиваются с проблемой лечения пациентов с инфекциями, вызванными бактериями с множественной лекарственной резистентностью, и вирусными поражениями легких, поэтому дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных поражений легких у детей является актуальной. В настоящее время достигнуты серьезные успехи в диагностике, лечении и профилактике пневмоний у детей, однако имеется ряд проблем, требующих совершенствования подходов к дифференциальной диагностике поражений легких у детей. Цель публикации – ознакомить практических врачей с современными принципами дифференциальной диагностики и лечения поражений легких у детей.

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей, внебольничная пневмония, вирусы, бактерии, дифференциальная диагностика, лечение, дети

Для цитирования: Малахов А.Б., Седова А.Ю., Колосова Н.Г., Бережанский П.В., Гутырчик Т.А. Вирусные и бактериальные поражения легких у детей, алгоритмы диагностики и терапии. Consilium Medicum. 2023;25(8):505–511. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202345

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Viral and bacterial lung infections in children: algorithms for diagnosis and therapy. A review

Alexander B. Malakhov^{1,2}, Alena Iu. Sedova¹, Natalia G. Kolosova^{✉1}, Pavel V. Berezhanskiy¹⁻³, Tatiana A. Gutyrchik³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia;

³Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Community-acquired pneumonia is among the most common lower respiratory infections. The main etiological factors of lower respiratory infections are bacteria, viruses, and combinations. Pediatricians are increasingly faced with the problem of treating patients with infections caused by multidrug-resistant bacteria and viral lung infections; therefore, differential diagnosis of viral and bacterial lung infections in children is relevant. Significant progress has been made in diagnosing, treating, and preventing pneumonia in children; however, some issues require improvement in approaches to the differential diagnosis of lung infections in children. The paper aims to familiarize healthcare providers with modern principles of differential diagnosis and treatment of lung infections in children.

Keywords: lower respiratory tract infections, community-acquired pneumonia, viruses, bacteria, differential diagnosis, treatment, children

For citation: Malakhov AB, Sedova Alu, Kolosova NG, Berezhanskiy PV, Gutyrchik TA. Viral and bacterial lung infections in children: algorithms for diagnosis and therapy. A review. Consilium Medicum. 2023;25(8):505–511. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202345

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Колосова Наталья Георгиевна** – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kolosovan@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5071-9302

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. отд. педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства», гл. внештат. детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава Московской области. ORCID: 0000-0002-2686-8284

Седова Алена Юрьевна – аспирант каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alyonakhiger@yandex.ru

✉ **Natalia G. Kolosova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kolosovan@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5071-9302

Alexander B. Malakhov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Clinical Institute of Childhood. ORCID: 0000-0002-2686-8284

Alena Iu. Sedova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alyonakhiger@yandex.ru

Введение

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей (НДП) остаются 4-й ведущей причиной смертности в мире и первой среди инфекционных болезней. Так, за 2019 г. зарегистрировано около 2,6 млн смертей от инфекций НДП [1]. Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний НДП. Ежегодно в мире регистрируется около 150 млн случаев пневмонии у детей дошкольного возраста. Тяжелое течение пневмонии наблюдается в 7–13% случаев и обуславливает до 11–20 млн госпитализаций ежегодно [2, 3]. В Российской Федерации за 2022 г. уровень заболеваемости пневмониями среди детей до 14 лет составил 128 476 на 100 тыс. населения [3].

Основными этиологическими факторами инфекций НДП являются бактерии, вирусы и их комбинации [2]. Из-за отсутствия быстрых и коммерчески доступных лабораторных тестов для большинства возбудителей этиология пневмонии редко устанавливается в клинической практике, что в большинстве случаев приводит к эмпирическому лечению антибиотиками [4]. До 60% случаев связано с респираторными вирусными инфекциями, поэтому часто антибактериальная терапия (АБТ) неэффективна и не нужна [4]. Так, согласно данным последних клинических рекомендаций ВП у детей, среди пациентов дошкольного возраста основным этиологическим фактором инфекций НДП являются вирусы, но в подавляющем большинстве клинических случаев это бронхиты и бронхиолиты, которые не требуют назначения антибиотиков вовсе. Часто вирусы выступают как фактор, способствующий присоединению вторичной бактериальной флоры, иногда инфекции НДП провоцируются микст-инфекциями (сочетанием вирусной и бактериальной инфекций одновременно), что может выступать в роли прогностически значимого фактора риска более тяжелого течения ВП [2]. В то же время клиницисты все чаще сталкиваются с проблемой лечения пациентов с инфекциями, вызванными бактериями с множественной лекарственной резистентностью. Поэтому дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных поражений легких у детей является актуальной.

Одна из причин необоснованного назначения антибиотиков – терминология. Согласно мнению ряда авторов, наиболее правильным термином, описывающим поражение легких при вирусной инфекции, следует считать термин «вирусное поражение легких». Этот факт имеет важное практическое значение ввиду того, что термин «пневмония» ориентирует большое число врачей на ошибочное назначение АБТ при отсутствии объективных признаков бактериальной инфекции, к которым относятся:

- повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) более 0,25 нг/мл;
- появление гнойной мокроты, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии предшествующего применения глюкокортикостероидов;
- повышение палочкоядерных нейтрофилов более 10%.

В этой клинической ситуации назначение АБТ не дает клинического эффекта и способствует росту резистентности к антибактериальным препаратам [5–7].

Бережанский Павел Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ст. науч. сотр. отд. педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства», ассистент каф. клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы, врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». ORCID: 0000-0001-5235-5303

Гутырчик Татьяна Александровна – врач-педиатр, врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». E-mail: tanya_2904@list.ru; ORCID: 0000-0002-8421-1694

Таблица 1. Клинические проявления бактериальной ВП [7]

Частые симптомы пневмонии	Лихорадка, кашель, тахипноэ/диспноэ, снижение аппетита, отказ от еды
Нечастые симптомы пневмонии	Боль в грудной клетке и животе, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, втяжение межреберных промежутков, затруднение дыхания, рвота, диарея
Данные перкуссии легких	Локальное укорочение перкуторного тона
Аускультативные симптомы	Ослабление дыхания, мелкопузырчатые влажные хрипы, иногда крепитация, также имеющая локальность

Патогенетической основой ВП, вызванной бактериями, является поражение альвеолярной ткани с заполнением альвеол экссудатом. Пневмококки не вырабатывают токсины и поражают стенки альвеол выделяемыми протеолитическими ферментами. Стафилококки и гемолитический стрептококк выделяют токсины, а гемофильная палочка типа b – липоолигосахариды. Именно эти особенности возбудителей обуславливают характерные изменения на рентгенограмме, а также названные возбудители чаще вызывают деструктивные формы пневмоний с формированием булл и абсцессов.

В то же время повреждение легочной ткани при микоплазменной инфекции связано с иммунными реакциями. При разрушении микоплазм макрофагами высвобождается большое количество биологически активных веществ, которые индуцируют развитие местной воспалительной реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа.

Клиническая картина

Инфекционное поражение легких, в особенности ВП, чаще всего, вне зависимости от возбудителя, характеризуется острым началом течения, высокой лихорадкой, кашлем и признаками дыхательной недостаточности (табл. 1). В связи с этим возможность определения этиологии заболевания крайне затруднена без проведения специфических методов лабораторной и инструментальной диагностики. Однако атипичные возбудители пневмоний формируют особенности клинического течения заболевания. Кроме того, они считаются наиболее частыми возбудителями ВП у подростков и реже встречаются у детей раннего и дошкольного возраста. Так, *Mycoplasma pneumoniae* является причиной развития ВП у 14–35% подростков [2, 7]. Для атипичной пневмонии также характерна высокая лихорадка, но без выраженной интоксикации, при сохранении двигательной активности ребенка. Для пневмонии, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, характерны постепенное начало с фарингитом, а также осиплость голоса и синусит [2].

Лабораторная диагностика

К основным лабораторным способам дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких относятся развернутый общий анализ крови (ОАК), ПКТ-тест, посев мокроты и диагностика вирусных инфекций с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лейкоцитоз свыше 15 тыс. с нейтрофилезом и повышение уровня ПКТ в крови являются высоко диагностическими

Pavel V. Berezhanskiy – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Clinical Institute of Childhood, Morozov Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-5235-5303

Tatiana A. Gutyrchik – pediatrician, pulmonologist, Morozov Children's City Clinical Hospital. E-mail: tanya_2904@list.ru; ORCID: 0000-0002-8421-1694

маркерами бактериальной инфекции и позволяют в быстрые сроки отличить бактериальное поражение легких от вирусного. **Посев мокроты** (при возможности ее сбора) занимает в среднем 7–10 календарных дней, в связи с чем в настоящий момент актуальным направлением остается поиск новых **экспресс-тестов** для обнаружения возбудителей бактериальной инфекции. Так, недавно разработанный тест «АмплиСенс® Пневмо-квант-FL» для количественного определения ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в биологическом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени позволяет определить возбудителя уже в первые 72 ч от начала заболевания. Биоматериалом могут служить: мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки, мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж, жидкость из полости среднего уха, спинномозговая жидкость (ликвор), цельная венозная кровь, тканевой (аутопсийный) материал [8]. Ранняя идентификация возбудителя в первые 2 сут от начала заболевания делает возможным персонализированный подход к терапии пациента, позволяет подобрать АБТ не эмпирически, а исходя из результатов проведенного исследования, что позволяет избежать развития осложнений, смены нескольких антибактериальных препаратов, сократить количество койко-дней пребывания в стационаре и снизить стоимость лечения.

В настоящий момент все больше зарубежных и отечественных авторов подтверждают отсутствие специфичности повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) для дифференциации вирусной инфекции от бактериальной. СРБ представляет собой белок острой фазы воспаления, синтезируемый печенью, главным образом в ответ на интерлейкин-6. Давно известно, что уровень СРБ повышается в ответ на острое инфекционное воспаление, коррелирует с тяжестью течения воспалительного процесса, а также помогает в дифференциальной диагностике между инфекционными воспалительными заболеваниями НДП и хроническими воспалительными заболеваниями НДП, например хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. В одном исследовании пациентов с ВП сообщалось о более высоких уровнях СРБ при поступлении в стационар среди пациентов, непосредственно прибывших в отделение интенсивной терапии, впоследствии переведенных туда или умерших в больнице [9]. По данным проспективного исследования 500 больных с подтвержденным рентгенологически диагнозом ВП уровень СРБ напрямую коррелировал с лейкоцитозом и лихорадкой, а также являлся ведущим маркером тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии. Выраженное снижение уровня СРБ между 1 и 2-м днем госпитализации коррелировало с более коротким пребыванием в стационаре. В пограничных ситуациях, например при субфебрильной температуре, низкое значение СРБ позволяло сократить пребывание пациента в стационаре и выписать для дальнейшего лечения амбулаторно. Данные результаты подтверждают возможность использования СРБ в качестве маркера тяжести и осложнений пневмонии [10]. Однако пандемия COVID-19 продемонстрировала отсутствие специфичности уровня СРБ для отличия вирусной инфекции от бактериальной [11].

Использование **ПКТ** в клинической практике для подтверждения бактериальной инфекции и начала применения АБТ все больше привлекает внимание исследователей. Так, по данным метаанализа L. Simon и соавт., чувствительность уровня ПКТ для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций выше у ПКТ – 92% (95% доверительный интервал – ДИ 86–95%) в сравнении с СРБ, где чувствительность 86% (95% ДИ 65–95%); специфичность маркеров считается сопоставимой: 73% (95% ДИ 42–91%) для ПКТ и 70% (95% ДИ 19–96%) для СРБ [12]. В контексте пневмонии концентрации ПКТ, превышающие 0,5 мкг/л,

характеризуют бактериальную инфекцию, в то время как низкие показатели данного биомаркера свидетельствуют о том, что бактериальная инфекция маловероятна. Однако точная роль ПКТ в диагностике и лечении пневмонии по-прежнему является предметом дискуссий [13].

Безусловно, ведущим и наиболее информативным лабораторным методом диагностики этиологии инфекции является **ПЦР-диагностика** (в случае вирусных инфекций) и посев мокроты (в случае бактериальных инфекций). И если ПЦР-диагностика в среднем занимает до 72 ч, то посев порой – до 10 дней. Кроме того, при микст-инфекциях и присоединении вторичной бактериальной флоры ожидание готовности посева просто неоправданно, поскольку сами по себе микст-инфекции являются прогностически значимым фактором риска тяжелого и/или осложненного течения поражения легочной ткани.

Таким образом, среди быстрых и высокоинформативных методов лабораторной диагностики, специфичных для **бактериального поражения легких**, можно выделить: ОАК (лейкоцитоз с нейтрофилизом), повышение уровня ПКТ в крови, а также новые методы диагностики, основанные на количественном определении ДНК бактерии в крови и других биологических жидкостях пациента. Для **вирус-индуцированного поражения легких** наиболее характерно наличие лейкопении и лимфоцитоз в ОАК, отсутствие повышения уровня ПКТ, а также идентификация возбудителя с помощью ПЦР-диагностики. Уровень СРБ является специфичным и полезным маркером для оценки тяжести течения инфекционного процесса, но недостаточно коррелирует с конкретной этиологией (вирусной и бактериальной).

Инструментальная диагностика

«Золотым стандартом» диагностики инфекционного поражения легких является **рентгенография органов грудной клетки (ОГК)** и, при необходимости, **компьютерная томография (КТ) ОГК**. Однако рентгенография легких не должна назначаться рутинно детям без интоксикации с хорошим самочувствием. Диффузный характер хрипов, субфебрильная температура, отсутствие токсикоза, перкуторных изменений и лейкоцитоза позволяют исключить пневмонию и поставить диагноз бронхита, не прибегая к рентгенографии ОГК [2].

Для бактериального поражения легких характерны такие признаки на рентгенографии ОГК, как очаг(и) инфильтрации легочной ткани (понижение прозрачности), рис. 1; нечеткие контуры уплотненного участка (за исключением мест соприкосновения с междолевой плеврой); видимость воздушных просветов бронхов в уплотненном участке. Очень часто рентгенологи описывают усиление сосудистого рисунка и бронхов как признак пневмонии, что ведет к гипердиагностике и необоснованному назначению антибактериальных препаратов.

Что же касается вирусного поражения легких, на сегодняшний день большая часть отечественной и мировой литературы представляет изменения в легких, определяемые при проведении КТ ОГК у пациентов с COVID-19 [14–16]. Однако чувствительность рентгенографии ОГК при вирус-индуцированном поражении легких составляет около 69%, в связи с чем данный метод не является высокоинформативным в таком случае [17]. Рентгенологические признаки воспалительных поражений могут отсутствовать на ранних сроках заболевания (в первые 4–5 дней) или при легком течении заболевания [18].

Для COVID-19 и вируса гриппа типичными проявлениями при рентгенографии ОГК являются многочисленные уплотнения легочной ткани различной формы, интенсивности и протяженности (чаще панлобарное периферическое или базальное расположение), диффузное альвеолярное повреждение легких (симптом «белых легких»). Чаще

Рис. 1. Пациент, 6 лет, с правосторонней полисегментарной ВП бактериальной этиологии. Фото из личного архива авторов А.Б. Малахова, Т.А. Гутырчик.

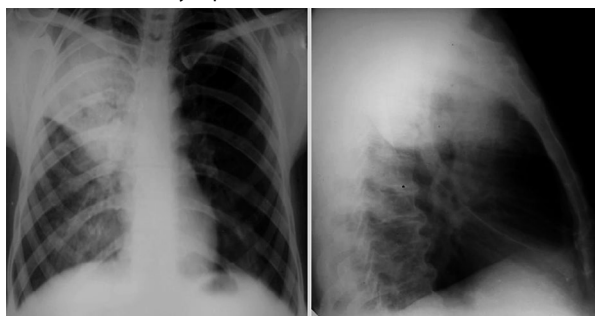
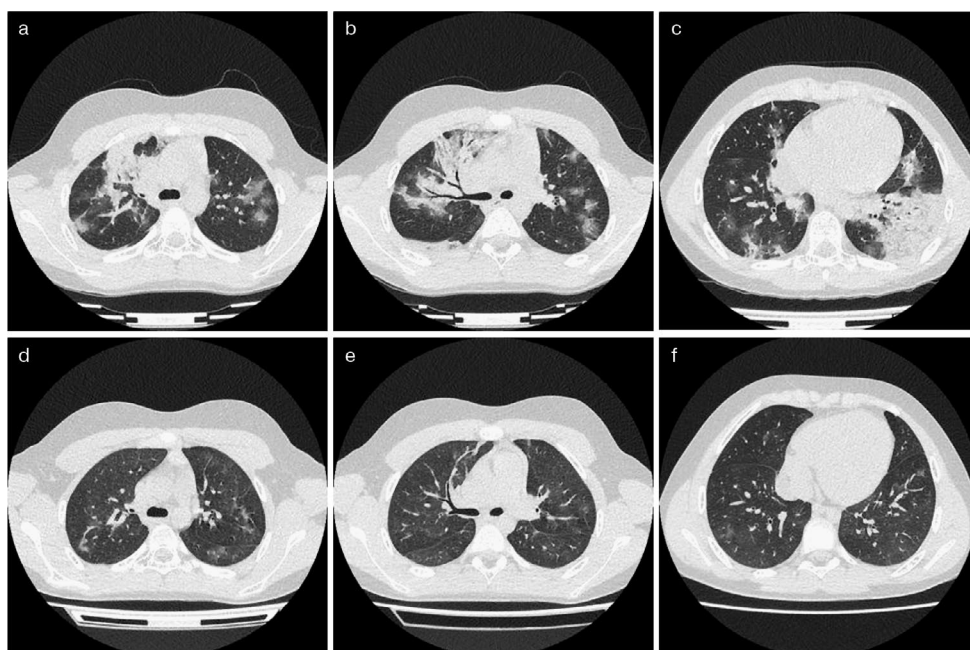


Рис. 2. Типичные изменения легочной ткани при COVID-19: панлобарные многочисленные уплотнения легочной ткани. Из личного архива авторов Т.А. Гутырчик, А.Б. Малахова.



Рис. 3. Пациент 12 лет со среднетяжелым течением COVID-19: а, b, c – на 5-й день заболевания, двусторонние участки поражения по типу «матового стекла», участки консолидации вдоль плевры, суммарная площадь поражения легких около 75%; d, e, f – на 11-й день заболевания, мультилобарные двусторонние участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» с локальными участками консолидации, площадь поражения легочной паренхимы – 50%. Из личного архива авторов А.Б. Малахова, Т.А. Гутырчик.



всего поражение носит двусторонний характер, а площадь вовлечения сегментов легких коррелирует с тяжестью течения болезни (рис. 2).

КТ-проявления COVID-19. По имеющимся данным, КТ грудной клетки может демонстрировать различные особенности визуализации или паттерны у пациентов с COVID-19 с различным временным течением и тяжестью заболевания [19, 20].

Начальными проявлениями в первые дни заболевания служат многочисленные двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе в сочетании с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой» (симптомом «локутного одеяла»), многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с симптомом «обратного ореола» (симптомом «атолла»); рис. 3 [21].

КТ-поражения, характерные для вируса гриппа. По данным зарубежной литературы, наиболее характерными поражениями легких, выявляемыми на КТ ОГК у больных гриппом, являются сочетание «матового стекла» и уплотнение воздушного пространства с пятнистым рисунком и преобладанием в нижних/средних отделах, причем изменения чаще всего носят двусторонний характер. Так, в исследовании Е. Karadeli и соавт., проведенном во время панде-

мии гриппа (H1N1), самым часто выявляемым изменением на КТ ОГК явилось двустороннее поражение легких (80% больных). Наиболее распространенной находкой было сочетание участков уплотнения интерстиция по типу «матового стекла» и уплотнения воздушного пространства. Вовлечение в процесс нижних и периферических отделов имело место у 89% пациентов [22].

КТ-поражения, характерные для бактериальной инфекции. По данным зарубежных авторов, наиболее характерными изменениями на КТ ОГК для пневмоний бактериальной этиологии являются участки «матового стекла» и зоны консолидации. Так, по данным исследования F. Okada и соавт., у 86 пациентов, инфицированных только *S. pneumoniae*, наиболее часто встречались участки «матового стекла» (n=74, 86,0%) и консолидация (n=65, 75,6%), затем утолщение бронхиальной стенки (n=22, 25,6%), центрилобулярные узелки (n=17, 19,8%) и ретикулярная непрозрачность (n=8, 9,3%; рис. 4) [23].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких в последние несколько лет представляет все больший интерес для диагностики и динамической оценки пневмонии, плевритов (даже с небольшим объемом выпота), контроля проведения плевральной пункции [2]. У детей дошкольного возраста легочная масса мала, а грудная клетка тонкая, благодаря чему УЗИ легких может стать хорошей альтернативой стандарт-

Рис. 4. ВП, вызванная *S. pneumoniae* [23].

Рис. 5. Семимесячный мальчик с бактериальной ВП [26].

