Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-36974 от 27 июля 2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Интернет-сайт
https://rosped.ru
https://роспед.рф

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

«Российский педиатрический журнал» представлен в информационно-справочном издании Ulrich's International Periodical Directory

Включен в Russian Science Citation Index на базе Web of Science

2-летний ИФ РИНЦ: 0,709

Зав. редакцией *Н.Р. Соболь*
sobol.nr@nczd.ru

Почтовый адрес редакции:
119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Редактор *О.В. Устинкова*
Переводчик *Л.Д. Шакина*
Верстка *Е.М. Архипова*

Сдано в набор 18.08.2023
Подписано в печать 22.08.2023
Опубликовано 31.08.2023
Формат 60 × 88⅛.
Печать офсетная.
Печ. л. 8,75.
Уч.-изд. л. 10,25.
Тираж 1000 экз.
Цена свободная.

Отпечатано в ООО «Амирит», 410004, Саратовская обл., г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 88, литер У.

Подписка через интернет:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию журнала: www.elibrary.ru

Индекс по каталогу «Пресса России»: 41449

ISSN 1560–9561.
Рос. педиатр. журн. 2023. Том 26, № 4. 231–302.

Учредитель:
«Издательство "Медицина"»

Издатель:
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1998 г.

25 лет
на службе педиатрии

— Том 26 • № 4 • 2023 —

ИЮЛЬ—АВГУСТ

Главный редактор А.П. ФИСЕНКО
доктор мед. наук, проф., Заслуженный врач Российской Федерации (Москва, Россия)

Зам. главного редактора И.Е. Смирнов, доктор мед. наук, проф., (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:

Алексеева Е.И., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); **Антонова Е.В.,** доктор мед. наук (Москва, Россия); **Басаргина Е.Н.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Боровик Т.Э.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Вершинина М.Г.,** канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия); **Винярская И.В.,** доктор мед. наук, проф. РАН (Москва, Россия); **Зоркин С.Н.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Комарова О.В.,** доктор мед. наук (Москва, Россия); **Кузенкова Л.М.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Лазуренко С.Б.,** доктор пед. наук, член-корр. РАО (Москва, Россия); **Морозов Д.А.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Поливанова Т.В.,** доктор мед. наук (Красноярск, Россия); **Полунина Н.В.,** доктор мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия); **Потапов А.С.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Симонова О.И.,** доктор мед. наук (ответственный секретарь) (Москва, Россия); **Смирнова Г.И.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Строзенко Л.А.,** доктор мед. наук, проф. (Барнаул, Россия); **Хворостов И.Н.,** доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Яцык С.П.,** доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

Международный редакционный совет:

Алискандиев А.М., доктор мед. наук, проф. (Махачкала, Россия); **Валюлис А.Р.,** доктор мед. наук, проф. (Вильнюс, Литва); **Дарлингтон Э.,** доцент (Лион, Франция); **Малявская С.И.,** доктор мед. наук, проф. (Архангельск, Россия); **Потрохова Е.А.,** доктор мед. наук, проф. (Омск, Россия); **Рзянкина М.Ф.,** доктор мед. наук, проф. (Хабаровск, Россия); **Цэвэгмид Уртнасан,** канд. мед. наук (Улан-Батор, Монголия); **Шамансурова Э.А.,** доктор мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан); **Шульц А.,** старший консультант (Вайле, Дания); **Шен К.,** доктор мед. наук, проф. (Пекин, Китай); **Янг Ю.,** доктор мед. наук, проф., иностранный член РАН (Пекин, Китай)

Registration certificate
Media: PI No. FS77-36974
July 27, 2009 Issued
Federal Service for Supervision
in the field of communications,
information technology and mass
communications (Roskomnadzor)

Website https://rosped.ru
https://роспед.рф

Responsibility for reliability
of information contained
in promotional materials,
are on advertisers

«Russian pediatric Journal»
is presented in the
information-reference
editions: Ulrich's International
Periodical Directory;
included in the Russian Science
Citation Index
based on the Web of Science

2-year RSCI IF: 0,709

Head of the Editorial office:
N.R. Sobol
sobol.nr@nczd.ru

Postal address
of the Editorial office:
119991, Moscow,
Lomonosovskiy prosp., 2, bld. 1

Editor: *O.V. Ustinkova*
Translation: *L.D. Shakina*
Layout: *E.M. Arkhipova*

Put in the kit 18.08.2023
Signed for printing 22.08.2023
Published 31.08.2023

60 × 88⅛ format.
Offset printing.
Printed sheets 10,25.
Circulation 1000 copies.
Free price.

Printed Amirit