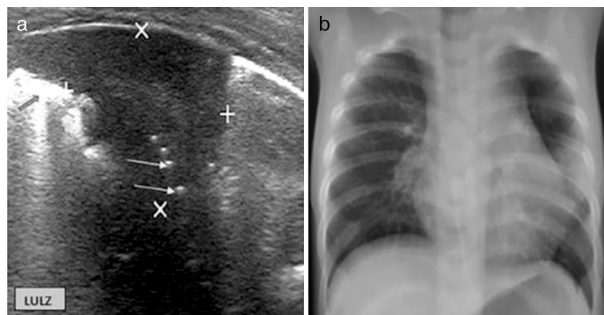
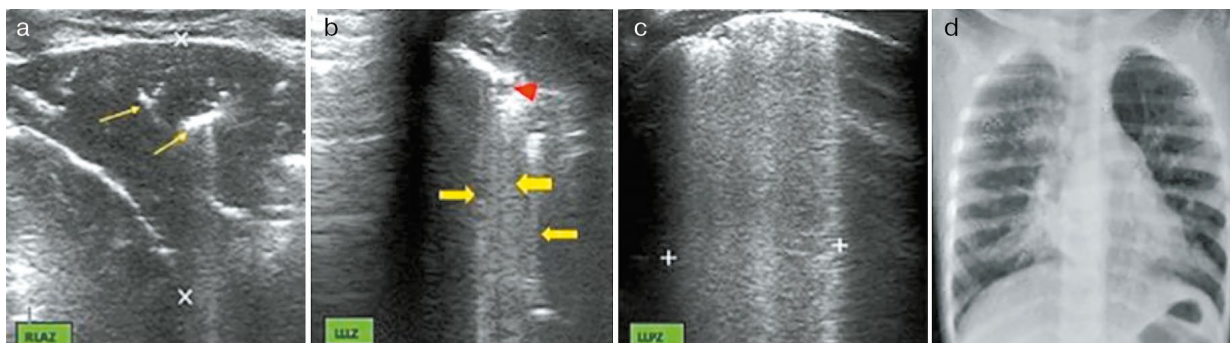


Рис. 6. Годовалый мальчик с вирусным поражением легких [26]: а – наличие субплеврального гипоэхогенного уплотнения размерами 3,5×2,5 см в правой нижней передней части с линейными/точечными эхогенными очагами (желтые стрелки), представляющими сонографическую воздушную бронхограмму; b и c – признаки интерстициального поражения также включают небольшое округлое субплевральное уплотнение (красная стрелка) и множественные очаговые В-линии (желтые стрелки) в левом нижнем боковом сегменте.



ной рентгенографии ОГК в диагностике и последующем наблюдении за течением пневмонии. УЗИ легких показало высокую чувствительность и специфичность для диагностики пневмонии, а также возможность дифференцировать бактериальную и вирусную пневмонию [24, 25].

Так, по данным одной из публикаций зарубежных авторов, при анализе 200 пациентов с инфекционным поражением легких участки консолидации (0,5–1 см) обнаружены у 56 (28%) детей с бактериальным поражением легких (рис. 5). Большое количество В-линий и наличие интерстициального синдрома было характерно для вирус-индуцированных поражений легких (у 83 пациентов – 41,5%), а также сочетание зон консолидации и интерстициального синдрома (смешанная картина) замечено на УЗИ легких у 46 (23%) детей с микст-инфекцией (рис. 6) [26].

На рис. 6 видны консолидация размерами 2,8×2,3 см с точечной сонографической воздушной бронхограммой (желтые стрелки) и знаком разрыва (красные стрелки) в левом верхнем сегменте и участок консолидации в левом среднем сегменте, что характерно для бактериальной пневмонии. По лабораторным данным отмечались лейкоцитоз до 21×10^9 и повышенный уровень СРБ. Ребенок получал АБТ и был выписан на 8-е сутки.

Таким образом, для диагностики ВП на амбулаторном этапе может быть предложен следующий алгоритм (рис. 7).

Особенности диагностики ВП

- Сухой кашель.
- Боль в грудной клетке.
- Прогрессирующая одышка.
- Фоновые симптомы острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), гриппа.
- Часто отсутствие лейкоцитоза (лейкопения).
- Отсутствие гнойной мокроты.
- Сопутствующие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.
- Интерстициальные изменения легочной ткани (усиление и деформация легочного рисунка по ячеистому

типу; мелкие очаговые тени малой интенсивности; преобладание изменений в прикорневых отделах; разрешение начинается с исчезновения очаговых теней; изменения сохраняются до 2–4 нед; умеренное повышение плотности легочной ткани с сохранением сосудистого и бронхиального рисунка в зоне уплотнения на высоте вдоха).

Лечение

АБТ должна начинаться незамедлительно у пациентов с достоверным диагнозом ВП и у пациентов с тяжелой вероятной ВП (рис. 8). Длительность АБТ определяется тяжестью течения болезни и в среднем составляет 7–10 дней, но не менее 5 дней. При ВП, вызванной атипичными бактериями, АБТ составляет 10–14 дней.

Противовирусная терапия показана при установленной вирусной этиологии пневмонии или в первые дни течения ВП на фоне выраженных признаков ОРВИ. К средствам прямого воздействия на вирусы гриппа относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), а также умифеновир.

Другие направления терапии включают:

- оксигенотерапию – у пациентов с уровнем $\text{SaO}_2 < 92\%$;
- противовоспалительную терапию – в отдельных случаях (при тяжелом течении и/или развившихся осложнениях) целесообразно применение системных кортикостероидов. У детей проведены единичные доказательные исследования, показавшие положительный эффект применения метилпреднизолона внутривенно в дозе 0,5–2 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней;
- инфузионную терапию – показана при выраженной интоксикации в объеме не более 40 мл/кг в сут;
- антипиретики (ибупрофен и/или парацетамол);
- мукоактивные препараты (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.) – при наличии большого количества вязкой мокроты;
- бронхоспазмолитики (сальбутамол, фенотерол и ипратропия бромид) – при наличии бронхообструкции.

Рис. 7. Алгоритм диагностики ВП на амбулаторном этапе.

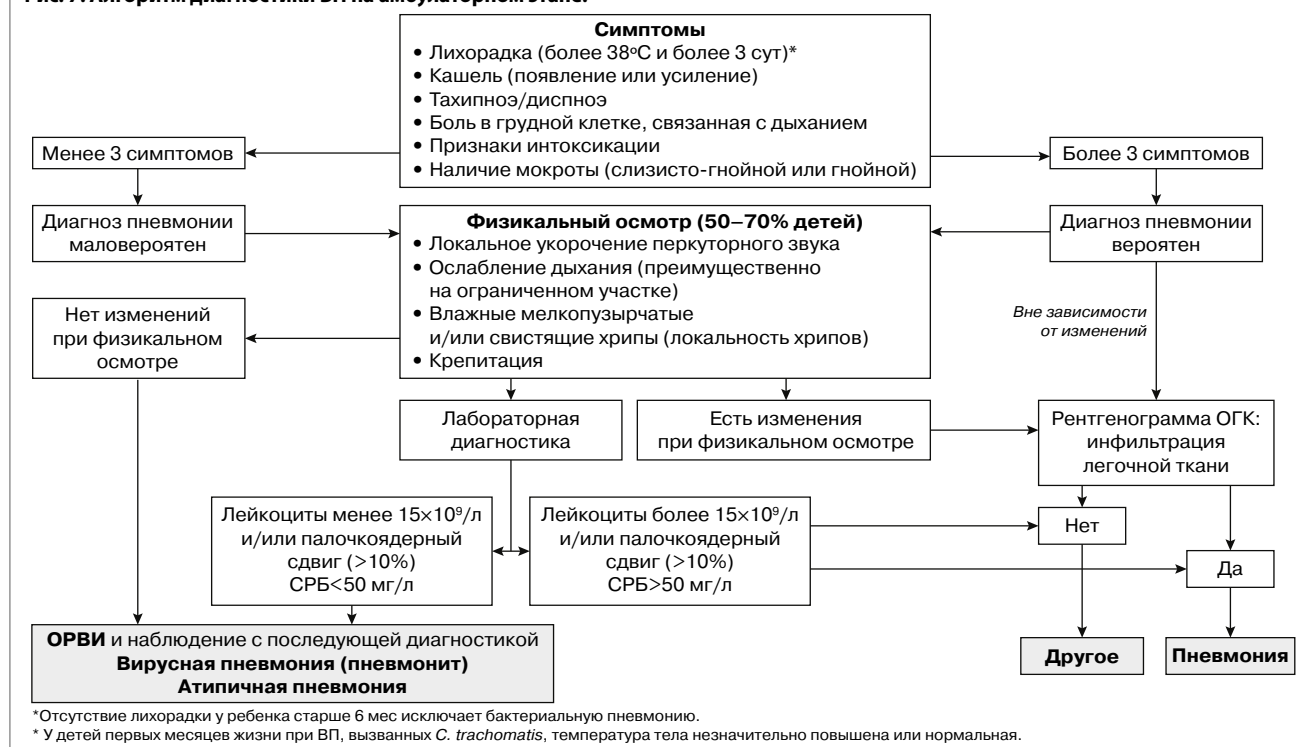
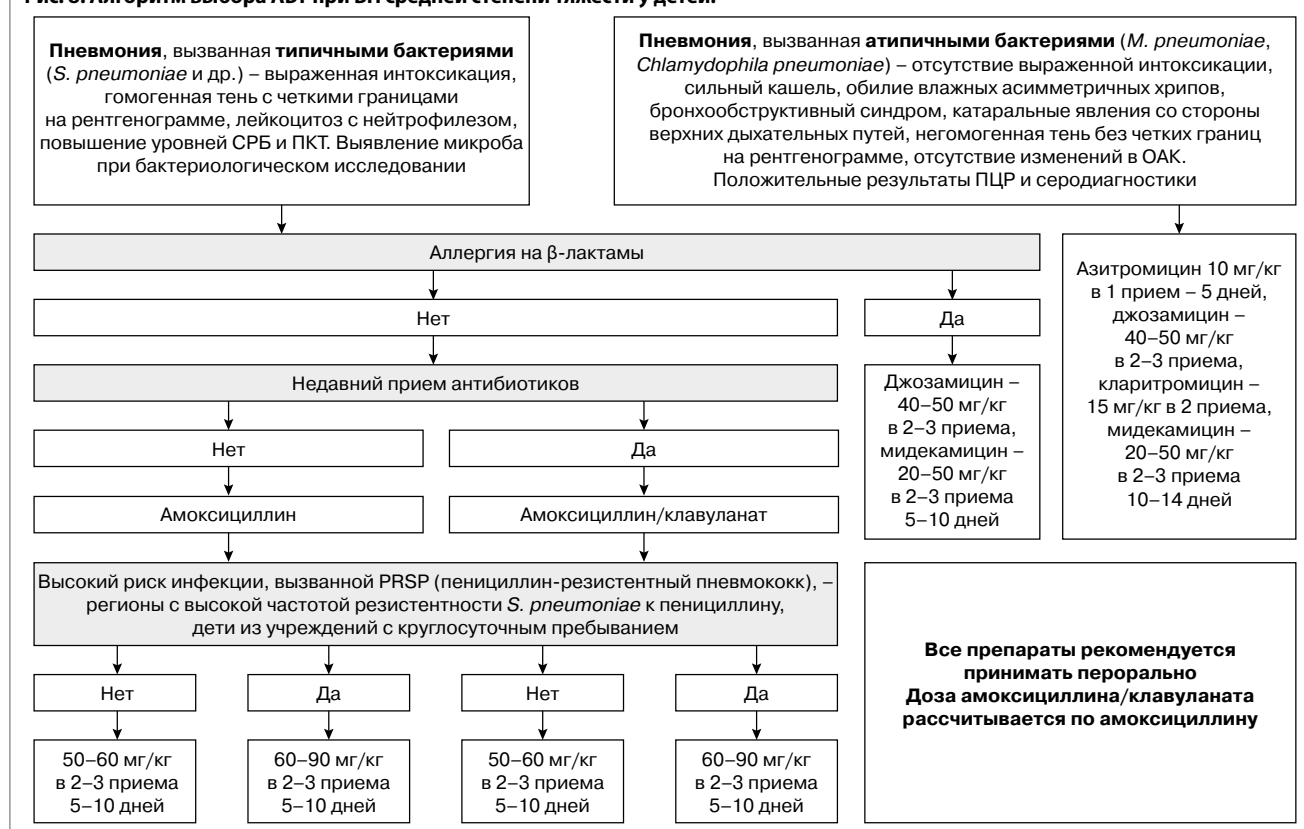


Рис. 8. Алгоритм выбора АБТ при ВП средней степени тяжести у детей.



Заключение

Таким образом, своевременная дифференциальная диагностика поражений легких у детей имеет решающее значение для начала своевременной адекватной лекарственной терапии в зависимости от этиологии и предотвращения прогрессирования заболевания. Ни один симптом или показатель дополнительных методов диагностики не дает 100% чувствительность и специфичность, что обуславливает гиподиагностику ВП, когда

игнорируются клинические проявления и признаки тяжести состояния, а также гипердиагностику ВП, когда диагноз пневмонии ошибочно выставляется при других острых респираторных заболеваниях и астме. Только комплексный подход к диагностике заболевания, включающий анамнез, жалобы, физикальный осмотр и данные дополнительных методов исследования, позволит избежать полипрагмазии и повысит эффективность проводимой терапии.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

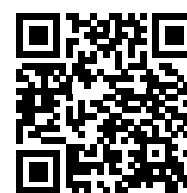
Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

- WHO Global Health Estimates, 2019. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. Accessed: 13.08.2013.
- Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации МЗ. Дети. 2022 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/714_1. Ссылка активна на 22.05.2023 [Pnevmonii (vnebol'nichnaia). Klinicheskie rekomendatsii MZ. Deti. 2022 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/714_1. Accessed: 22.05.2023 (in Russian)].
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Режим доступа: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory>. Ссылка активна на 22.05.2023 [Infektsionnaia zabolevaemost' v Rossiiskoi Federatsii. Available at: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory>. Accessed: 22.05.2023 (in Russian)].
- Malla D, Rathi V, Gomer S, Upreti L. Can lung ultrasound differentiate between bacterial and viral pneumonia in children? *J Clin Ultrasound*. 2021;49(2):91-100. DOI:10.1002/jcu.22951
- Зайцев А.А., Макаревич А.М. Антибактериальная терапия и COVID-19 – «великое противостояние». *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(9-10):63-8 [Zaitsev AA, Makarevich AM. Antimikrobnaya terapiia i COVID-19 – «velikoe protivostoianie». *Antibiotiki i khimioterapiia*. 2022;67(9-10):63-8 (in Russian)].
- Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1-8. DOI:10.2214/AJR.20.22975
- Геппе Н.А., Козлова Л.В., Кондиурин Е.Г., и др. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство. М., 2020 [Geppe NA, Kozlova LV, Kondiurina EG, et al. Vnebol'nichnaia pnevmonia u detei. *Klinicheskoe rukovodstvo*. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Диагностика инфекционных заболеваний: «АмплиСенс® Пневмо-квант-FL». Режим доступа: <https://www.biochemmack.ru/catalog/element/16390/46789/> Ссылка активна на 22.05.2023 [Diagnostika infektsionnykh zabolevanii: «AmpliSens® Pnevmo-kvant-FL». Available at: <https://www.biochemmack.ru/catalog/element/16390/46789/> Accessed: 22.05.2023 (in Russian)].
- Wittermans E, van der Zee PA, Qi H, et al. Latent class analysis-based subgroups and response to corticosteroids in hospitalised community-acquired pneumonia patients: a validation study. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00577-2022. DOI:10.1183/23120541.00577-2022
- Farah R, Khamisy-Farah R, Makhoul N. Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(6):345-8. PMID: 29911753.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. Ссылка активна на 22.05.2023 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 17 (14.12.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. Accessed: 22.05.2023 (in Russian)].
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17. DOI:10.1086/421997.
- Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(16):60-77 [Kharitonov MA, Salukhov VV, Kriukov EV, et al. Virusnye pnevmonii: novyi vzgliad na staruiu problemu (obzor literatury). *Meditsinskii sovet*. 2021;(16):60-77 (in Russian)].
- Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295:202-7.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2020;296:E72-8.
- Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ – 2020 – II. Версия 2 от 17.04.2020. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65. М., 2020 [Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV. Luchevaia diagnostika koronavirusnoi bolezni (COVID-19): organizatsiia, metodologiya, interpretatsiia rezul'tatov: preprint № TsDT – 2020 – II. Versiia 2 ot 17.04.2020. Seria «Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki». Vyp. 65. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295:715-21.
- Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020;30(5):658-70 [Tiurin IE, Strutynskaia AD. Vizualizatsiia izmenenii v legkikh pri koronavirusnoi infektsii (obzor literatury i sobstvennye dannye). *Pul'monologiya*. 2020;30(5):658-70 (in Russian)].
- Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:280-87.
- Karadel E, Koç Z, Ulsan S, et al. Chest radiography and CT findings in patients with the 2009 pandemic (H1N1) influenza. *Diagn Interv Radiol*. 2011;17(3):216-22. DOI:10.4261/1305-3825.DIR.3337-10.1
- Okada F, Ando Y, Matsushita S, et al. Thin-section CT findings of patients with acute Streptococcus pneumoniae pneumonia with and without concurrent infection. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):e357-64. DOI:10.1259/bjr/18544730
- Pereda MA, Chavez MA, Miele H, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children. *Pediatrics*. A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135:714.
- Testa A, Soldati G, Copetti R, et al. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit Care*. 2016;16:R30.
- Malla D, Rathi V, Gomer S, Upreti L. Can lung ultrasound differentiate between bacterial and viral pneumonia in children? *J Clin Ultrasound*. 2021;49(2):91-100. DOI:10.1002/jcu.22951

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Особенности постковидного синдрома у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких

А.С. Чернявская^{1,2}, О.И. Симонова^{✉1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить особенности течения постковидного синдрома у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (муковисцидоз, врожденные пороки развития бронхов и легких, бронхиальная астма).

Материалы и методы. Исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в период с ноября 2020 по апрель 2023 г. В двустороннее одноцентровое исследование включены пациенты в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес, перенесшие новую коронавирусную инфекцию. В анализ включены 69 пациентов, имеющих сопутствующее хроническое неспецифическое заболевание легких – муковисцидоз, врожденные пороки развития бронхов и легких, бронхиальную астму. Все пациенты оценены в среднем через 1 год (± 2 мес) после перенесенной новой коронавирусной инфекции с помощью стандартизированного опросника ISARIC COVID-19 для детей. Рассмотрены распространенность постковидного синдрома среди включенных в исследование пациентов, а также частота встречаемости персистирующих симптомов и особенности последствий новой коронавирусной инфекции в группе детей с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Также ретроспективно оценена частота обострений основного заболевания до и через 1 год после COVID-19.

Результаты. Спустя 1 год после перенесенной инфекции COVID-19 пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями легких не считают себя полностью оправившимися от болезни и испытывают ряд персистирующих симптомов, затрагивающих различные сферы жизнедеятельности, – утомляемость, физическая активность, аппетит, нарушения когнитивной сферы: трудности с концентрацией, ухудшение памяти, оговорки при разговоре, нарушающие повседневную жизнь ребенка и членов его семьи, а также создающие трудности в обучении. Для улучшения качества оказания помощи детям с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, перенесшим COVID-19, требуется разработка программ реабилитации и лечения постковидного синдрома с учетом возможности развития у них как физических, так и нейрокогнитивных нарушений.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, хронические неспецифические заболевания легких у детей, муковисцидоз, бронхиальная астма, врожденные пороки развития бронхов и легких, постковидный синдром

Для цитирования: Чернявская А.С., Симонова О.И. Особенности постковидного синдрома у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Consilium Medicum. 2023;25(8):512–517. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202337

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Post-COVID syndrome in children with chronic nonspecific lung diseases

Anastasia S. Chernyavskaya^{1,2}, Olga I. Simonova^{✉1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the course features of the post-COVID syndrome in children with chronic nonspecific lung diseases (cystic fibrosis, congenital bronchial and lung malformations, asthma).

Materials and methods. The study was conducted at the clinical base of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the Filatov Clinical Institute of the Sechenov University – National Medical Research Center for Children's Health from November 2020 to April 2023. The bi-directional single-center study included patients aged 1 month to 17 years 11 months who had a new coronavirus infection. The analysis included 69 patients with concomitant chronic nonspecific lung diseases: cystic fibrosis, congenital bronchial and lung malformations, and asthma. All patients were assessed at an average of 1 year (± 2 months) after the new coronavirus infection using the ISARIC COVID-19 standardized questionnaire for children. The prevalence of post-COVID syndrome, the frequency of persistent symptoms, and the consequences of the new coronavirus infection in the group of children with concomitant chronic nonspecific lung diseases were determined. The rate of underlying disease exacerbations before and 1 year after COVID-19 was also retrospectively assessed.

Results. One year after COVID-19 infection, patients with chronic nonspecific lung diseases do not consider themselves fully recovered from the disease and experience several persistent symptoms affecting various spheres of life: fatigue, physical activity, loss of appetite, as well as cognitive impairment, including difficulty concentrating, memory impairment, slip in speech, disrupting the daily life of the child and his family members and causing learning difficulties. To improve the quality of care for children with chronic nonspecific lung diseases who survived the COVID-19, programs for rehabilitation and treatment for post-COVID syndrome are needed, considering the possibility of developing both physical and neurocognitive disorders.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, chronic nonspecific lung diseases in children, cystic fibrosis, asthma, congenital bronchial and lung malformations, post-COVID syndrome

For citation: Chernyavskaya AS, Simonova OI. Post-COVID syndrome in children with chronic nonspecific lung diseases. Consilium Medicum. 2023;25(8):512–517. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202337

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Симонова Ольга Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». E-mail: oisimonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2367-9920

✉ **Olga I. Simonova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), National Medical Research Center for Children's Health. E-mail: oisimonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2367-9920

Введение

Конец 2019 г. ознаменовался первым взаимодействием человека и новой коронавирусной инфекции (НКИ), масштабы которой в дальнейшем приобрели характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения на апрель 2023 г., в мире диагностировано более 762 млн случаев инфицирования, а число смертельных исходов приближается к 6,9 млн, в Российской Федерации соответствующие цифры составляют 22,7 млн заболевших и 398 тыс. летальных случаев [1].

Согласно первичным данным на начало пандемии в РФ число педиатрических пациентов составляло до 11% общего числа официально зарегистрированных заболевших, из них в тяжелой форме болезнь протекала лишь у 0,4% детей. Госпитализация понадобилась 6,6% детей с подтвержденным диагнозом COVID-19, остальные дети получали лечение амбулаторно [2]. Течение пандемии COVID-19 в России, как и во всем мире, имело волнообразный характер. В РФ отмечено 5 периодов (волн) эпидемиологических подъемов заболеваемости НКИ, при этом наибольшая заболеваемость зафиксирована в 5-ю волну подъема (10.01.2022–27.02.2022) и составила 905,37 на 100 тыс. населения. Доля детей в общей структуре пациентов, перенесших COVID-19, увеличилась с 10% в 2020 г. до 18% в 2022 г. [3].

Клинически проявления COVID-19 варьируют от бессимптомных форм до тяжелых дыхательных нарушений и внелегочных проявлений, а в ряде случаев – смертельных исходов. Считается, что у детей течение болезни легче, чем у взрослых, однако, согласно имеющимся данным, часть из них могут развить тяжелые мультисистемные воспалительные реакции в ответ на НКИ [4–6].

В настоящее время внимание клиницистов и ученых во всем мире приковано к долгосрочным последствиям COVID-19, которые в русскоязычном медицинском сообществе принято называть постковидным синдромом (ПКС). В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения впервые опубликовала определение ПКС: «Постковидное состояние возникает у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию или подтвержденным заражением в анамнезе, обычно через 3 месяца после первых симптомов COVID-19, длится не менее 2 месяцев и не может быть объяснено альтернативным диагнозом. Постковидное состояние обычно проявляется усталостью, одышкой, когнитивной дисфункцией, а также другими симптомами, которые влияют на повседневное функционирование человека. Симптомы могут впервые возникнуть через некоторое время после выздоровления или сохраняться после первоначального заболевания новой коронавирусной инфекцией. Симптомы также могут меняться или рецидивировать с течением времени» [7].

В исследованиях отдаленных последствий коронавирусной инфекции фигурируют такие проявления, как быстрая утомляемость, снижение когнитивных функций, боль в мышцах и суставах, бессонница, одышка и кашель, «чувство сердцебиения» [8].

Симптомы, predisposing факторы, длительность, возможные способы лечения и исходы ПКС у детей недостаточно изучены и требуют обширных междисциплинарных исследований, а также систематизации уже имеющихся данных для формирования национальных и мировых стратегий по снижению влияния COVID-19 на здоровье детского населения [9]. Актуальной и все еще недостаточно изученной темой является ПКС у детей с отягощенным преморбидным фоном. Современные исследования

показывают, что одним из predisposing факторов к развитию постковидного состояния у детей, возможно, являются аллергические заболевания, а также хронические заболевания легких, в частности бронхиальная астма (БА), муковисцидоз (МВ) и бронхолегочная дисплазия [10, 11].

Исследования особенностей COVID-19 и его последствий у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) немногочисленны. Мало информации о течении ПКС у детей с хроническим бронхитом на фоне различных врожденных пороков развития бронхов и легких (ВБРБЛ). В настоящее время коллегами из Швейцарии проводится проспективное лонгитудинальное исследование особенностей НКИ у пациентов с первичной цилиарной дискинезией, в том числе детского возраста, однако определение отдаленных последствий требует дальнейшего наблюдения [12].

Отраженное в немногочисленных зарубежных и отечественных исследованиях нетяжелое течение острого периода COVID-19 у детей с МВ может быть связано с длительной непрерывной базисной терапией, направленной на профилактику воспаления и деструкции в легочной ткани [13].

Однако у пациентов с тяжелым течением МВ и выраженным нарушением легочной функции могут отмечаться долгосрочные неблагоприятные последствия НКИ в виде ухудшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД), отрицательной динамики компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) [14].

Цель исследования – определить особенности течения ПКС у детей с ХНЗЛ (МВ, ВБРБЛ, БА).

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в период с ноября 2020 по апрель 2023 г. и одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол №01-22 от 20.01.2022).

В двунаправленное одноцентровое исследование включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

- детский возраст от 1 мес до 17 лет 11 мес;
- перенесенная НКИ, подтвержденная результатами полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2;
- острый период заболевания COVID-19, который не потребовал госпитализации пациента в круглосуточный стационар.

Ретроспективный анализ медицинской документации выявил 69 пациентов, имеющих сопутствующее ХНЗЛ (МВ, ВБРБЛ, БА) и соответствующих указанным критериям, наблюдавшихся с ноября 2020 по ноябрь 2021 г.

Все пациенты оценены в среднем через 1 год (± 2 мес) после перенесенной НКИ с помощью стандартизированного опросника ISARIC COVID-19 для детей. Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям (International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium – ISARIC), ставящий своей целью гармонизацию сбора данных и анализ эпидемиологических данных во время эпидемий, в 2020 г. основал проект по изучению распространения, течения и последствий COVID-19 [15]. Консорциумом разработаны протокол и опросник для наблюдения последствий НКИ у детей, которые в настоящее время используются в клинических исследованиях по всему миру [16]. Анкета ISARIC охватывает ряд вопросов: анамнез жизни, статус вакцинации,

Таблица 1. Характеристика пациентов с МВ до и через 1 год после COVID-19

№	Пол	Возраст, лет	Тяжесть течения МВ	Генотип МВ	Число обострений в год до/после COVID-19	ОФВ ₁ до/после COVID-19, %Д
1	Мальчик	14	Среднетяжелая	W1282X/G85E	2/2	87/89
2	Девочка	10	Тяжелая	delF508/CFTR dele2.3(21kb)	4/4	75/90
3	Девочка	7,5	Тяжелая	1677delTA/W1282X	5/5	80/80
4	Девочка	13	Тяжелая	F508del/F508del	7/7	36/39
5	Мальчик	7,5	Тяжелая	c.54-5940_273+10250del /c.2052dup	6/6	52/57
6	Девочка	16,5	Среднетяжелая	W1282X/W1282X	1/2	103/105
7	Мальчик	7	Тяжелая	delF508/ 21 kb	8/8	68/90
8	Девочка	8	Тяжелая	p.E92K/p.E217G	7/7	73/79
9	Девочка	12,5	Тяжелая	1677delTA/E92K	6/9	28/22
10	Мальчик	9	Среднетяжелая	S 466X/R1070Q	1/3	100/105
11	Девочка	11,5	Среднетяжелая	1677 delTA/3272-11A->G	1/2	111/114
12	Девочка	15	Тяжелая	F508del/F508del	8/12	24/22
13	Девочка	5	Тяжелая	delF508/Q378Afs*4	4/5	–
14	Мальчик	3,5	Тяжелая	1677delTA/1677delTA	6/6	–
15	Мальчик	4	Тяжелая	F508del/F508del	4/4	–
16	Девочка	2,5	Тяжелая	F508del/E92K	4/6	–
17	Мальчик	4	Тяжелая	dele2,3/R334W	6/7	–
18	Девочка	10	Тяжелая	F508del/F508del	4/4	55/50
19	Мальчик	9,5	Среднетяжелая	c.1521_1523del/c.3909C>G	2/6	68/69
20	Мальчик	11	Тяжелая	F508del/F508del	5/7	37/34
21	Мальчик	17	Среднетяжелая	delF508/E92K	2/4	58/50
22	Девочка	10	Среднетяжелая	F508 del/L1335P	4/5	70/56
23	Девочка	6,5	Среднетяжелая	c.1114C>T/c.2052dup	4/4	74/90
24	Мальчик	14	Тяжелая	delF508/CFTR dele2.3(21kb)	6/8	26/24
25	Мальчик	7	Тяжелая	c.3815_3816insTTG/c.3815_3816insTTG	4/5	38/35
26	Девочка	10	Среднетяжелая	delF508/delF508	4/4	90/92
27	Девочка	11,5	Тяжелая	2143delT/c.2290C>T	6/8	46/50
28	Мальчик	15,5	Среднетяжелая	F508del/2143delT	2/4	84/86

Примечание. %Д – процент к должному значению.

преморбидный фон, особенности диагностики и течения острой фазы COVID-19, широкий спектр персистирующих симптомов (длительная лихорадка, нарушения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной систем, усталость, изменения психоэмоциональной и когнитивной сфер и др.), а также качество жизни и самооценку состояния здоровья после COVID-19. Данный опросник заполнен законными представителями от имени своих детей и детьми самостоятельно при условии достижения ими 14 лет. Заполнение анкеты проводилось очно в присутствии врача-педиатра или в ходе телефонного интервью.

Рассмотрены распространенность ПКС среди включенных в исследование пациентов, а также частота встречаемости персистирующих симптомов и особенности последствий НКИ в группе детей с сопутствующими ХНЗЛ. Также ретроспективно оценена частота обострений основного заболевания до и через 1 год после COVID-19.

Для пациентов из групп с МВ и ВПРБЛ, проходящих регулярное плановое комплексное обследование на базе пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», дополнительно оценена динамика данных КТ ОГК и показателей ФВД – объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) при условии достижения ребенком достаточного возраста для адекватного выполнения дыхательного маневра (5 лет) до и через 1 год после перенесенной инфекции COVID-19.

Результаты

Проанализированы данные 69 пациентов в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 мес, из которых 33 (47,8%) мальчика и 36 (52,2%) девочек.

Все пациенты перенесли НКИ в легкой форме, не потребовавшей госпитализации в круглосуточный стационар, получали амбулаторно симптоматическую терапию в острую фазу COVID-19 в период с ноября 2020 по ноябрь 2021 г. Диагноз подтвержден методом полимеразной цепной реакции отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2.

Дети с сопутствующими ХНЗЛ в зависимости от вида патологии составили 3 клинические группы: 1-я группа – 28 детей с МВ, 2-я группа – 16 больных с ВПРБЛ, 3-я группа – 25 пациентов с БА.

Группу больных МВ составили 18 детей с тяжелым и 10 со среднетяжелым течением МВ в возрасте от 2 до 17 лет (медиана 10 лет). Все дети на постоянной основе получали базисную терапию МВ (муколитик дорназа альфа, кинезитерапия, панкреатические ферменты, курсы антибактериальной терапии согласно результатам микробиологических посевов мокроты), ни один из включенных пациентов с МВ на момент острого периода COVID-19 не получал таргетную терапию модуляторами CFTR (табл. 1).

У 15 (53,5%) пациентов в группе МВ отмечалось увеличение частоты обострений основного заболевания в год после перенесенной инфекции COVID-19 (в среднем с 4,3 до 5,5 раза в год). По результатам анкетирования пациентов с МВ как минимум 1 персистирующий симптом COVID-19 отмечался у 13 (46,4%) детей через 1 год после заболевания. Наиболее частыми длительно сохраняющимися симптомами через 1 год после COVID-19 у детей в группе МВ являлись усталость (53,5%), трудности с концентрацией (35,7%), снижение физической активности (35,7%), ухудшение памяти (28,5%). По данным КТ ОГК у 3 пациентов отмечалась отрицательная динамика через 1 год после

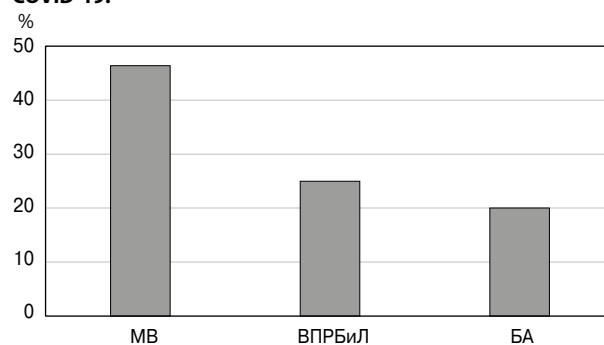
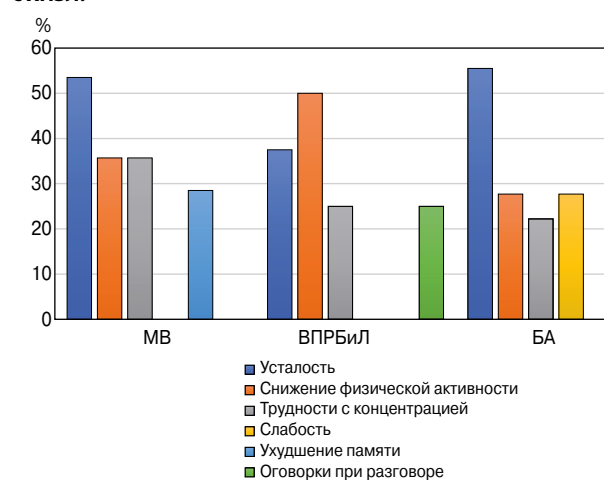
Таблица 2. Характеристика пациентов с ВПРБил до и через 1 год после COVID-19

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Число обострений в год до/после COVID-19	ОФВ ₁ /до/после COVID-19, %Д
1	Мальчик	14	Синдром Зиверта–Картагенера	6/6	36/38
2	Девочка	10,5	Синдром Зиверта–Картагенера	2/2	80/82
3	Мальчик	9	Синдром Зиверта–Картагенера	6/5	40/44
4	Девочка	11,5	Синдром Зиверта–Картагенера	4/4	58/66
5	Девочка	12	Первичная цилиарная дискинезия	2/2	61/65
6	Девочка	13,5	Первичная цилиарная дискинезия	4/6	47/50
7	Девочка	12	Первичная цилиарная дискинезия	6/10	40/25
8	Девочка	10	Синдром Вильямса–Кэмпбелла	4/4	43/44
9	Девочка	15	Синдром Вильямса–Кэмпбелла	1/1	60/78
10	Мальчик	11,5	Синдром Вильямса–Кэмпбелла	2/1	74/80
11	Мальчик	11	Врожденная внутридолевая секвестрация легкого	1/1	79/80
12	Девочка	10,5	Врожденная внутридолевая секвестрация легкого	1/1	88/88
13	Мальчик	9	Гипоплазия легкого	2/2	100/112
14	Мальчик	9,5	Гипоплазия легкого	1/1	101/102
15	Мальчик	12	Гипоплазия легкого	1/0	95/98
16	Девочка	13	Гипоплазия легкого	2/2	110/110

перенесенного COVID-19 в виде нарастания явлений мукостаза, увеличения размеров бронхоэктазий. Исследование ФВД не проводилось у 5 пациентов ввиду маленького возраста и невозможности адекватного выполнения дыхательного маневра, среди оставшихся 23 пациентов у 8 (28,5%) отмечалась отрицательная динамика показателей ФВД в виде снижения ОФВ₁ по сравнению с данными до COVID-19.

В группу пациентов с ВПРБил включены 4 пациента с синдромом Зиверта–Картагенера, 3 пациента с первичной цилиарной дискинезией, 3 пациента с синдромом Вильямса–Кэмпбелла, 2 пациента с врожденной внутридолевой секвестрацией легкого и 4 пациента с гипоплазией легкого (табл. 2).

Возраст пациентов в данной группе составил от 9 до 15 лет (медиана 11,5 года). У 2 пациентов с первичной цилиарной дискинезией отмечалось увеличение частоты обострений хронического бронхита в год после перенесенной НКИ (в среднем с 2,8 до 3 раз в год). Как минимум один

Рис. 1. КТ-динамика пациентки с первичной цилиарной дискинезией до и через 1 год после COVID-19.**Рис. 2. Процент пациентов, у которых наблюдался как минимум 1 персистирующий симптом через 1 год после COVID-19.****Рис. 3. Персистирующие симптомы COVID-19 у пациентов с ХНЗЛ.**

персистирующий симптом COVID-19 отмечался у 4 (25%) детей через 1 год после острой фазы инфекции. Наиболее часто отмечаемыми стойкими симптомами через 1 год после COVID-19 были снижение физической активности (50%), усталость (37,5%), оговорки при разговоре (25%), трудности с концентрацией (25%). У 1 пациента с первичной цилиарной дискинезией (девочка, 12 лет) отмечались отрицательная динамика КТ ОГК в виде нарастания явлений мукостаза и бронхитических изменений и ухудшение показателей ФВД в виде снижения ОФВ₁ с 40 до 25%Д через 1 год после перенесенной НКИ (рис. 1).

Группу пациентов с БА составили дети в возрасте от 7 до 16 лет (медиана 10 лет), все пациенты получали базисную терапию БА на момент острого периода COVID-19 (табл. 3).

У 6 (24%) пациентов с БА отмечалось увеличение частоты обострений основного заболевания в год после перенесенной инфекции COVID-19 (в среднем с 1,2 до 1,5 раза в год). По результатам оценки пациентов с БА по опро-

Таблица 3. Характеристика пациентов с БА до и через 1 год после COVID-19

№	Пол	Возраст	Форма БА	Тяжесть БА	Уровень контроля БА	Базисная терапия	Число обострений в год до/после COVID-19	ОФВ ₁ до/после COVID-19, %Д
1	Мальчик	7	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	88/90
2	Девочка	16	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	2/3	94/95
3	Мальчик	14,5	Аллергическая	Средняя	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	1/2	77/80
4	Мальчик	10	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	89/92
5	Девочка	10,5	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	100/101
6	Девочка	8	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС	1/1	105/110
7	Мальчик	7,5	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС	1/1	111/112
8	Мальчик	14,5	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	низкие дозы ИГКС	1/1	90/100
9	Девочка	13	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	81/81
10	Мальчик	12,5	Неаллергическая	Средняя	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	2/3	70/72
11	Мальчик	9	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	93/94
12	Мальчик	11	Неаллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	94/99
13	Мальчик	14	Неаллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	87/90
14	Девочка	10,5	Аллергическая	Средняя	Частично контролируемая	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	2/2	72/72
15	Мальчик	8,5	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/2	101/102
16	Девочка	7,5	Аллергическая	Тяжелая	Частично контролируемая	Высокие дозы ИГКС/ДДБА	2/5	55/55
17	Мальчик	8	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/0	110/116
18	Девочка	10	Неаллергическая	Средняя	Частично контролируемая	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	1/1	69/70
19	Мальчик	11	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/0	85/–
20	Девочка	12	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	116/117
21	Мальчик	11	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	101/105
22	Девочка	10,5	Неаллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	90/90
23	Девочка	7	Аллергическая	Средняя	Частично контролируемая	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	3/4	70/–
24	Девочка	15,5	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	2/2	96/97
25	Девочка	11,5	Аллергическая	Легкая	Хорошо контролируемая	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности	1/1	87/–

Примечание. ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

снику ISARIC как минимум 1 персистирующий симптом COVID-19 отмечался у 5 (20%) детей через 1 год после заболевания (рис. 2).

К наиболее часто отмечаемым персистирующим симптомам через 1 год после COVID-19 у детей с БА относились усталость (55,5%), снижение физической активности (27,7%), слабость (27,7%), трудности с концентрацией (22,2%); рис. 3.

Мы попросили всех включенных в исследование пациентов оценить свое состояние здоровья до и после COVID-19 по 100-балльной шкале, где 0 – наихудшее возможное состояние здоровья, а 100 – наилучшее возможное состояние здоровья. Отмечено, что через 1 год после заболевания пациенты оценивали свое здоровье в целом хуже, чем до НКИ: 8 (28,5%) в группе МВ, 5 (20%) чело-

век в группе БА, 2 (12,5%) в группе ВПРБил. Среди всех пациентов 13 (18,8%) не считали себя полностью восстановившимися спустя год после перенесенной инфекции COVID-19.

В ходе исследования нами выявлено, что в общей выборке у 23 (33,3%) пациентов с сопутствующими ХНЗЛ отмечались отдаленные последствия перенесенной инфекции COVID-19 в виде увеличения частоты обострений основного заболевания в год. Порядка 20% детей не считают себя полностью восстановившимися даже через 1 год после COVID-19. Всего 22 (31,8%) пациента страдали как минимум от одного персистирующего симптома через 12 мес после COVID-19, при этом наиболее часто отмечались такие физические симптомы, как усталость, снижение активности, слабость.

Заключение

Исследование показывает, что даже спустя год после перенесенной инфекции COVID-19 пациенты с ХНЗЛ не считают себя полностью оправившимися от болезни и испытывают ряд персистирующих симптомов, затрагивающих различные сферы жизнедеятельности, – утомляемость, физическая активность, аппетит, внимание, память.

Повышенного внимания клиницистов заслуживают нарушения когнитивной сферы при ПКС – трудности с концентрацией, ухудшение памяти, оговорки при разговоре, сохраняющиеся у детей с ХНЗЛ до 1 года после НКИ и нарушающие повседневную жизнь ребенка и членов его семьи, а также создающие трудности в обучении.

Для улучшения качества оказания помощи детям с ХНЗЛ, перенесшим COVID-19, требуется разработка программ реабилитации и лечения ПКС у таких пациентов с учетом возможности развития у них как физических, так и нейрокогнитивных нарушений.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №01-22 от 20.01.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); №01-22 dated 20.01.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

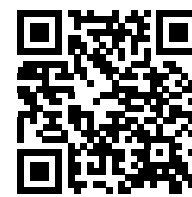
Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. WHO COVID-19 Dashboard, Russian Federation, April 2023.
2. Николаева С.В., Горелов А.В., и др. COVID-19 у детей в Российской Федерации – итоги года. Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. М., 2021 [Nikolaeva SV, Gorelov AV et al. COVID-19 u detei v Rossiiskoi Federatsii – itogi goda. Sbornik trudov XIII Ezhegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infektsionnym bolezniam imeni akademika V.I. Pokrovskogo; IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii; VI Vserossiiskogo simpoziuma. Moscow, 2021 (in Russian)].
3. Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):38–48 [Samitova ER. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti techeniia COVID-19 u detei v periody pod"ema zabolevaemosti v Moskve v 2020–2022 gody. *Epidemiologia i vaksinosprofilaktika*. 2022;21(5):38–48 (in Russian)].
4. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–95. DOI:10.1111/apa.15270
5. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, et al. Epidemiology, clinical features and prognostic factors of pediatric SARS-CoV-2 infection: results from an Italian multicenter study. *Front Pediatr*. 2021;9:1649358. DOI:10.3389/fped.2021.649358
6. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53–60. DOI:10.1007/s11882-022-01031-4
7. WHO – A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
8. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5. DOI:10.1001/jama.2020.12603
9. Munblit D, Sigfrid L, Warner JO. Setting priorities to address research gaps in long-term COVID-19 outcomes in children. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(11):1095–6. DOI:10.1001/jamapediatrics.2021.2281
10. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022;59(2):2101341. DOI:10.1183/13993003.01341-2021
11. Moeller A, Thanikell L, Duijts L, et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00409–2020. DOI:10.1183/23120541.00843-2020
12. Pedersen ESL, Collaud ENR, Mozun R. COVID-PCD: a participatory research study on the impact of COVID-19 in people with primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Research*. 2021;7(1):00843–2020. DOI:10.1183/23120541.00843-2020
13. Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: an international observational study. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):25–30.
14. Burgel P-R, Goss C. COVID-19 outcomes in people with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(6):538–43.
15. ISARIC COVID-19 Global Follow Up Working Group. ISARIC Global COVID-19 follow up study protocol. 2020.
16. ISARIC Global COVID-19 Paediatric Follow Up Working Group. Consequences of COVID-19 infection for child health and wellbeing: protocol for a prospective, observational, longitudinal study in children. 2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Постковидный синдром у детей и подростков крупного промышленного города

В.П. Вавилова^{✉1}, А.М. Вавилов¹, А.В. Анисимова², Н.В. Лячина³, Н.К. Перевощикова¹, Ю.Г. Соснина³, В.А. Вавилов³, А.А. Богомолова³, И.В. Филимонова³, Т.А. Добряк¹, Т.М. Вакулова¹, И.А. Селиверстов¹, К.В. Кабанова³, И.А. Ермолюк³, Е.С. Титоренко⁴, Н.П. Крекова⁴, Н.С. Черных¹, С.А. Дракина¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГАУЗ «Кемеровская городская детская клиническая больница №2», Кемерово, Россия;

³ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова», Кемерово, Россия;

⁴ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия

Аннотация

Обоснование. От 30 до 80% детей, переболевших новой коронавирусной инфекцией, страдают постковидным синдромом (ПКС), проявления которого разнообразны и сохраняются 12 нед и более. ПКС, клинические варианты которого многолики, остается актуальной проблемой педиатрии. Отсутствует статистически значимая зависимость между тяжестью течения коронавирусной инфекции и развитием ПКС. Согласно современным данным в группу риска входят дети до 1 года, дети с коморбидной патологией.

Цель. Оценить частоту развития, клинические варианты и течение ПКС у детей и подростков крупного промышленного города для оптимизации рекомендаций по их реабилитации после новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы истории 6252 детей и подростков в Кемерово (форма 112/у), перенесших новую коронавирусную инфекцию. Данные о ПКС зафиксированы в 3066 (49,04%) историях болезни.

Результаты. В 13–15 лет частота развития ПКС – 55%, что статистически значимо выше, чем в остальных возрастных группах ($p=0,005–0,0001$). Выделены следующие клинические варианты: астенический, респираторный, кардиальный, рецидивирующие поражения ЛОР-органов, функциональные гастроинтестинальные расстройства и смешанный, частота которых варьирует в зависимости от возраста и пола. Дети с коморбидной патологией (железодефицитной анемией и ГТМ 1–2-й степени) статистически значимо чаще страдают ПКС ($p=0,000000001$; $0,000000009$), чем дети без таковой в анамнезе.

Заключение. ПКС имеет место у 1/2 детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Частота его вариантов различается. Необходимо своевременно обследовать пациентов с целью дифференциальной диагностики и составления индивидуального плана реабилитации. Особого внимания требуют дети с коморбидной патологией.

Ключевые слова: дети, COVID-19, постковидный синдром, коморбидная патология

Для цитирования: Вавилова В.П., Вавилов А.М., Анисимова А.В., Лячина Н.В., Перевощикова Н.К., Соснина Ю.Г., Вавилов В.А., Богомолова А.А., Филимонова И.В., Добряк Т.А., Вакулова Т.М., Селиверстов И.А., Кабанова К.В., Ермолюк И.А., Титоренко Е.С., Крекова Н.П., Черных Н.С., Дракина С.А. Постковидный синдром у детей и подростков крупного промышленного города. Consilium Medicum. 2023;25(8): 518–523. DOI: 10.26442/26586630.2023.8.202324

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Вавилова Вера Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: vavilovavp@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8056-7274

Вавилов Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: vavilovalexandr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2969-0669

Анисимова Анна Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической помощи ГАУЗ «КГДКБ №2». E-mail: ane-cka@mail.ru

Лячина Наталья Викторовна – глав. врач ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: natali_vic_l@mail.ru

Перевощикова Нина Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: nkp42@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4844-2898

Соснина Юлия Геннадьевна – зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической помощи ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: sosnina.bona@yandex.ru

Вавилов Виталий Александрович – зав. поликлиникой №1 ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: Vavilov_va@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2022-9246

Богомолова Анжелика Александровна – зав. педиатрическим отд-нием ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: pesyak.anzhelika@mail.ru

Филимонова Ирина Васильевна – врач-педиатр ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: fiv21@rambler.ru

Добряк Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: DDA_90@mail.ru

Вакулова Тамара Михайловна – ассистент каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: tamarahvakulova@yandex.ru

✉Vera P. Vavilova – D. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: vavilovavp@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8056-7274

Alexander M. Vavilov – D. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: vavilovalexandr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2969-0669

Anna V. Anisimova – Cand. Sci. (Med.), Kemerovo City Children's Clinical Hospital №2. E-mail: ane-cka@mail.ru

Natalia V. Lyachina – Chief Doctor, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: natali_vic_l@mail.ru

Nina K. Perevoshchikova – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: nkp42@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4844-2898

Yulia G. Sosnina – Deputy Chief Doctor, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: sosnina.bona@yandex.ru

Vitaliy A. Vavilov – Department Head, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: Vavilov_va@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2022-9246

Anzhelika A. Bogomolova – Department Head, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: pesyak.anzhelika@mail.ru

Irina V. Filimonova – Pediatrician, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: fiv21@rambler.ru

Tatyana A. Dobryak – Cand. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: DDA_90@mail.ru

Tamara M. Vakulova – Assistant, Kemerovo State Medical University. E-mail: tamarahvakulova@yandex.ru

Post-COVID syndrome in children and adolescents of a large industrial city

Vera P. Vavilova^{✉1}, Alexander M. Vavilov¹, Anna V. Anisimova², Natalia V. Lyachina³, Nina K. Perevoshchikova¹, Yulia G. Sosnina³, Vitaliy A. Vavilov³, Anzhelika A. Bogomolova³, Irina V. Filimonova³, Tatyana A. Dobryak¹, Tamara M. Vakulova¹, Ilya A. Seliverstov¹, Kristina V. Kabanova³, Igor A. Ermolyuk³, Yevgeniya S. Titorenko⁴, Natalia P. Krekova⁴, Natalia S. Chernikh¹, Svetlana A. Drakina¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo City Children's Clinical Hospital №2, Kemerovo, Russia;

³Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia;

⁴Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital for Emergency Medical Care, Kemerovo, Russia

Abstract

Background. About 30 to 80% of children who have had a new coronavirus infection, suffer from post-COVID syndrome, the manifestations of which are diverse and persist for 12 weeks or more. Post-COVID syndrome remains an urgent problem in pediatrics, the clinical variants of which are diverse. There is no statistically significant relationship between the severity of coronavirus infection and the development of post-COVID syndrome. According to current data, the risk group for post-COVID syndrome includes children under 1 year of age, children with comorbid pathology.

Aim. To evaluate the frequency of development, clinical variants and course of post-COVID syndrome in children and teenager of a large industrial city in order to optimize recommendations for their rehabilitation after a new coronavirus infection.

Materials and methods. The were analyzed developmental histories of 6252 children and adolescents in Kemerovo (form 112/y) who had a new coronavirus infection.

Results. Data on post-COVID syndrome were recorded in the developmental histories of 3066 (49.04%) children and adolescents, analyzed by medical documents. At the age of 13–15 years, the incidence of post-COVID syndrome is 55%, which is statistically significantly higher than in other age groups ($p=0.005-0.0001$). The following clinical variants of post-COVID syndrome were identified: asthenic, respiratory, cardiac, recurrent ears, nose, and throat, functional gastrointestinal disorders and mixed, the frequency of which varies depending on age and gender. Children with comorbid pathology (iron deficiency anemia and grade I–II pharyngeal tonsil hypertrophy) are statistically significantly more likely to suffer from post-COVID syndrome ($p=0.000000001$; 0.00000009 ; 0.00000009) than children without a history of comorbid pathology.

Conclusion. Post-COVID syndrome occurs in half of children and adolescents who have had a new coronavirus infection. The frequency of post-COVID syndrome variants in children and adolescents differs. The presence comorbid pathology (iron deficiency anemia, pharyngeal tonsil hyperplasia of the 2 degree) increases the risk of developing post-COVID syndrome. It is necessary to examine patients in a timely manner for the purpose of differential diagnosis and drawing up an individual rehabilitation plan. Special attention should be paid to children with comorbid pathology.

Keywords: children, COVID-19, post-COVID syndrome, comorbid pathology

For citation: Vavilova VP, Vavilov AM, Anisimova AV, Lyachina NV, Perevoshchikova NK, Sosnina YuG, Vavilov VA, Bogomolova AA, Filimonova IV, Dobryak TA, Vakulova TM, Seliverstov IA, Kabanova KV, Ermolyuk IA, Titorenko YeS, Krekova NP, Chernikh NS, Drakina SA. Post-COVID syndrome in children and adolescents of a large industrial city. *Consilium Medicum*. 2023;25(8): 518–523. DOI: 10.26442/26586630.2023.8.202324

Введение

После COVID-19 нарушения здоровья имеют 73% детей, из них только с 1/2 активно обращаются в детскую поликлинику. Во все возрастные периоды у детей после перенесенного COVID-19 нарушения здоровья выражаются в виде расстройств в вегетативной, эмоционально-поведенческой и когнитивной сферах, которые, как правило, возникают на фоне последствий перинатальной патологии центральной нервной системы, а у детей дошкольного и младшего школьного возраста проявляются также снижением резистентности организма, сопровождающимся тонзиллитами [1].

У детей после инфекции SARS-CoV-2 отмечают следующие клинические проявления постковидного синдрома (ПКС): частые острые респираторные вирусные инфекции и тонзиллиты в последующие 6 мес, утомляемость и слабость, нарушения сна, длительную потерю вкуса и запаха. В последующие месяцы изменяются общеклинические, биохимические анализы и иммунограммы. Происходят изменения в инструментальных исследованиях: аритмии, блокады на эхокардиографии, остаточные явления пневмонии на компьютерной томографии легких, увеличение печени и брыжеечная лимфаденопатия на ультразвуковом исследовании брюшной полости.

Селиверстов Илья Александрович – ассистент каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3969-894X

Кабанова Кристина Витальевна – врач-педиатр ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: kristinakur94@mail.ru

Ермолюк Игорь Александрович – зав. детской поликлиникой ГАУЗ «КОДКБ им. Ю.А. Атаманова». E-mail: igor.ermoluk@mail.ru

Титоренко Евгения Сергеевна – зав. детской поликлиникой ГАУЗ «КБСМП им. М.А. Подгорбунского». E-mail: etitorenko1986@mail.ru

Крекова Наталья Петровна – врач-педиатр ГАУЗ «КБСМП им. М.А. Подгорбунского». E-mail: dpgkb2@mail.ru

Черных Наталья Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: nastep@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5164-7494

Дракина Светлана Альбертовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: sdrakina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7680-6578

Ilya A. Seliverstov – Assistant, Kemerovo State Medical University. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3969-894X

Kristina V. Kabanova – Pediatrician, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: kristinakur94@mail.ru

Igor A. Ermolyuk – Department Head, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: igor.ermoluk@mail.ru

Yevgeniya S. Titorenko – Department Head, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital for Emergency Medical Care. E-mail: etitorenko1986@mail.ru

Natalia P. Krekova – Pediatrician, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital for Emergency Medical Care. E-mail: dpgkb2@mail.ru

Natalia S. Chernikh – Cand. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: nastep@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5164-7494

Svetlana A. Drakina – Cand. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: sdrakina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7680-6578

Таблица 1. Распределение проанализированных медицинских карт амбулаторного больного по полу и возрасту

Распределение	Возраст, лет						Всего, абс.
	1–3, абс. (%)	4–6, абс. (%)	7–9, абс. (%)	10–12, абс. (%)	13–15, абс. (%)	16–17, абс. (%)	
Мальчики	496 (15,8)	521 (16,6)	514 (16,4)	517 (16,5)	511 (16,3)	579 (18,5)	3138
Девочки	484 (15,5)	518 (16,6)	511 (16,4)	515 (16,5)	512 (16,4)	574 (18,4)	3114
Общее число	980 (15,7)	1039 (16,6)	1025 (16,4)	1032 (16,5)	1023 (16,4)	1153 (18,4)	6252

Следует организовать диспансерное наблюдение для оценки и динамического контроля состояния здоровья детей, перенесших COVID-19, и при необходимости проводить лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия [2–4]. В отдаленные сроки после инфекции наиболее стойкие изменения отмечают в легких – они приводят к снижению переносимости физической нагрузки и качества жизни.

Цель исследования – оценка частоты развития, клинических вариантов и течения ПКС у детей и подростков крупного промышленного города для оптимизации рекомендаций по их реабилитации после новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 6252 детей и подростков, живущих в Кемерово (форма 112/у), перенесших новую коронавирусную инфекцию в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2022 г. Распределение по полу и возрасту представлено в табл. 1. Статистический анализ проводили методами описательной и аналитической статистики. Распределение количественных значений оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Все данные

представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (если не указано иное). Различия в группах по количественным значениям оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или двустороннего дисперсионного анализа (analysis of variance – ANOVA) с пост-тестом Бонфферони, а различия в категориальных данных – с помощью F-критерия или критерия χ^2 (при $p < 0,05$ во всех случаях). В соответствии с принятой в настоящее время классификацией к ПКС мы относили симптомы, возникшие во время и после COVID-19, продолжительностью более 12 нед и не являющиеся результатом другого заболевания.

Результаты

Данные о диагностике ПКС зафиксированы в 3066 (49,04%) историях болезни. Частота ПКС выше у детей 13–15 лет и составляет 55% ($p = 0,005–0,0001$). При сравнении с другими группами различия статистически значимы (табл. 2).

По данным проанализированной медицинской документации выделены следующие клинические варианты ПКС.

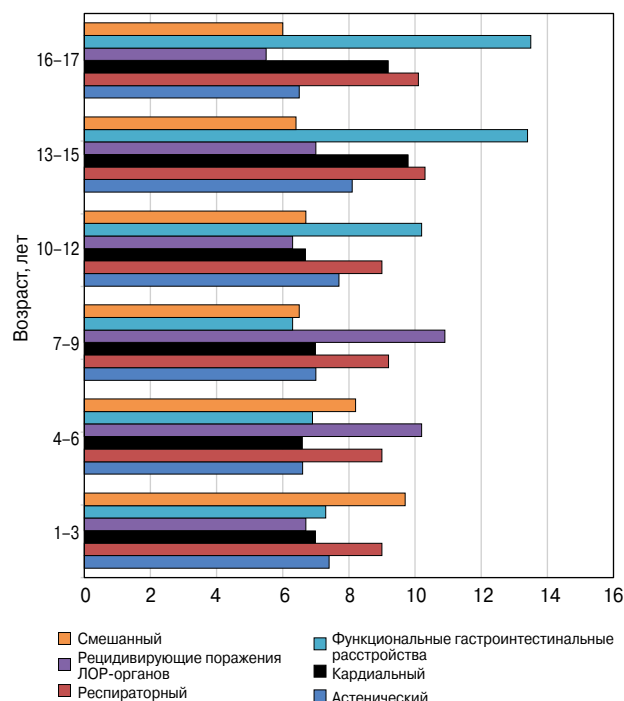
- Астенический. Описан в 451 (7,2%) медицинской карте (рис. 1, 2). Дети и подростки предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита. Родители пациентов отмечают снижение их физической и когнитивной активности и ухудшение аппетита. При объективном исследовании отмечены симптомы вегетативной дисфункции (яркий красный или белый дермографизм, повышенная потливость). Перечисленные симптомы встречались у всех детей с названным вариантом ПКС. У 386 (85,4%) – нарушение ночного сна, у 271 (60,1%) – снижение силы и тонуса мышц.
- Респираторный. Описан в 586 (7,2%) медицинских картах (см. рис. 1, 2). Этот вариант проявляется клинической картиной рецидивирующего бронхита. Через 2–4 нед возникали эпизоды кашля продолжительностью 2–3 нед. Во всех случаях этого варианта ПКС отмечена общая слабость, у 494 (83,9%). При объек-

Таблица 2. Частота ПКС у детей в Кемерово

Группы		ПКС, абс. (%)	Статистическая значимость различий при сравнении детей разного пола и возраста					
			1–3 года	4–6 лет	7–9 лет	10–12 лет	13–15 лет	16–17 лет
1–3 года	Мальчики	233 (47,0)	–	0,9643	0,8265	0,8602	0,0184*	0,4288
	Девочки	230 (47,5)	–	0,8624	0,7184	0,7706	0,0121*	0,1385
	Общее число	463 (47,2)	–	0,8932	0,9203	0,7412	0,0005*	0,1078
4–6 лет	Мальчики	245 (47,0)	0,9643	–	0,8357	0,8454	0,0177*	0,4321
	Девочки	249 (48,1)	0,8624	–	0,5870	0,6367	0,0174*	0,1844
	Общее число	494 (47,5)	0,8932	–	0,8129	0,6375	0,0007*	0,1356
7–9 лет	Мальчики	245 (47,7)	0,8265	0,8357	–	0,6891	0,0309*	0,5680
	Девочки	237 (46,4)	0,7184	0,5870	–	0,9436	0,0036*	0,0603
	Общее число	482 (47,0)	0,9203	0,8129	–	0,8162	0,0003*	0,0836
10–12 лет	Мальчики	240 (46,4)	0,8602	0,8454	0,6891	–	0,0104*	0,3251
	Девочки	240 (46,6)	0,7706	0,6367	0,9436	–	0,0044*	0,0705
	Общее число	480 (46,5)	0,7412	0,6375	0,8162	–	0,0001*	0,0485*
13–15 лет	Мальчики	278 (54,4)	0,0184*	0,0177*	0,0309*	0,0104*	–	0,0987
	Девочки	284 (55,5)	0,0121*	0,0174*	0,0036*	0,0044*	–	0,2650
	Общее число	562 (54,9)	0,0005*	0,0007*	0,0003*	0,0001*	–	0,0502
16–17 лет	Мальчики	286 (49,4)	0,4288	0,4321	0,5680	0,3251	0,0987	–
	Девочки	299 (52,1)	0,1385	0,1844	0,0603	0,0705	0,2650	–
	Общее число	585 (50,7)	0,1078	0,1356	0,0836	0,0485*	0,0502	–
Всего	Мальчики	1527 (48,7)	0,4852	0,4888	0,6757	0,3449	0,0160*	0,7459
	Девочки	1539 (49,4)	0,4362	0,5686	0,2022	0,2357	0,0112*	0,2399
	Общее число	3066 (49,0)	0,2958	0,1356	0,2314	0,1321	0,0004*	0,2897

*Разница статистически достоверна.

Рис. 1. Частота клинических вариантов ПКС.



тивном обследовании у 491 (83,4%) – субфебрильная температура, у 537 (90,7%) – диффузные сухие свистящие хрипы. При диагностической флюорографии или рентгенографии органов грудной клетки – диффузное усиление легочного рисунка. Лечение антибиотиками в возрастных дозировках проводили 223 (38,1%) пациентам.

- Кардиальный. Больные предъявляют жалобы на ощущение аритмических сердечных сокращений – 417 (86%). В 78 (16,1%) медицинских картах описана боль колющего характера в перикардиальной области. Тахикардия отмечена у 425 (87,6%) детей и подростков. Во время электрокардиографии у всех фиксировали синусовый ритм, у 304 (62,7%) – суправентрикулярную экстрасистолию. Желудочковая экстрасистолия зарегистрирована в 85 (17,5%) случаях. Эхокардиография проведена 389 (80,2%) пациентам. Изменение размеров камер сердца, снижение сократительной способности миокарда или диастолическая дисфункция не выявлены.
- Рецидивирующие поражения ЛОР-органов описаны в медицинских картах 484 (7,7%) детей и подростков. Отмечено от 3 до 5 рецидивов воспалительных заболеваний после новой коронавирусной инфекции: 197 (40,7%) случаев – ларинготрахеиты, 129 (26,6%) – риносинуситы, 127 (26,2%) – ринофарингиты, 31 (6,4%) – средний отит. При лечении рецидивов заболеваний ЛОР-органов у 208 (42,9%) пациентов использовали антибиотики.
- Функциональные гастроинтестинальные расстройства описаны в 607 (9,7%) медицинских картах. У большинства больных – 417 (68,7%) – имела место клиническая картина функциональной диспепсии, у 104 (17,1%) описана функциональная диспепсия по типу эпигастриальной боли, у 57 (9,4%) – функциональный запор, у 29 (4,8%) – клиническая картина функциональных диарей.
- Смешанный. Описан в медицинских картах 450 (7,2%) детей и подростков (табл. 3): 314 (69,8%) случаев – сочетание астенических и кардиальных жалоб, 89 (19,8%) – сочетание респираторного варианта ПКС и рециди-

Таблица 3. Частота ПКС у пациентов с ЖДА и ГГМ 1–2-й степени

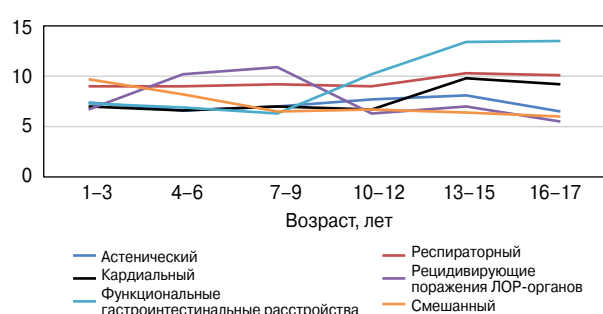
Показатель	Без ЖДА и ГГМ – 1-я группа (n=4103)	ЖДА – 2-я группа (n=735)	ГГМ 1–2-й степени – 3-я группа (n=835)	ЖДА и ГГМ 1–2-й степени – 4-я группа (n=579)	Общее число пациентов (n=6252)
Число детей с ПКС, абс. (%)	1835 (44,7)	412 (56,1)	458 (54,9)	351 (60,6)	3066
p при сравнении детей с 1-й группой	–	0,00000009	0,00000009	0,000000001	–
p при сравнении детей со 2-й группой	–	–	0,6322	0,0957	–
p при сравнении детей с 3-й группой	–	–	–	0,0310	–

вирующих заболеваний ЛОР-органов. Возрастных и гендерных различий клинической картины ПКС не отмечено.

Клинические варианты ПКС в возрастных группах различались. У детей 1–3 лет чаще встречались смешанный и респираторный (9,7 и 9,0% соответственно), причем гендерная разница не существенна. В группе детей 4–6 лет ведущую роль играют рецидивирующие поражения ЛОР-органов (10,2%) и в меньшей степени респираторный вариант (9,0%), гендерная разница также не существенна. В 7–9 лет также ведущие варианты ПКС – рецидивирующие поражения ЛОР-органов (10,9%) и респираторный (9,2%), мальчики и девочки болели одинаково. У детей 10–12 лет чаще встречаются функциональные гастроинтестинальные расстройства (10,2%) и респираторный вариант ПКС (9,0%), в данной возрастной группе в рамках этих вариантов гендерной разницы не наблюдается. В 13–15 лет доминирующим вариантом ПКС как у мальчиков, так и у девочек являются функциональные гастроинтестинальные расстройства, которые составляют 13,4%. У юношей и девушек 16–17 лет чаще всего возникают функциональные гастроинтестинальные расстройства (13,5%), без гендерной разницы, тогда как кардиальный вариант в данной возрастной группе чаще встречается у девушек – почти 10,3% против 8,1% (рис. 1).

При оценке клинических вариантов ПКС в возрастном аспекте определяется учащение астенического варианта в 1–3 года и 10–15 лет, затем его частота снижается до минимальных значений к 16–17 годам. Респираторный вариант возникает примерно одинаково во все возрастные периоды. Частота кардиального варианта до 12 лет одинакова, а начиная с 13 лет, его частота возрастает, особенно у девочек. Частота рецидивирующих поражений ЛОР-органов возрастает до максимума к 9 годам, далее постепенно снижается к 17 годам более чем в 2 раза. Частота функциональных гастроинтестинальных расстройств незначительно снижается от 1 года до 9 лет, а в последующие возрастные периоды возрастает до 2 раз. Смешанный вариант ПКС имеет максимальную частоту в 1–3 года, далее постепенно снижается к 17 (рис. 2)

У детей, не страдающих железодефицитной анемией (ЖДА) и гипертрофией глоточной миндалины (ГГМ) 1–2-й степени, статистически значимо реже возникает ПКС

Рис. 2. Динамика клинических вариантов ПКС в возрастном аспекте.

($p=0,000000001$; $0,00000009$; $0,00000009$) по сравнению с детьми, в анамнезе которых есть данные патологии. При сравнении групп детей, страдающих только ЖДА и только ГГМ 1–2-й степени, равно как и групп детей, страдающих только ЖДА и ЖДА с ГГМ 1–2-й степени, статистически значимых различий не наблюдалось ($p=0,6322$; $0,0957$). Частота развития ПКС у детей с ГГМ 1–2-й степени статистически значимо меньше, чем у детей с ЖДА и ГГМ 1–2-й степени ($p=0,0310$); см. табл. 3. Дети с ГГМ 2-й степени, которые получали консервативное лечение в течение 6 мес до заболевания новой коронавирусной инфекцией, в 2 раза реже страдали ПКС (табл. 4).

Обсуждение

Таким образом, ПКС, клинические варианты которого разнообразны, остается актуальной проблемой педиатрии, поскольку имеет место у 1/2 детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Частота его клинических вариантов варьирует в зависимости от пола и возраста. Наличие коморбидной патологии (ЖДА, ГГМ 2-й степени) увеличивает риск развития ПКС. Необходимо своевременно обследовать пациентов с целью дифференциальной диагностики и составления индивидуального плана реабилитации. Дети, перенесшие COVID-19, нуждаются в диспансерном наблюдении для оценки и динамического контроля состояния здоровья и при необходимости – в лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятиях.

По данным Ждановой И.А. и соавт. (2022) около 30% пациентов после COVID-19 сталкиваются с ПКС, проявления которого сохраняются 4–12 нед и более [1]. Отсутствует статистически значимая взаимосвязь тяжести течения коронавирусной инфекции и ПКС. Согласно современным данным, в группу риска входят дети до 1 года, дети с дефицитом массы тела более 30%, ЖДА, бронхиальной астмой, хронической бронхолегочной патологией, пороками сердца, патологией эндокринной и выделительной систем, гемоглобинопатией, метаболическим синдромом, онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями разного генеза, а также с коинфекцией (респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, аденовирус). Чаще всего ПКС у детей проявляется астенической и неврологической симптоматикой (усталостью, нарушениями сна, изменением настроения, тревожностью, утомляемостью и т.д.) [5].

Наблюдались отдельные клинические признаки, характерные для ПКС: субфебрилитет (не более $37,3-37,5^{\circ}\text{C}$), чаще во второй половине дня, сопровождающийся недомоганием, головными болями, слабостью, астеническими проявлениями (снижением работоспособности, утомляемостью, нарушением памяти), чаще у школьников; редкий сухой кашель, усиливающийся в вечернее и ночное время. Через 1–3 мес после условного выздоровления лабораторные показатели говорят о продолжительном циркулирова-

Таблица 4. ПКС у детей с ГГМ 2-й степени в зависимости от характера лечения

Показатель	Лечение ГГМ не проводили (n=214), абс. (%)	Консервативное лечение в течение 6 мес до заболевания COVID-19 (n=117), абс. (%)	p
Частота ПКС при ГГМ 2-й степени	179 (83,6)	52 (44,4)	0,000000001

нии иммуноглобулинов острой фазы. Легкое течение заболевания не исключает развития ПКС в отдаленные сроки (3–6 мес). Дети, перенесшие COVID-19 в любом проявлении болезни, нуждаются в динамическом диспансерном наблюдении от 3 до 6 мес [6].

Заключение

Таким образом, влияние SARS-CoV-2 на формирование ПКС является серьезной проблемой как у взрослых, так и у детей. Симптоматика ПКС полиморфна. Своевременное обследование с дифференциальной диагностикой позволит не только поставить диагноз, но и рекомендовать терапию с персонифицированным подходом к коррекции ПКС. В настоящее время принят симптоматический подход к лечению long COVID, включающего ПКС. Важным моментом является изменение образа жизни – адекватный отдых, соблюдение гигиены сна. Реабилитационные мероприятия могут включать лечебную физкультуру и методы психологической реабилитации [7].

В настоящее время существует достаточный арсенал лекарственных средств, способствующих восстановлению нарушенных в результате болезни функций и профилактику ПКС: иммуномодуляторы, препараты, улучшающие микроциркуляцию, антиагреганты, препараты с антифибротическим и противовоспалительным действием. Их эффективность подтверждена многочисленными исследованиями. Активное диспансерное наблюдение, направленное на раннюю диагностику и лечение выявленных нарушений функции органов с учетом их патогенетических механизмов, является надежной основой для улучшения клинического состояния пациентов после COVID-19, для лечения и профилактики ПКС [8].

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing of interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. Салова М.Н., Жданова Л.А., Шеманева Е.В., Клепикова Т.А. Характеристика нарушений здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2022;27(1):16-24 [Salova MN, Zhdanova LA, Shemanayeva EV, Klepikova TA. Impaired health status in children suffered from new coronavirus infection. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2022;27(1):16-24 (in Russian)]. DOI:10.52246/1606-8157_2022_27_1_16
2. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;9-2(111):35-9 [Ivanova ON. Post-COVID syndrome in children. *International Research Journal*. 2021;9-2(111):35-9 (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2021.9.111.040
3. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И., и др. Постковидный синдром у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(5):188-93 [Khaliullina SV, Anokhin VA, Sadykova DI, et al. Post-covid syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(5):188-93 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193
4. Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Желев В.А., и др. Кардиальные проявления постковидного синдрома у детей и подростков. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;5:81-5 [Ponomareva DA, Nagaeva TA, Zhelev VA, et al. Cardiac manifestations of post-COVID syndrome in children and adolescents. *Siberian Medical Review*. 2022;5:81-5 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2022-5-81-85
5. Жданова И.А., Смычкова Е.В., Осадчая Е.И., и др. Особенности течения постковидного синдрома у детей. Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. [Zhdanova IA, Smychkova EV, Osadchaya EI, et al. Osobennosti techeniya postkovidnogo sindroma u detej. Tezisy XVI Obshherossiyskogo seminar "Reproduktivnyj potencial Rossii: versii i kontraversii" i IX Obshherossiyskoj konferencii "FLORES VITAE. Kontraversii neonatal'noj mediciny i pediatrii". Moscow: Redakcija zhurnala StatusPraesens, 2022. (in Russian)].
6. Сиротченко Т.А., Миргородская А.В., Зайцева С.Е., Доброхотова А.В. Постковидный синдром у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):284 [Sirotenko TA, Mirgorodskaya AV, Zaitseva SE, Dobrokhotova AV. Post-COVID syndrome in children. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):284 (in Russian)].
7. Балькова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., и др. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):366-72 [Balykova LA, Shirmankina MV, Vladimirov DO, et al. Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):366-72 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372
8. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):367-75 [Bilichenko TN. Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (overview). *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):367-75 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе предиабета у подростков с ожирением

Н.Б. Минькова✉, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Д.С. Ромайкина, Л.Н. Самсонова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Распространенность детского ожирения за последние 3 десятилетия во всем мире значительно выросла, в связи с этим увеличилась частота заболеваний, ассоциированных с ожирением, в том числе нарушений углеводного обмена (НУО). Установлено участие инсулинорезистентности и дефицита инсулина в развитии предиабета при ожирении. Однако значение каждого патологического механизма в развитии предиабета в детском и подростковом возрасте не установлено. В связи с этим в детской практике нет и достоверных данных о методах профилактики и лечения предиабета при ожирении.

Цель. Изучить частоту предиабета и роль инсулинорезистентности в его развитии у подростков с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 95 подростков с ожирением (средний возраст $14,4 \pm 1,63$ года, мальчиков 55). Критерии включения: коэффициент стандартного отклонения (SDS) индекса массы тела (ИМТ) $\geq 2,0$, половая формула Таннер $\geq II$, возраст $< 18,0$ года; критерии невключения – сахарный диабет. Сравнивались 2 группы пациентов с различным состоянием углеводного обмена: 1-я ($n=40$) – с предиабетом, 2-я ($n=55$) – без НУО. Группы сопоставимы по возрасту ($14,0 \pm 1,53$ года vs $14,6 \pm 1,67$ года; $p=0,082$); полу (мальчики $n=23$; vs $n=32$; $p=0,947$); SDS ИМТ ($3,09 \pm 0,54$ vs $3,11 \pm 0,54$; $p=0,975$). Оценивались ИМТ, инсулин, С-пептид, глюкоза венозной крови натощак, гликированный гемоглобин, холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, индексы HOMA-IR и TyG, результаты перорального глюкозотолерантного теста в 0 точке и через 2 ч после нагрузки глюкозой; проводилось ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы. Статистическая обработка данных осуществлена в программе SPSS Statistics 26.

Результаты. Предиабет выявлен у 40 из 95 (42%) подростков с ожирением. При сравнении групп с предиабетом и без НУО установлены значимые различия содержания глюкозы венозной плазмы натощак ($5,63 \pm 0,49$ [5,48–5,79] vs $5,03 \pm 0,42$ [4,92–5,15]; $p<0,001$); глюкозы венозной плазмы через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста ($7,04 \pm 0,93$; 95% доверительный интервал – ДИ 6,74–7,34 vs $6,23 \pm 0,82$; 6,01–6,46 ммоль/л; $p<0,001$); HbA_{1c} ($5,5 \pm 0,31$; 95% ДИ 5,39–5,59 vs $5,2 \pm 0,25$; 5,15–5,29%; $p<0,001$); общего холестерина ($4,47 \pm 0,73$; 95% ДИ 4,23–4,72 vs $3,96 \pm 0,92$; 3,73–4,24 ммоль/л; $p=0,004$), липопротеинов низкой плотности ($2,89 \pm 0,96$; 95% ДИ 2,55–3,20 vs $2,46 \pm 0,89$; 2,21–2,71 ммоль/л; $p=0,036$). Не выявлено значимых различий в содержании инсулина натощак, С-пептида, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, индекса HOMA-IR и TyG. Не выявлено значимых различий в частоте неалкогольной жировой болезни печени между сравниваемыми группами (47,5% vs 52,7%; $p=0,532$).

Обсуждение. Исследование показало, что частота предиабета у подростков с ожирением составляет 42%. Не установлено достоверных различий показателей, характеризующих инсулинорезистентность, между группой с предиабетом и группой без НУО, что позволяет предполагать наличие других патогенетических механизмов, участвующих в формировании предиабета у подростков с ожирением.

Заключение. У подростков с ожирением с предиабетом и без НУО выявлен сопоставимый уровень чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Существуют дополнительные факторы, приводящие к формированию предиабета при ожирении в детской популяции, требующие дальнейшего изучения. Необходимо всем подросткам с SDS ИМТ $\geq 2,0$ проводить скрининг осложнений ожирения, таких как НУО, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия. Определение инсулинорезистентности у подростков с ожирением не рекомендуется в рутинной клинической практике, однако уровень инсулина может определяться по показаниям при наличии ранее диагностированных НУО для дифференциальной диагностики заболевания.

Ключевые слова: предиабет, инсулинорезистентность, HOMA, ожирение, предикторы нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, липотоксичность, дислипидемия, секреция инсулина

Для цитирования: Минькова Н.Б., Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Ромайкина Д.С., Самсонова Л.Н. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе предиабета у подростков с ожирением. Consilium Medicum. 2023;25(8):524–528.

DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202342

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Минькова Надежда Бадмаевна** – аспирант каф. детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: nadejda.minckova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2456-0753

Латышев Олег Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: olatyshev1975@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4690-8095

Окминян Гоар Феликсовна – канд. мед. наук, доц. каф. детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: okminyangoar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1578-5870

Киселева Елена Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tabane@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3704-3699

Ромайкина Дарья Сергеевна – клин. ординатор каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dasharmk@icloud.com; ORCID: 0000-0003-0281-3104

Самсонова Любовь Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: samsonovarmapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0208-4116

✉ **Nadezhda B. Min'kova** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nadejda.minckova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2456-0753

Oleg Iu. Latyshev – Cand. (Sci.) Med., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: olatyshev1975@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4690-8095

Goar F. Okminyanyan – Cand. (Sci.) Med., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: okminyangoar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1578-5870

Elena V. Kiseleva – Cand. (Sci.) Med., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tabane@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3704-3699

Dar'ia S. Romaikina – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dasharmk@icloud.com; ORCID: 0000-0003-0281-3104

Liubov N. Samsonova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: samsonovarmapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0208-4116

Insulin resistance and its role in the pathogenesis of pre-diabetes development in obese adolescents

Nadezhda B. Min'kova[✉], Oleg Iu. Latyshev, Goar F. Okminyan, Elena V. Kiseleva, Daria S. Romaikina, Liubov N. Samsonova
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. The prevalence of childhood obesity has increased significantly over the past three decades worldwide, and in this regard, the frequency of diseases associated with obesity, including disorders of carbohydrate metabolism, has increased. The involvement of insulin resistance and insulin deficiency in the development of prediabetes in obesity has been established. However, the significance of each pathological mechanism in the development of prediabetes in childhood and adolescence has not been established. In this regard, in children's practice, there is no reliable data on methods of prevention and treatment of prediabetes in obesity.

Aim. To study the role of insulin resistance in the development of prediabetes in obese adolescents.

Materials and methods. The study involved 95 adolescents with obesity. Inclusion criteria: SDS BMI ≥ 2.0 , Tanner stage $\geq II$, age < 18.0 years, exclusion criteria: diabetes mellitus. The sample was divided into prediabetics ($n=40$, mean age 14.0 ± 1.53 years; SDS BMI 3.09 ± 0.54 , boys $n=23$) and non-prediabetics ($n=55$, mean age 14.6 ± 1.67 years; SDS BMI 3.11 ± 0.54 ; boys $n=32$). Both groups were matched on age, SDS BMI, sex ($p=0.082$, $p=0.975$, $p=0.947$, respectively). The research consisted of estimates of BMI, insulin, C-peptide, fasting venous blood glucose, HbA_{1c}, cholesterol, low-density lipoprotein, high Density Lipoprotein, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartat aminotransferase, HOMA-IR and TyG indices, results of oral glucose tolerance test at 0 and 2 hours after glucose load, ultrasound of the hepatobiliary system. Prediabetes in adolescents was diagnosed using American Diabetes Association criteria. Data was analyzed by using SPSS Statistics for Windows, Version 26.0.

Results. Prediabetes was diagnosed in 42.1% (40/95) of cases. There were statistically significant differences between the indices of groups with prediabetes and normal glucose metabolism: fasting plasma glucose – FPG (mean 5.63 ± 0.49 ; 95% confidence interval – CI $5.48–5.79$ vs 5.03 ± 0.42 ; $4.92–5.15$ mmol/L; $p<0.001$); 2hPG (mean 7.04 ± 0.93 ; 95% CI $6.74–7.34$ vs 6.23 ± 0.82 ; $6.01–6.46$ mmol/L; $p<0.001$); HbA_{1c} (mean 5.5 ± 0.31 ; 95% CI $5.39–5.59$ vs 5.2 ± 0.25 ; $5.15–5.29$; $p<0.001$); cholesterol (4.47 ± 0.73 ; 95% CI $4.23–4.72$ vs 3.96 ± 0.92 ; $3.73–4.24$ mmol/L; $p=0.004$), low-density lipoprotein (2.89 ± 0.96 , 95% CI $2.55–3.20$ vs 2.46 ± 0.89 , $2.21–2.71$ mmol/L; $p=0.036$). There were no significant differences in fasting insulin, C-peptide, triglycerides, high density lipoprotein, aspartat aminotransferase, alanine aminotransferase, HOMA-IR index and TyG, were also no significant differences in the frequency of hepatic steatosis (47.5% vs 52.7% ; $p=0.532$).

Conclusion. Teenagers with obesity, with prediabetes, and without disorders of carbohydrate metabolism had a similar level of peripheral tissue sensitivity to the action of insulin. There are additional factors leading to the formation of prediabetes with obesity in the child population that have to be learned in future researches.

Keywords: pre-diabetes, insulin resistance, HOMA, obesity, predictors of carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus, lipotoxicity, dyslipidemia, insulin secretion

For citation: Min'kova NB, Latyshev Olu, Okminyan GF, Kiseleva EV, Romaikina DS, Samsonova LN. Insulin resistance and its role in the pathogenesis of pre-diabetes development in obese adolescents. Consilium Medicum. 2023;25(8):524–528. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202342

Введение

Ожирение является глобальной проблемой человечества. Распространенность детского ожирения за последние 3 десятилетия во всем мире значительно возросла [1, 2]. Согласно статистическим данным, в 2016 г. 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет имели избыточную массу тела или ожирение [3]. По прогнозу на 2030 г. в России число детей 10–19 лет с ожирением составит 1,4 млн [4]. В связи с этим ожидается увеличение распространенности заболеваний, ассоциированных с избыточной массой тела, в том числе и нарушений углеводного обмена (НУО). Традиционно к НУО, ассоциированным с ожирением, относят сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Однако СД 2 относится к редким заболеваниям у детей и подростков. Значительно большее распространение в данной группе получил предиабет. При этом частота предиабета и вероятность исхода в СД у детей и подростков достоверно не определены.

Ключевые патогенетические механизмы развития СД 2 включают инсулинорезистентность и недостаток инсулина, возникающий вследствие нарушения секреции инсулина β -клетками. Дополнительный патогенетический механизм представлен гиперглюкагонемией, возникающей в результате нарушения функции α -клеток и действия инкретина. Ряд исследований продемонстрировал отличия СД 2 у детей от взрослых пациентов, что, вероятно, связано с особенностями патогенетических механизмов в детском и подростковом возрасте. Во взрослой популяции инсулинорезистентность является важнейшим механизмом развития предиабета и СД 2 [5]. В детской практике нет достоверных данных об участии каждого из патологических механизмов в формировании предиабета, диагностике инсулинорезистентности и способах ее лечения, преимущественно на ранних стадиях [6].

Термин «предиабет» является многофакторным и включает различные варианты нарушения метаболизма глюкозы, такие как нарушенная гликемия натощак (НГН),

нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) или их комбинации [7]. Каждое из этих состояний повышает риск развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Инсулинорезистентность – состояние, характеризующееся нарушением физиологического действия инсулина на углеводный, липидный, белковый обмен и функцию эндотелия [10]. При инсулинорезистентности нормальное содержание инсулина в плазме не обеспечивает адекватную периферическую утилизацию глюкозы и супрессию глюконеогенеза. Резистентность к инсулину достоверно ассоциирована с ожирением, физиологическая инсулинорезистентность может встречаться при беременности и в период полового созревания [11–13].

Материалы и методы

В исследование включены 95 подростков с ожирением (средний возраст $14,4 \pm 1,63$ года, мальчиков $n=55$). Критерии включения: коэффициент стандартного отклонения (SDS) индекса массы тела (ИМТ) $\geq 2,0$, половая формула Таннер $\geq II$, возраст $< 18,0$ лет; критерии не включения – СД.

Согласно дизайну исследования, на I этапе определяли частоту предиабета у детей и подростков с ожирением.

На II этапе исследования в зависимости от состояния углеводного обмена пациенты разделены на 2 группы. Первая группа включала 40 подростков с предиабетом, 2-я группа – 55 подростков без НУО. Группы сопоставимы по возрасту (средний возраст $14,0 \pm 1,53$ года vs $14,6 \pm 1,67$ года; $p=0,082$); полу (мальчики $n=23$ vs $n=32$; $p=0,947$); SDS ИМТ ($3,09 \pm 0,54$ vs $3,11 \pm 0,54$; $p=0,975$).

Оценивались SDS ИМТ, содержание инсулина ($2,6–11,1$ мкМЕ/мл), С-пептида ($0,81–3,85$ нг/мл), глюкозы плазмы натощак – ГПН ($< 5,6$ ммоль/л), HbA_{1c} ($< 6,0\%$), холестерина ($< 5,2$ ммоль/л), липопротеинов низкой плотности – ЛПНП ($< 3,0$ ммоль/л), липопротеинов высокой плотности – ЛПВП ($> 0,9$ ммоль/л), триглицеридов ($< 1,7$ ммоль/л), аланинами-

Рис. 1. Частота предиабета у подростков с ожирением.

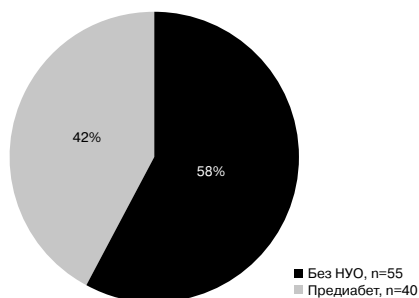
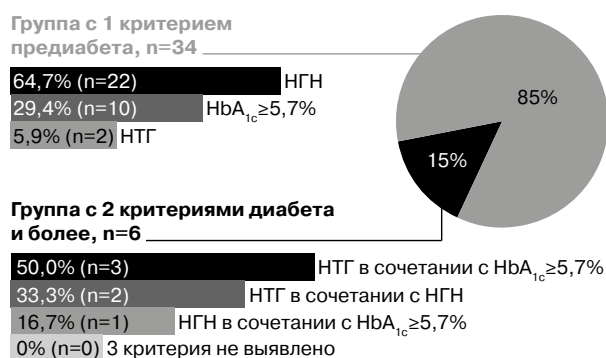


Рис. 2. Структура предиабета у подростков с ожирением.



нотрансферазы – АЛТ (5–30 Ед/л), аспаратаминотрансферазы – АСТ (0–39 Ед/л), результаты перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [14].

Предиабет верифицировали на основании критериев ADA (глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 ч после ПГТТ 7,8–11,0 ммоль/л, HbA_{1c} 5,7–6,4%) [15].

Расчет показателей, отражающих чувствительность тканей к инсулину, проводился по математическим формулам: HOMA-IR = инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5; Triglyceride-glucose index (TyG) = ln [триглицериды (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл)/2] [16].

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проводилось по стандартной методике на аппарате экспертного класса TOSHIBA, датчик 8LX7 6C1.

Масса тела измерялась на напольных калиброванных весах. Антропометрические расчеты проводились с помощью программы Auxology 1,0 b17.

Статистическая обработка данных велась при помощи программы SPSS Statistics 26. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных с нормальным распределением рассчитывали средние значения и стандартные отклонения (M±SD) с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ). Результаты, распределение которых не согласовалось с нормальным законом, представлены в виде медиан (Me) с приведением интерквартильных размахов (IQR). Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для выявления корреляционных связей между количественными показателями использовали коэффициент корреляции rху Пирсона или коэффициент ранговой корреляции rs Спирмена. Независимые количественные данные с нормальным и ненормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерий Манна–Уитни соответственно. В качестве уровня статистической значимости использовали величину p<0,05.

Цель – оценить частоту предиабета и роль инсулинорезистентности в его развитии у подростков с ожирением.

Таблица 1. Сравнение углеводного обмена групп с предиабетом и без НУО

Показатель	Группы по состоянию углеводного обмена				p
	Предиабет		Без НУО		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
ГПН, ммоль/л	5,63±0,49	5,48–5,79	5,03±0,42	4,92–5,15	<0,001
ГПН через 2 ч после ПГТТ, ммоль/л	7,04±0,93	6,74–7,34	6,23±0,82	6,01–6,46	<0,001
HbA _{1c} , %	5,5±0,31	5,39–5,59	5,2±0,25	5,15–5,29	<0,001

Таблица 2. Сравнение маркеров инсулинорезистентности групп с предиабетом и без НУО

Показатель	Группы по состоянию углеводного обмена				p
	Предиабет		Без НУО		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
TyG	8,63±0,46	8,49–8,78	8,56±0,33	8,47–8,65	0,387
	Me	IQR	Me	IQR	
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	13,26	9,54–17,67	15,19	10,57–22,23	0,263
С-пептид, нг/дл	1,87	1,46–2,27	1,91	1,41–2,49	0,582
НОМА-IR	3,48	2,20–4,56	3,16	2,16–5,12	0,892
	Абс.	%	Абс.	%	
НАЖБП	19	47,5	22	40,0	0,532

Результаты

По результатам исследования предиабет выявлен у 40 из 95 (42%) подростков с ожирением (рис. 1).

Один из 3 критериев предиабета выявлен в 34 (85%) из 40 случаев, 2 и более – в 6 (15%) случаях. В группе с 1 критерием предиабета на долю НГН приходилось 22 (64,7%) из 34 случаев, HbA_{1c}≥5,7% – 10 (29,4%), НТГ – 2 (5,9%). В группе с 2 критериями НТГ в сочетании с HbA_{1c}≥5,7% выявлено в 3 (50%) из 6 случаев, НТГ в сочетании с НГН – в 2 (33,3%), НГН в сочетании с HbA_{1c}≥5,7% – в 1 (16,7%). Сочетания всех 3 критериев предиабета в данной выборке пациентов не было (рис. 2).

При сравнении показателей углеводного обмена между группами с предиабетом и без НУО установлены статистически значимые различия содержания ГПН, ммоль/л (M±SD 5,63±0,49; 95% ДИ 5,48–5,79 vs 5,03±0,42; 4,92–5,15; p<0,001), глюкозы плазмы через 2 ч после ПГТТ, ммоль/л (7,04±0,93; 95% ДИ 6,74–7,34 vs 6,23±0,82; 6,01–6,46; p<0,001) и HbA_{1c} (5,5±0,31; 95% ДИ 5,39–5,59 vs 5,2±0,25; 5,15–5,29; p<0,001); табл. 1.

При сравнении между группами содержания инсулина, мкМЕ/мл (13,26; IQR [9,54–17,67] vs 15,19 [10,57–22,23]; p=0,263), С-пептида натощак, нг/мл (1,87; IQR [1,46–2,27] vs 1,91 [1,41–2,49]; p=0,582), индексов инсулинорезистентности НОМА-IR (3,48; IQR [2,20–4,56] vs 3,16 [2,16–5,12]; p=0,892) и TyG (8,63±0,46; 95% ДИ 8,49–8,78 vs 8,56±0,33; 8,47–8,65; p=0,387) достоверных различий не получено. Также не выявлено значимых различий в частоте неалкогольной жировой болезни печени – НАЖБП (47,5%, n=19 vs 40,0%, n=22; p=0,532); табл. 2.

Установлены значимые различия ряда показателей, характеризующих липидный обмен, между группами: общий холестерин, ммоль/л (4,47±0,73; 95% ДИ 4,23–4,72 vs 3,96±0,92; 3,73–4,24; p=0,004), ЛПНП, ммоль/л (2,89±0,96; 95% ДИ 2,55–3,20 vs 2,46±0,89; 2,21–2,71; p=0,036). Однако содержание триглицеридов, ммоль/л (1,25; IQR [0,97–1,51] vs 1,28 [1,04–1,59]; p=0,856) и ЛПВП, ммоль/л (1,07±0,22; 95% ДИ 1,00–1,15 vs 1,05±0,22; 0,98–1,11; p=0,526) статистически не различалось (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение показателей липидного обмена групп с предиабетом и без НУО

Показатель	Группы по состоянию углеводного обмена				p
	Предиабет		Без НУО		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Общий холестерин, ммоль/л	4,47±0,73	4,23–4,72	3,96±0,92	3,73–4,24	0,004
ЛПНП, ммоль/л	2,89±0,96	2,55–3,20	2,46±0,89	2,21–2,71	0,036
ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,22	1,00–1,15	1,05±0,22	0,98–1,11	0,526
	Me	IQR	Me	IQR	
Триглицериды, ммоль/л	1,25	0,97–1,51	1,28	1,04–1,59	0,856

Сравнительный анализ не выявил значимых различий содержания печеночных трансаминаз между группами: АСТ, Ед/л (22,0; IQR [18,0–28,5] vs 21,1 [18,0–27,0]; $p=0,572$) и АЛТ, Ед/л (20,6; IQR [14,0–31,4] vs 17,8 [14,0–33,7]; $p=0,864$).

Проведено сравнение частоты наблюдений, в которых индекс HOMA-IR превышал 3,16 между группами. По данным анализа достоверных различий между группами не выявлено: [21 из 40 (52,5%) vs 28 из 55 (50,9%); $p=1,000$] (рис. 3).

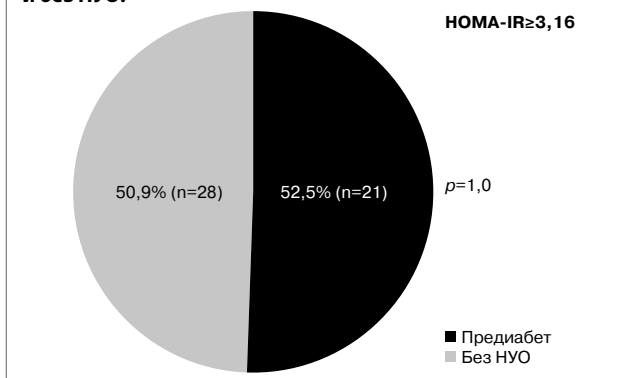
Обсуждение

Патогенетические механизмы развития предиабета и СД 2, особенно у подростков, не установлены. Обсуждается участие инсулинорезистентности и дефицита инсулина в качестве основных патогенетических механизмов НУО. Однако значение каждого из факторов не определено, особенно в детской популяции. Более того, период полового развития является периодом физиологической инсулинорезистентности.

Одной из задач исследования являлась оценка распространенности предиабета у подростков с ожирением. По данным исследования, частота предиабета составила 42%. Для сравнения, по данным эпидемиологического исследования NATION предиабет в России выявляется у каждого 5-го взрослого человека (19,3%) [17–19]. В Китае, по данным исследования L. Wang и соавт., предиабет выявлен в 35,7% случаев [20]. По оценкам CDC, в 2019 г. 96 млн взрослых (38,7%) в США в возрасте от 18 до 65 лет и 26,4 млн человек (48,8%) в возрасте 65 лет и старше имеют предиабет. У мужчин (41,9%) предиабет встречается чаще, чем у женщин (34,3%) [20]. При исследовании 2606 американских подростков с 12 до 18 лет предиабет выявлен практически у каждого 5-го (18%). При этом распространенность предиабета значительно выше у подростков с ожирением (25,7%), чем у лиц с нормальной массой тела (14,3%) [21].

В задачи исследования входила оценка роли инсулинорезистентности в развитии предиабета у подростков с ожирением. «Золотым стандартом» оценки инсулинорезистентности является эугликемический гиперинсулинемический клэмп, однако исследование дорогостоящее и технически сложное, что ограничивает его применение, особенно в детской популяции. Разработаны альтернативные лабораторные критерии оценки инсулинорезистентности, сопоставимые по эффективности с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом: HOMA-IR, базальное содержание инсулина, С-пептида, индекс TyG и ряд других [22, 23].

В настоящем исследовании для оценки инсулинорезистентности использованы: содержание инсулина и С-пептида натощак, индекс HOMA-IR, индекс TyG и НАЖБП.

Рис. 3. Сравнение индекса HOMA-IR групп с предиабетом и без НУО.

Кроме сравнения среднего показателя индекса HOMA-IR между группами в исследовании проведено сравнение частоты случаев индекса HOMA-IR выше 3,16. В настоящее время достоверная «точка отсечения» индекса HOMA-IR для диагностики инсулинорезистентности у подростков не определена и колеблется от 1,7 до 3,8. В исследовании для анализа в качестве cut-off выбран наиболее часто используемый показатель 3,16 [17, 18].

Дополнительно инсулинорезистентность оценивалась по содержанию ЛПВП и триглицеридов, принимая во внимание, что данные показатели липидного обмена признаны составляющими метаболического синдрома, в основе которого лежит инсулинорезистентность.

Исследование показало, что уровень инсулинорезистентности не различается между группами подростков с ожирением с предиабетом и без НУО. Инсулинорезистентность, вероятно, связана с избыточным количеством жировой ткани и периодом полового созревания. Результаты исследования позволяют предполагать, что формирование НУО является многофакторным процессом, существуют другие патогенетические механизмы, определяющие развитие предиабета у подростков с ожирением.

Выводы и практические рекомендации

Частота предиабета у подростков с ожирением составила 42%. Не установлено достоверных различий показателей, характеризующих инсулинорезистентность, между группой пациентов подросткового возраста с предиабетом и без НУО. Следовательно, существуют другие патогенетические механизмы, приводящие к развитию предиабета, требующие дальнейшего изучения.

Ранняя диагностика предиабета является ключевым фактором, позволяющим увеличить эффективность профилактики СД 2, что способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов, снижению социально-экономических затрат.

Учитывая установленную в исследовании высокую распространенность предиабета у пациентов с ожирением в подростковом возрасте, необходимо всем подросткам регулярно оценивать антропометрические показатели, рассчитывать ИМТ и своевременно диагностировать ожирение. Всем подросткам с ожирением следует проводить скрининг предиабета.

Принимая во внимание структуру предиабета, установленную в исследовании, наиболее эффективным для диагностики НУО следует считать определение ГПН, вторым по значимости диагностическим методом – определение HbA_{1c}, третьим – ПГТТ.

Так как по полученным данным группы подростков с ожирением с предиабетом и без НУО не различались по уровню инсулина и индексам инсулинорезистентности, оценка инсулинорезистентности у подростков с ожирением не рекомендуется в рутинной клинической практике.

Для скрининга сопутствующих состояний, связанных с ожирением, таких как дислипидемия и НАЖБП, необходимо исследование липидного профиля, включающего определение общего холестерина, триглицеридов, ЛП-ВП-холестерина, ЛПНП-холестерина, а также определение печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data.

Литература/References

- Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood Obesity – 2010: Progress and Challenges. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-48. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60171-7
- Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and Type 2 Diabetes in Children: Epidemiology and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):508. DOI:10.1007/s11892-014-0508-y
- Obesity and overweight. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 20.03.2023.
- World obesity Federation. Atlas of childhood obesity, 2019. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>. Accessed: 20.03.2023.
- TODAY Study Group; Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247-56. DOI:10.1056/NEJMoa1109333
- Weiss R, Santoro N, Giannini C, et al. Prediabetes in youth – mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):240-8. DOI:10.1016/S2352-4642(17)30044-5
- Echouffo-Tcheugui JB, Perreault Leigh, Ji L, et al. Diagnosis and Management of Prediabetes. *JAMA*. 2023;329(14):1206-1216. doi:10.1001/jama.2023.4063
- Huang D, Refaat M, Mohammadi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. DOI:10.1155/2017/7839101
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1-148 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2021;24(15):1-148 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189-98. DOI:10.1210/jc.2010-1047
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50. DOI:10.2337/diabetes.50.11.2444
- Staport N, Berł-Skowronek I. Insulin resistance in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015;20(3):107-15. DOI:10.18544/PEDM-20.03.0010
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):3342. DOI:10.3390/ijms19113342
- Федеральные клинические рекомендации «Ожирение у детей», 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/229_2 Ссылка активна на 13.08.2023 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii «Ozhirenie u detei», 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/229_2 Accessed: 13.08.2023.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S11-61. DOI: 10.2337/dc10-S011
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, González-Ortiz M, et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347-51. DOI:10.1210/jc.2010-0288
- Son DH, Lee HS, Lee YJ, et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(3):596-604. DOI:10.1016/j.numecd.2021.11.017
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3. DOI:10.1542/peds.2004-1921
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
- Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017;317(24):2515-23. DOI:10.1001/jama.2017.7596
- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. Accessed: 05.02.2022.
- Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, et al. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005–2016. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):e194498. DOI:10.1001/jamapediatrics.2019.4498
- Tagi VM, Samvelyan S, Chiarelli F. Fn update of the consensus statement on insulin resistance in children 2010. *Front Endocrinol*. 2022;13:1061524. DOI:10.3389/fendo.2022.1061524

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом

Е.С. Жолобова^{✉1,2}, В.Т. Юсупова^{1,2}, Е.Ю. Афонина¹, В.А. Серая¹, М.Н. Николаева¹, М.С. Дзис²,
О.Г. Суховьёва¹, С.Х. Курбанова², С.И. Валиева²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) в структуре ювенильного артрита встречается у 10–15% пациентов. Частота воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в целом при ЮИА выше, чем в общей детской популяции, однако связь развития ВЗК с сЮИА выявляется достаточно редко. Среди 65 больных сЮИА, наблюдаемых в 2 детских ревматологических центрах, ВЗК выявлены у 3 пациентов на 3, 8 и 10-м году от дебюта сЮИА. Клиническая картина ВЗК у больных сЮИА достаточно скудная, диагностика преимущественно основана на результатах колоноскопии и биопсии. В 2 случаях диагностирована болезнь Крона, у одного пациента – недифференцированный колит.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, недифференцированный колит

Для цитирования: Жолобова Е.С., Юсупова В.Т., Афонина Е.Ю., Серая В.А., Николаева М.Н., Дзис М.С., Суховьёва О.Г., Курбанова С.Х., Валиева С.И. Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом. Consilium Medicum. 2023;25(8):530–534. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202357

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case report

Elena S. Zholobova^{✉1,2}, Valeriya T. Yusupova^{1,2}, Elena Iu. Afonina¹, Valentina A. Seraya¹, Mari N. Nikolaeva¹,
Marina S. Dzis², Olga G. Sukhovjova¹, Seda Kh. Kurbanova², Saniia I. Valieva²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) accounts for 10–15% of juvenile arthritis cases. The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is generally higher in SJIA patients than in the general pediatric population; however, the association of IBD with SJIA is rare. Among 65 patients with SJIA managed in two pediatric rheumatology centers, IBD was detected in 3 patients 3, 8, and 10 years from the SJIA onset. The clinical presentation of IBD in patients with SJIA is rather scanty; the diagnosis is mainly based on the colonoscopy and biopsy results. In 2 patients, Crohn's disease was diagnosed, and undifferentiated colitis in 1 patient.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, undifferentiated colitis

For citation: Zholobova ES, Yusupova VT, Afonina Elu, Seraya VA, Nikolaeva MN, Dzis MS, Sukhovjova OG, Kurbanova SKh, Valieva SI. Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case report. Consilium Medicum. 2023;25(8):530–534. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202357

Информация об авторах / Information about the authors

Жолобова Елена Спартаковна – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), руководитель Центра детской ревматологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». E-mail: Zholobova_1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2835-2839

Юсупова Валерия Тимуровна – врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-ревматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». ORCID: 0009-0008-6696-2196

Афонина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9643-5567

Серая Валентина Анатольевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9186-0126

Elena S. Zholobova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Morozov Children's City Clinical Hospital. E-mail: Zholobova_1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2835-2839

Valeriya T. Yusupova – rheumatologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Morozov Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0008-6696-2196

Elena Iu. Afonina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9643-5567

Valentina A. Seraya – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9186-0126

Юношеский артрит с системным началом, или, согласно определению ILAR (Международной лиги ревматологических ассоциаций), системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА), в структуре ЮИА встречается у 10–15% пациентов [1–4]. Отличие сЮИА от других форм ювенильного артрита – в преобладании в этиопатогенезе нарушений врожденного иммунитета в отличие от суставных форм, где преобладают нарушения в системе приобретенного иммунитета. Системный ЮИА характеризуется наличием внесуставных проявлений: лихорадки в течение не менее 2 нед и артрита в сочетании с рядом экстраартикулярных проявлений, таких как преходящие пятнисто-папулезные высыпания, лимфаденопатия, гепато/спленоомегалия, серозиты (перикардит и плеврит), а также высокими значениями лабораторных маркеров системного воспаления [1–3].

Частота воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) при ЮИА выше, чем в общей детской популяции. Так, в ряде исследований показано, что пациенты с ЮИА имеют повышенный риск иммунных поражений желудочно-кишечного тракта, включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит. Частота ВЗК у пациентов с ЮИА в 20–40 раз выше, чем в общей детской популяции [5, 6]. Однако сообщения о развитии ВЗК у пациентов с сЮИА ограничены. Так, в работе В. Hügle и соавт. ВЗК диагностирован у 3 из 82 пациентов с сЮИА в 1 центре [6]. При этом у 2 из 3 больных выявлена БК. В работе J. Maller и соавт. представлены результаты опроса членов CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) – Организации детских ревматологов Северной Америки, где респонденты предоставили обезличенные данные о 16 пациентах с диагнозом ЮИА (установленным через онлайн-платформу), у которых ВЗК развилось после установления диагноза сЮИА [5]. Среди этих пациентов 8 девочек и 8 мальчиков. Средний возраст на момент постановки диагноза сЮИА составил $9,9 \pm 3,9$ года (диапазон 1,5–16,1 года), а средний возраст на момент постановки диагноза ВЗК – $12,9 \pm 3,2$ года (диапазон 7,5–18,8 года). Наиболее частыми клиническими проявлениями при диагностике сЮИА были артрит (100%), лихорадка (94%) и сыпь (69%). В группе с сЮИА и ВЗК персистирующее течение сЮИА наблюдалось у 12 (75%) пациентов, при этом у 4 из них имели место стойкие системные проявления, у 5 из 12 – стойкий артрит. Синдром активации макрофагов выявлялся у 25% больных сЮИА-ВЗК.

Клинические проявления, характерные для ЮИА, отмечались со следующей частотой: артрит – у всех 16 пациентов, лихорадка – 15 (94%), сыпь – 11 (69%), лимфаденопатия – 4 (25%), гепато/спленоомегалия – 3 (19%), серозиты – 2 (13%). Клинические признаки ВЗК: диарея (75%), боль в животе (69%) и потеря массы тела (63%). У 81% (13) пациентов с ВЗК на фоне сЮИА диагностирована БК (являющаяся наиболее

распространенной формой ВЗК среди всех подтипов ЮИА), у 19% (3) пациентов – недифференцированный колит. На момент постановки диагноза ВЗК средняя продолжительность сЮИА составляла 3 года (стандартное отклонение $\pm 2,3$ года, диапазон 1–9,5 года). В течение 3 мес до постановки диагноза ВЗК у 9 (56%) пациентов отмечался активный сЮИА, а у остальных 7 заболевание находилось в неактивном состоянии. В когорте больных сЮИА-ВЗК средний возраст на момент постановки диагноза сЮИА значительно выше, чем у больных сЮИА без ВЗК (9,9 и 6 лет соответственно, $p=0,0005$). Гендерное распределение среди этих двух групп существенно не различалось. По сравнению с пациентами с сЮИА без ВЗК выявили статистически значимые различия в доле пациентов, получавших канакинумаб [5]. В ряде исследований предположена связь развития ВЗК у пациентов с ЮИА, получающих определенные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – этанерцепт [7, 8], анакинру и канакинумаб [5, 6, 9].

Цель – описание 3 клинических случаев пациентов с подтвержденным диагнозом сЮИА, у которых в процессе наблюдения развилось ВЗК, диагностированное с помощью колоноскопии и результатов биопсии. Дети наблюдались в 2 детских ревматологических отделениях Университетской ДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» в 2012–2022 гг.

Среди 65 больных сЮИА, наблюдающихся в 2 ревматологических отделениях, у 3 выявлены ВЗК. В табл. 1 приведены демографические, клинические и лабораторные данные, характеризующие период манифестации сЮИА и ВЗК.

Ниже представлено краткое описание клинических случаев выявления ВЗК у пациентов с ранее диагностированным сЮИА.

Пациент 1

Диагноз сЮИА впервые выставлен в 2005 г. в возрасте 4 лет на основании клинико-лабораторных данных – лихорадка, артрит, кожные высыпания, лимфаденопатия, высокая воспалительная активность. Пациент получал пульс-терапию глюкокортикоидами (ГК), метотрексат 15 мг/нед с хорошим эффектом – достигнута ремиссия заболевания. В возрасте 11 лет (по прошествии 7 лет от дебюта заболевания) развилось обострение сЮИА, характеризовавшееся лихорадкой, сыпью, суставным синдромом на фоне болей в горле, выявлены лимфаденопатия, гепатомегалия, высокая лабораторная активность. Учитывая тяжелое течение сЮИА и угрозу развития вторичного гемофагоцитарного синдрома, мальчику проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, а также инициирована терапия ГИБП – тоцилизумабом из расчета 8 мг/кг внутривенно

Николаева Мария Николаевна – врач-ревматолог, зав. детским ревматологическим отд-нием №1 Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6696-1950

Дзис Марина Станиславовна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-педиатр, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»

Суховьева Ольга Геннадиевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-педиатр, ассистент каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5551-7611

Курбанова Седда Хасановна – зав. ревматологическим отд-нием, врач-ревматолог, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». ORCID: 0000-0003-0509-1055

Валиева Саня Ириковна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»

Mari N. Nikolaeva – rheumatologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6696-1950

Marina S. Dzis – Cand. Sci. (Med.), Morozov Children's City Clinical Hospital

Olga G. Sukhovjeva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-5551-7611

Seda Kh. Kurbanova – rheumatologist, pediatrician, Morozov Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-0509-1055

Saniia I. Valieva – D. Sci. (Med.), Prof., Morozov Children's City Clinical Hospital

1 раз в 2 нед. Терапию получал в течение 3 лет, в связи с достижением неактивного состояния заболевания интервал введения тоцилизумаба увеличен до 8 нед.

В конце июля 2019 г. поступил с обострением основного заболевания (лихорадка, линейная сыпь, лимфаденопатия, активный артрит коленных и голеностопных суставов, высокая лабораторная активность). Введен тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг, однако после инфузии ГИБП сохранились лихорадка, сыпь, воспалительная активность. Учитывая высокую активность заболевания и вторичную неэффективность тоцилизумаба, пациент переведен на терапию антителами к интерлейкину-1 – канакинумабом – из расчета 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. У ребенка периодически отмечались жалобы на боли и урчание в животе.

В 2019 г., на фоне обострения артрита, впервые появилась кровь в стуле. При проведении колоноскопии выявлен эрозивно-геморрагический колит. Гистологическое исследование: фрагменты из слизистой оболочки слепой кишки с выраженным диффузным воспалительным инфильтратом, признаками криптоструктурных изменений. Во всех остальных фрагментах отмечаются неравномерный отек, трансмукозальная лимфоплазматическая инфильтрация, лимфоидная гиперплазия, отсутствует деформация крипт. Диагноз: БК с поражением тонкой и толстой кишки, илеоколит, воспалительная форма, эндоскопическое обострение, PCDAI<10 баллов. По данным эзофагогастродуоденоскопии – эрозивный бульбит. Назначен месалазин, с хорошим эффектом, подтвержденным эндоскопически и результатами биопсии, свидетельствующими о ремиссии. Пациент продолжает получать канакинумаб.

Пациент 2

Болен с 10 лет, с августа 2017 г., когда появились лихорадка, полиартрит, лимфаденопатия, узловатая эритема, пятнисто-папулезные высыпания, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $644 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 57 мм/ч, антистрептолизин-О (АСЛО) до 1400 МЕ (при норме до 250). В ходе постановки диагноза исключались инфекции, острая ревматическая лихорадка, онкогематологические заболевания. Получал курсы антибактериальной терапии (АБТ), нестероидные противовоспалительные препараты, инфузионную терапию, на фоне чего динамики в состоянии не наблюдалось. Проводилось повторное исследование костного мозга: по результатам второй пункции выявлялись признаки синдрома активации макрофагов. Получал пульс-терапию ГК, циклоспорин А, внутривенный иммуноглобулин, преднизолон (перорально) в дозе 15 мг/сут – с положительным эффектом (купированы лихорадка, кожный синдром, нормализовались показатели крови). Системные проявления к началу 2018 г. полностью купированы, сохранился умеренный артрит голеностопных суставов. Ребенку назначен метотрексат из расчета 15 мг/нед. В течение 2018–2019 гг. состояние было стабильным. ГК полностью отменены к лету 2018 г. В 2018 г. выявлено тубинфицирование, по поводу чего мальчик получал курс противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом.

В конце декабря 2019 г. развилось обострение, в связи с чем госпитализирован в ревматологическое отделение. При поступлении: лихорадка до фебрильных цифр, рецидивирующая узловатая эритема, интоксикация, артралгии, высокая лабораторная активность: СОЭ – 58 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 136 мг/л, ферритин – до 411 мкг/л, АСЛО – 1326 МЕ. Реакция Манту от 10.01.2020: папула – 44 мм, пренекроз, гиперемия 15 см. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) – без патологии. Консультирован фтизиатром, диагноз – тубинфицированность, гиперергическая реакция Манту. При проведении колоноскопии выявлен недифференцированный колит,

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные данные во время постановки диагноза сЮИА и ВЗК

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
	Пол		
	Муж.	Муж.	Муж.
Возраст постановки диагноза сЮИА, лет	4	10	5,5
Возраст диагноза ВЗК, лет	14	13	13
Время от дебюта сЮИА до ВЗК, лет	10	3	8
Критерии сЮИА (ILAR)	Лихорадка, олигоартрит, линейная сыпь, лимфаденопатия	Лихорадка, полиартрит, лимфаденопатия, узловатая эритема, пятнисто-папулезные высыпания, гепатоспленомегалия	Лихорадка, полиартрит, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия
Артрит	Коленные, голеностопные	Полиартрит	Полиартрит
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	33,4	17,0	35,9
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	281	644	635
СОЭ, мм/ч	97	57	58
СРБ, мг/л	350	136	101
Ферритин, мкг/л	1120	411	Не определялся
Кальпротектин, мкг/г	Не определялся	Не определялся	Менее 5
АНФ, РФ	Отр., отр.	Отр., отр.	Отр., отр.
ГИБП-терапия сЮИА	Тоцилизумаб/канакинумаб	Не получал	Тоцилизумаб
ВЗК	БК	Недифференцированный колит	БК
Клинические проявления ВЗК	Кровь в стуле, боли в животе	Нет	Боли в животе
ГИБП после диагностики ВЗК	Тоцилизумаб/канакинумаб	Адалимумаб	Адалимумаб

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор

исключен туберкулез кишечника. По результатам клинико-лабораторного обследования установлен диагноз: сЮИА, недифференцированный колит, узловатая эритема. Получил курсы АБТ с неполным эффектом, начата терапия ВЗК месалазином, преднизолоном перорально в дозе 0,5 мг/кг. В связи с неполным эффектом от терапии и наличием на ее фоне стойкого артрита с января 2020 г. получает ГИБП – адалимумаб. Рекомендовано проведение бициллинопрофилактики на 6 мес.

На фоне терапии отмечена положительная динамика: купированы лихорадка, артралгии, узловатые элементы на коже в начале лечения перестали рецидивировать, а позже купированы. Лабораторные показатели нормализовались к 02.2020. В последующем ГК полностью отменены. Продолжает получать адалимумаб, месалазин (3 г/сут). Проведен повторный курс противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом (в течение 6 мес). При контрольном осмотре в 07.2020: не лихорадит, лабораторной активности нет, кожный синдром не рецидивирует, уровень АСЛО нормализовался.

В июне 2021 г. перенес острый шейный лимфаденит справа, поднижнечелюстной лимфаденит в стадии инфильтрации. Получал дезинтоксикационную терапию, 3 курса антибактериальных препаратов, внутривенный иммуноглобулин, дексаметазон коротким курсом. На фоне массивной комбинированной АБТ отмечалось улучшение, однако сохранялись высокая лабораторная активность, признаки

хронической интоксикации. Суставной синдром не выражен, кишечный синдром отсутствует. По данным колоноскопии и биопсии: явления недифференцированного колита купированы. Возобновлена бициллинопрофилактика, продолжена терапия метотрексатом, адалимумабом.

Контрольный осмотр в 2022 г.: состояние стабильное, клинко-лабораторная активность низкая. Продолжает получать адалимумаб, метотрексат, месалазин. Однако сохраняются высокие титры АСЛО (до 1757 МЕ), в связи с чем бициллинопрофилактику рекомендовано продолжить до 18 лет. Противоревматическую терапию рекомендовано продолжить в прежнем объеме.

Особенностью случая является развитие сЮИА на фоне смешанной инфекции – тубинфицирования и хронической стрептококковой инфекции. В клинической картине обращает внимание наличие узловой эритемы, которая является внекишечным проявлением ВЗК и не типична для сЮИА. Выявление недифференцированного колита в процессе диагностического поиска является находкой, так как никаких клинических проявлений в виде потери массы тела, учащения стула, появления патологических примесей в стуле, болей в животе у пациента не отмечалось.

Пациент 3

Мальчик болен с 5 лет, с декабря 2012 г., когда появилась лихорадка, на высоте которой отмечались пятнисто-папулезная сыпь, слабость, интенсивные боли в суставах ног (ребенок перестал ходить). Госпитализирован по месту жительства, получал АБТ. В связи с ригидностью в шейном отделе позвоночника проведена люмбальная пункция, исключен менингит. Получал нестероидные противовоспалительные препараты – без эффекта, внутримышечно инъекции преднизолона. Заподозрен дебют ЮИА. На высоте лихорадки сохранялись высыпания на внутренней поверхности предплечий, отмечались лимфаденопатия, гепатомегалия, полисерозиты. В дальнейшем получал внутривенный иммуноглобулин, антибиотики, метотрексат 15 мг/нед, преднизолон *per os*. Однако лихорадка и артралгии сохранялись.

С марта 2013 г. наблюдается в ревматологическом отделении, исключены инфекции, онкогематологические заболевания, диагностирован сЮИА. С марта 2013 г. начата терапия тоцилизумабом. Также получал преднизолон 15 мг/сут, метотрексат 15 мг/нед. После 3-го введения тоцилизумаба клинические и лабораторные проявления заболевания купированы, в связи с чем преднизолон отменен. В течение 1,5 года на фоне терапии тоцилизумабом и метотрексатом сохранялась медикаментозная ремиссия. С июля 2015 г. ГИБП отменен. Мальчик продолжал получать метотрексат. С июня 2018 г. противоревматическая терапия полностью отменена. В течение длительного периода состояние оставалось стабильным, жалоб не было.

Летом 2020 г. отдыхал на море, после чего вновь появилась лихорадка до 39,7°C, периодически – папулезная сыпь. Также появились боли в левой половине грудной клетки, в левом плечевом суставе, периодически – боли в животе. В результатах анализов: СОЭ – 58 мм/ч, лейкоциты – $11,6 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – 101 мг/л. Госпитализирован в ревматологическое отделение, где при проведении колоноскопии выявлены язвенные дефекты слепой и поперечной ободочной кишки. Ограниченный сигмоидит. Умеренная лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки прямой кишки. Эндоскопическая картина может соответствовать БК. По результатам биопсии диагноз БК подтвержден. По данным КТ ОГК от 14.10.2020: легкие расправлены за исключением субсегментарных ателектазов в нижней доле слева, с обеих сторон жидкость толщиной слоя до 11 мм справа и 18 мм слева, в полости перикарда жидкость толщиной слоя до 14 мм. По данным ультразвукового исследования в брюшной полости – эхо-признаки увеличения

печени, селезенки, реактивного увеличения мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов в воротах печени, умеренных структурных изменений стенок толстой кишки. Реакция Манту от 23.10.2020: папула 14 мм, Диаскинтест от 23.10.2020 – отриц. КТ ОГК от 29.10.2020: в легких, плевре патологии не выявлено. По сравнению с исследованием от 14.10.2020 отмечается положительная динамика в виде исчезновения выпота в плевральных полостях и полости перикарда. Консультирован фтизиатром, рекомендовано провести курс превентивного лечения противотуберкулезными препаратами (изониазидом и пирразинамидом).

С 11.2020 инициирована терапия ГИБП – адалимумаб 80 мг, далее 40 мг подкожно каждые 14 дней. Также мальчику назначен месалазин. В межгоспитальном периоде на фоне лечения отмечалась положительная динамика. В июне и декабре 2022 г. – повторная плановая госпитализация. Признаков сЮИА нет. По результатам проведенной колоноскопии: эндоскопическая картина на доступных участках соответствует БК в стадии ремиссии. Биопсия без видимых патологических изменений. КТ: изменений не выявлено.

Таким образом, среди 65 пациентов с сЮИА, наблюдающихся в 2 ревматологических отделениях, у 3 (4,6%) в процессе наблюдения выявлены ВЗК. У всех 3 пациентов в дебюте заболевания были все необходимые критерии сЮИА – артрит, лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, у 3-го пациента – также плеврит и перикардит, выявленные по данным КТ и ультразвукового обследования. У всех отмечалась высокая лабораторная активность. Дифференциальной диагностики с ВЗК в дебюте заболевания у 1 и 2-го пациентов не проводилось, 3-му пациенту исследовали уровень кальпротектина, который оказался в норме. Двое пациентов (1 и 3-й) ответили на противоревматическую терапию тоцилизумабом, у 2-го пациента ГИБП для лечения сЮИА не использовали, так как выявили тубинфицирование и хроническую стрептококковую инфекцию, он получал ГК, АБТ и противотуберкулезную терапию. У всех больных удалось достичь ремиссии, в том числе безлекарственной у 3-го пациента. У 1-го больного эффект тоцилизумаба потерян на 3-м году лечения, в связи с высокой клинко-лабораторной активностью сЮИА его переключили на терапию канакинумабом. Выявление ВЗК произошло в процессе наблюдения соответственно на 10, 3 и 8-м году от дебюта сЮИА. Клинические проявления ВЗК были довольно скудными, только у 1 пациента отмечалась кровь в стуле, 2 жаловались на боль в животе, а у 1 пациента жалоб не было, недифференцированный колит у него явился случайной находкой при проведении колоноскопии в процессе диагностического поиска. Лечение адалимумабом назначено 2 и 3-му больным в соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов. Пациенту 1 назначена терапия месалазином [10]. Этот больной продолжил получать канакинумаб. У всех детей с сЮИА-ВЗК отмечено купирование проявлений как сЮИА, так и ВЗК, в том числе эндоскопически и по результатам биопсии слизистой оболочки кишечника.

Обсуждение

ВЗК у детей с ЮИА встречаются чаще, чем в популяции [5, 6]. В то же время при сЮИА ВЗК развиваются достаточно редко. Так, недавнее исследование Немецкого регистра биологических препаратов обнаружило ВЗК у 11 из 3071 пациента с ЮИА, но ни у одного из пациентов с сЮИА [9]. Однако в ряде работ приведены сведения о развитии ВЗК на фоне ранее диагностированного сЮИА [5–9]. В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению сЮИА всем больным рекомендовано проведение колоноскопии, с биопсией и патологоанато-

мическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки для исключения ВЗК [1]. Однако в реальной практике это исследование проводили пациентам с сЮИА при наличии клинических признаков ВЗК – снижения массы тела, учащения стула, появления патологических примесей в стуле, болей в животе. В настоящее время эта процедура в детских ревматологических отделениях Университетской ДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» проводится всем больным сЮИА.

Связь развития ВЗК у пациентов с ЮИА до сих пор не выявлена. В некоторых работах авторы связывают развитие ВЗК у больных сЮИА с применением таких ГИБП, как этанерцепт, анакинра, канакинумаб [5–9]. Среди наших пациентов только 1 получал канакинумаб. Интерес представляет тот факт, что развитие ВЗК у 3-го пациента произошло на фоне длительной безлекарственной ремиссии.

Высказывается предположение, что у больных сЮИА-ВЗК может быть первичным диагнозом ВЗК, которое первоначально ошибочно диагностировано как сЮИА из-за преобладания внекишечных признаков и минимальных желудочно-кишечных жалоб. Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять биологическую взаимосвязь между ВЗК и сЮИА. В любом случае при проведении дифференциальной диагностики сЮИА необходимо выполнение колоноскопии с биопсией. Более подробное изучение клинических особенностей сЮИА, ВЗК, роли интерлейкинов в развитии этих заболеваний, иммунофенотипирование, выявление генетических особенностей, изучение ответа на определенные методы лечения могут пролить свет на вопрос взаимосвязи развития ювенильного артрита и ВЗК [5].

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

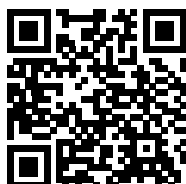
Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. М., 2017 [Juvenileskii artrit s sistemnym nachalom. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2017 (in Russian)].
2. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):56-9. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.022
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):135. DOI:10.1186/s12969-021-00629-8
4. Севостьянов В.К., Рябцева А.И., Какорина Е.П., и др. Результаты пятилетнего мониторинга данных регистра детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(5):50-6 [Sevost'yanov VK, Riabteva AI, Kakorina EP, et al. Rezul'taty piatiletnego monitoringa dannykh registra detei s juvenil'nym idiopatcheskim artritom v Moskve. *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* 2021;16(5):50-6 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2021-5-50-56
5. Maller J, Fox E, Park KT, et al; CARRA Legacy Registry Investigators. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2021;48(4):567-74. DOI:10.3899/jrheum.200230
6. Hügler B, Speth F, Haas JP. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):16. DOI:10.1186/s12969-017-0147-3
7. Dallochio A, Canioni D, Ruemmele F, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatology.* 2010;49(9):1694-8. DOI:10.1093/rheumatology/keq136
8. Van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1441-6. DOI:10.3899/jrheum.100809
9. Barthel D, Ganser G, Kuester RM, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol.* 2015;42:2160-5. DOI:10.3899/jrheum.140472
10. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207. DOI:10.1016/j.crohns.2014.04.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Формирование вкусового восприятия и продукты прикорма

М.В. Гмошинская✉

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минобрнауки России, Москва, Россия

Аннотация

Грудное молоко удовлетворяет потребности 6-месячного ребенка в основных веществах (белки, жиры, углеводы) практически полностью, в то время как в микро- и макроэлементах лишь частично. Прикорм – этап формирования пищевого поведения ребенка, когда расширяется его рацион за счет введения дополнительных продуктов. Модель пищевого поведения человека формируется в младенчестве и раннем возрасте, когда закладываются устойчивые вкусовые предпочтения и воспитывается отношение к процедуре приема пищи (режиму, объему порции, культуре поведения за столом). Европейский и Североамериканский комитеты по питанию в своей резолюции (2008 г.) отметили, что сроки введения прикорма детям на грудном и искусственном вскармливании должны быть едиными: не ранее 17-й и не позже 26-й недели. Сроки введения прикорма в России 4–6 мес, при исключительно грудном вскармливании – 5,5 мес. В связи с интенсивным ростом и повышением двигательной активности ребенка целесообразно использовать молочные каши, как один из основных видов блюд прикорма, необходимого детям в 4–5 мес жизни для обеспечения дополнительным (по отношению к женскому молоку или его заменителям) количеством белка, энергии, минеральных солей и витаминов. В последние годы востребованными стали жидкие каши, готовые к употреблению. Благодаря углеводному компоненту каш, который способствует более длительному насыщению, их можно давать детям раннего возраста перед сном.

Ключевые слова: дети первого года жизни, прикорм, жидкие каши промышленного выпуска, запоры у детей, пищевое поведение

Для цитирования: Гмошинская М.В. Формирование вкусового восприятия и продукты прикорма. Consilium Medicum. 2023;25(8):535–538. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202466

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Development of taste perception and complementary foods: A review

Mariia V. Gmoshinskaya✉

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract

Breast milk meets the needs of a 6-month-old child in macronutrients (proteins, fats, carbohydrates) almost entirely, while in minerals and trace elements only partially. Complementary feeding is the stage of development of the child's eating behavior when its diet expands due to the introduction of additional products. The model of human eating behavior is formed in infancy and early childhood when stable taste preferences and attitudes to eating (regimen, serving size, table culture) are established. The European and North American Nutrition Committees, in their resolution (2008), noted that the timing of the introduction of complementary foods for breastfed and bottle-fed infants should be the same: no earlier than week 17 and no later than week 26. The age to introduce complementary foods in Russia is 4-6 months and 5.5 months in breastfed infants. Due to the intensive growth and increased physical activity of the child, it is advisable to use milk porridges as one of the main types of complementary foods necessary for children at 4–5 months to provide an additional (relative to human milk or its substitutes) amount of protein, energy, minerals, and vitamins. In recent years, ready-to-use liquid cereals have become popular. Due to the carbohydrate component of cereals, which promotes longer satiety, they can be given to young children before bedtime.

Keywords: children of the first year of life, complementary foods, industrially manufactured liquid cereals, constipation in children, eating behavior

For citation: Gmoshinskaya MV. Development of taste perception and complementary foods: A review. Consilium Medicum. 2023;25(8):535–538. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202466

Наиболее продуктивным периодом для формирования вкусовых ощущений считаются первые 1000 дней жизни [1]. Развитие вкусовых сосочков у плода начинается на 7–8-й неделе гестации, а к 13–15-й неделе гестации они по морфологической структуре приближаются к вкусовым сосочкам взрослого человека. К 6-му месяцу гестации вкусовой анализатор плода достаточно сформирован для того, чтобы воспринимать различные вкусы [2]. Еще внутриутробно происходит первое знакомство ребенка и с обонятельными, и с вкусовыми стимулами, так как через амниотическую жидкость ребенок контактирует с химическими сигналами пищи, которую употребляет его мать. Состав (по крайней мере, запах и вкус) амниотической жидкости может отражать особенности диеты беременной женщины [2, 3]. В целом после 3–4 лет жизни пищевое поведение

становится достаточно стабильным [4, 5]. В течение первых нескольких часов жизни новорожденные дифференцированно реагируют на вкусы: сладкий вкус вызывает расслабление мимической мускулатуры, сосательные движения; кислый – гримасу недовольства; горький – гримасу недовольства и высовывание языка; соленый вкус никакой определенной реакции мимической мускулатуры у исследованных детей не вызывал [6]. Ребенок рождается с врожденным пристрастием к сладкому, которое имеет тенденцию к снижению (особенно после 18-летнего возраста) [4, 5, 7]. На фоне приема сладких жидкостей у новорожденных (доношенных и недоношенных) достоверно снижаются интенсивность и длительность плача, реакция на болевые стимулы. Добавление сахара в питание способно увеличивать пристрастие к сладкому вкусу [5]. Склон-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Гмошинская Мария Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: mgmosh@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9932-4720

✉ Mariia V. Gmoshinskaya – D. Sci. (Med.), Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. E-mail: mgmosh@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9932-4720

ность к соленой пище активно развивается постнатально и значительно усиливается с 2 до 6 мес жизни [4, 7].

Пищевой консерватизм, склонность к неophobiaм является эволюционным защитным механизмом, препятствующим проникновению в организм недоброкачественных веществ. Трудности восприятия новой, в том числе по цвету и консистенции, пищи заставляют обеспечивать привыкание к ней путем неоднократного знакомства с вкусовыми ощущениями. Известно, что для ребенка первого года жизни может потребоваться от 5–6 до 12–14 попыток [1, 7–9].

Грудное молоко удовлетворяет потребности 6-месячного ребенка в основных веществах (белки, жиры, углеводы) практически полностью, в то время как в микро- и макроэлементах лишь частично (железо – на 10%, цинк – на 40%, кальций – на 58%, фосфор – на 37% и т.д.) [10, 11].

R. Zajonc в 1968 г. представил доказательства существования «эффекта знакомства с объектом» [12]. Возраст ребенка 4–7 мес имеет решающее значение для становления его пищевых предпочтений (вкус, текстура, запах). Дети, которым назначают прикормы в этот период, могут быстро принимать новый для них продукт (например, после одного контакта) [13]. В более позднем возрасте может потребоваться 10 или более попыток, прежде чем ребенок примет новый продукт [14].

Европейский и Североамериканский комитеты по питанию в своей резолюции (2008 г.) отметили, что сроки введения прикорма детям на грудном (ГВ) и искусственном вскармливании должны быть едиными: не ранее 17-й и не позже 26-й недели. Сроки введения прикорма в России – 4–6 мес; при исключительно ГВ – 5,5 мес [10]. К 4-месячному возрасту пищеварительный тракт ребенка становится более зрелым: снижается проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки, возрастает функциональная активность пищеварительных ферментов, формируется достаточный уровень иммунологической защиты кишечника. К этому возрасту ребенок приобретает способность проглатывать пищу [1]. Более позднее введение прикорма может привести к развитию микронутриентной недостаточности, в том числе к железодефицитной анемии. Возникает необходимость быстрого добавления многих продуктов, что вызывает значительную антигенную нагрузку на организм ребенка. Кроме того, задерживается формирование навыков жевания и глотания густой пищи [11, 15–17].

Модель пищевого поведения человека формируется в раннем возрасте, когда закладываются устойчивые вкусовые предпочтения и воспитывается отношение к процедуре приема пищи (режиму, объему порции, культуре поведения за столом). Консистенция пищи может быть жидкой, полужидкой, вязкой, густой и твердой. По мере роста ребенка консистенция вводимых в питание блюд меняется от жидкой до густой и твердой [18]. Сроки введения прикорма зависят от состояния здоровья ребенка (во время введения прикорма ребенок должен быть здоров), от физического развития ребенка (снижение среднемесячной прибавки массы тела является причиной введения прикорма), от вида вскармливания, от переносимости продуктов и блюд прикорма (при непереносимости какого-либо продукта он исключается из рациона питания ребенка).

Роль прикорма.

1. Необходимость обеспечения возросших потребностей детей 4–6 мес в энергии и основных пищевых веществах (белке, кальции, железе, цинке и др.).
2. Тренировка и развитие пищеварительной системы и других органов и систем (все группы продуктов).
3. Тренировка и развитие жевательного аппарата (сухарики, печенье, хлеб, мясные и плодоовощные пюре и др.).
4. Стимуляция моторной активности кишечника (крупы, плоды, овощи, растительное масло).
5. Приучение ребенка к многообразным вкусовым особенностям продуктов и блюд.

6. Обучение навыкам самостоятельного приема пищи.

7. Необходимость социализации ребенка – переход к «семейному столу»:

- широкое разнообразие продуктов прикорма + культурные традиции;
- в ассортименте представлен широкий выбор продуктов прикорма для разных возрастных групп детей;
- период становления самостоятельности;
- формирование партнерских отношений со взрослыми;
- взрослый – модель для подражания, копирование пищевого поведения взрослого, образа жизни семьи.

8. Профилактика микронутриентной недостаточности.

9. Дозирование антигенной нагрузки – профилактика пищевой аллергии.

10. «Окно толерантности» для детей на ГВ.

11. Адекватное формирование жевательного и артикуляционного аппарата, навыков глотания густой пищи.

12. Формирование у ребенка правильного пищевого поведения, культуры питания.

13. Вклад в здоровое питание детей в более старшем возрасте и особенно в профилактику детского ожирения.

При организации питания детей раннего возраста необходимо исходить из следующих принципов:

- полное удовлетворение физиологической потребности детей в энергии и пищевых веществах;
- постепенный переход от пищи с гомогенной и пюреобразной консистенцией к пище с меньшей степенью измельчения;
- сохранение принципов «щажения» органов пищеварения;
- дальнейшее формирование навыков самостоятельного принятия пищи;
- сбалансированность по всем заменимым и незаменимым факторам питания (включая минорные), разнообразие рациона;
- адекватность рациона возрастным особенностям; соблюдение требований к технологии приготовления блюд;
- учет индивидуальных особенностей ребенка;
- включение в рацион специализированных продуктов детского питания с адекватным для данной категории составом.

Некоторые эффекты восприятия новых продуктов детьми, находящимися на ГВ:

- опыт с разнообразием овощей увеличивает восприятие новых овощей;
- продолжительное введение продуктов способствует восприятию пищи;
- дети на ГВ лучше воспринимают новые продукты;
- пища, от которой ранее ребенок отказывался, может быть принята через 6–8 попыток;
- раннее сенсорное воздействие в процессе отучения от груди может влиять на восприятие пищи в более старшем возрасте;
- раннее введение овощей способствует большей приверженности к здоровому питанию в старшем возрасте;
- своевременное введение прикорма (знакомство со вкусом и консистенциями) вносит вклад в здоровое питание детей в более старшем возрасте и особенно в профилактику детского ожирения.

В связи с интенсивным ростом и повышением двигательной активности ребенка целесообразно использовать молочные каши как один из основных видов блюд прикорма, необходимого детям в 4–5 мес жизни для обеспечения дополнительным (по отношению к женскому молоку или его заменителям) количеством белка, энергии, минеральных солей и витаминов [19]. Пищевая ценность каш определяется, прежде всего, пищевой ценностью муки или крупы, являющихся их основой. Все виды каш являются важным источником углеводов, в основном крахмала, содержание которого в различных видах муки и крупы составляет 60–70%. Они включают также относительно небольшое

количество растительных белков (7–13%), биологическая ценность которых (в особенности в случае манной и кукурузной круп) существенно уступает биологической ценности белков животных продуктов (мяса, рыбы, и др.). Что касается жиров, то их содержание существенно колеблется в различных видах муки и крупы: от 0,7% в манной крупе до 7% в овсяной. Пищевая ценность молочных каш существенно повышается за счет включения в их состав молока – важного источника высококачественного белка, жира, кальция, витаминов A, B₂ и др. [20].

Каша могут служить источником пребиотиков, в частности инулина, при включении его в их состав. Инулин представляет собой линейное соединение, состоящее преимущественно из остатков фруктозы, соединенных β -(2-1)-фруктозил-фруктозной связью. В молекуле могут также содержаться остатки гликопиранозил- и фруктопиранозил-фруктозы. Инулин и его производные содержатся во многих растениях, например в пшенице, топинамбуре, луке, бананах, цикории. Промышленным источником инулина является корень цикория, из которого его извлекают путем горячей экстракции. Получаемый при этом нативный инулин является смесью фруктанов с различной длиной цепи (от 2 до 60 мономеров), в том числе содержит 5–10% свободных сахаров. β -Связь молекул инулина (фруктанов) не расщепляется α -глюкозидазами кишечника, в связи с чем они не перевариваются и достигают толстой кишки, где утилизируются микроорганизмами. Фруктаны являются типичными пребиотиками и способствуют увеличению числа бифидобактерий. Пребиотический индекс, представляющий собой прирост числа микроорганизмов в единице объема содержимого толстой кишки (КОЕ/г) на единицу (г) принятого вещества, составляет для инулина $(4,00 \pm 0,82) \times 10^8$. Несмотря на высокую пищевую ценность

инулина, его среднее ежедневное потребление остается достаточно низким и составляет 3–11 г в Европе и 1–4 г в США. В связи с этим обогащение рациона, в том числе у детей первого года жизни, инулином представляется актуальным [20, 21].

В настоящее время широко используют каши (как молочные, так и безмолочные). Отличием данного вида каш от других аналогов является то, что их выпускают в готовом к употреблению виде и расфасованы они в индивидуальную стерильную упаковку тетрапак [20].

Показатели пищевой и энергетической ценности декларируются в этикеточной надписи. Жидкие стерилизованные продукты прикорма на молочнозерновой основе (каши «ФрутоНяня») для питания детей раннего возраста содержат углеводы, молочный и растительный белок (из зернового компонента) и жир (молочный и растительный).

В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» провели оценку переносимости и эффективности в питании детей 2-го полугодия жизни 6 видов готовых к употреблению (жидких) молочных каш, обогащенных инулином, которые выпускает компания АО «ПРОГРЕСС» под торговой маркой «ФрутоНяня». Участие принимали дети первого года жизни. Исследование продуктов детского питания молочных жидких каш «ФрутоНяня», обогащенных инулином, показало, что продукты обладают удовлетворительными органолептическими качествами, обеспечивают адекватное физическое развитие и хорошо переносятся детьми в возрасте старше 6 мес. В группе детей со склонностью к запорам ежедневное употребление продукта привело к нормализации стула, который в период приема изучаемого продукта стал самостоятельным и ежедневным. Это указывает на положительное влияние обогащенных инулином каш на функцию кишечника [20].

Заключение

Прикорм – этап формирования пищевого поведения ребенка, когда расширяется его рацион за счет введения дополнительных продуктов. Прикорм способствует выработке навыков самостоятельного приема пищи и переходу к «семейному столу». Готовые к употреблению жидкие каши «ФрутоНяня», обогащенные инулином, хорошо переносятся детьми, удобны в связи с возможностью использования в питании без дополнительных этапов их приготовления и могут включаться в рацион питания детей старше 6 мес, в особенности со склонностью к запорам. Благодаря углеводному компоненту каш, который способствует более длительному насыщению, их можно использовать для детей раннего возраста перед сном.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that they have no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

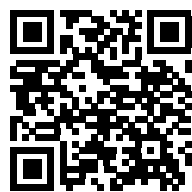
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., Гурченкова М.А. Ранние этапы формирования пищевого поведения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):125-9 [Pyrieva EA, Gmoshinskaya MV, Shilina NM, Gurchenkova MA. Early stages in the formation of eating behavior. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(3):125-9 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-3-125-129
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А., Свиницкая В.И. Вкусовые предпочтения у детей раннего возраста: что их определяет? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(6):706-9 [Zakharova IN, Sugyan NG, Dmitrieva YuA, Svintitskaya VI. Taste Preferences in Infants: What Defines Them? *Current Pediatrics*. 2015;14(6):706-9 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v14i6.1480
- Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion*. 2011;83(Suppl. 1):1-6. DOI:10.1159/000323397
- Forestell CA. The Development of Flavor Perception and Acceptance: The Roles of Nature and Nurture. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016;85:135-43. DOI:10.1159/000439504
- Мглинец В.А. Вкусовые рецепторы. Успехи современной биологии. 2015;135(3):234-51 [Mglinets VA. Taste receptors. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2015;135(3):234-51 (in Russian)].
- Rosenstein D, Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Dev*. 1988;59(6):1555-68. PMID:3208567
- Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):704S-11S. DOI:10.3945/ajcn.113.067694
- Grote V, Theurich M, Koletzko B. Do complementary feeding practice predict the later risk of obesity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(3):293-7. DOI:10.1097/MCO.0b013e328351baba
- Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol*. 2013;23(9):401-8. DOI:10.1016/j.cub.2013.02.037
- Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2019 [Programma optimizatsii vskarmivaniia detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: metodicheskie rekomendatsii Moscow: FGAU «NMITs zdorov'ia detei» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Лукоянова О.Л., и др. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». *Педиатрия*. 2019;98(1):210-6 [Borovik TE, Skvortsova VA, Lukoyanova OL, et al. The consensus on issues of feeding children in the first year of life, included in the updated version of the «National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation». *Pediatr*. 2019;98(1):210-6 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216
- Zajonc RB. Attitudinal effects of mere exposure. *J Pers Soc Psychol*. 1968;9(2, Pt. 2):1-27. DOI:10.1037/H0025848
- Birch LL, Gunder L, Grimm-Thomas K, Laing DG. Infants' consumption of a new food enhances acceptance of similar foods. *Appetite*. 1998;30(3):283-95. DOI:10.1006/appe.1997.0146
- Birch LL, Marlin DW. I don't like it; I never tried it: effects of exposure on two-year-old children's food preferences. *Appetite*. 1982;3(4):353-60. DOI:10.1016/s0195-6663(82)80053-6
- Гурова М.М., Проценко Е.А., Балакирева Е.А., и др. Введение прикормов у детей. Практические вопросы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;202(6):106-12 [Gurova MM, Procenko EA, Balakireva EA, et al. The introduction of complementary foods in children. Practical questions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6):106-12 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-202-6-106-112
- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99-110. DOI:10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd
- Камалова А.А. Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей – тема для размышлений. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):92-8 [Kamalova AA. Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children – subject for thought. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(6):92-8 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-6-92-98
- Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. Научные основы рекомендаций по формированию оптимального пищевого поведения детей раннего возраста. *Фарматека*. 2015;1:42-8 [Kon IYa, Gmoshinskaya MV, Abramova TV. Nauchnye osnovy rekomendatsii po formirovaniu optimal'nogo pishchevogo povedeniia detei rannego vozrasta. *Farmateka*. 2015;1:42-8 (in Russian)].
- Инновации в детском питании: Ежегодное издание с каталогом. Вып. 3. 2023. Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка, Е.А. Пыревой. М.: Медицинское информационное агентство, 2023 [Innovatsii v detskom pitanii: Ezhegodnoe izdanie s katalogom. Vyp. 3. 2023. Pod red. VA Tutel'iana, DB Nikitiuka, EA Pyr'evoi. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2023 (in Russian)].
- Конь И.Я., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., и др. Каши с инулином в питании детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;3:106-10 [Kon IYa, Safronova AI, Abramova TV, et al. Inulin-containing porridges in infant feeding. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2012;3:106-10 (in Russian)].
- Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr*. 2007;137(Suppl. 11):2493S-502S. DOI:10.1093/jn/137.11.2493S

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCOR.RU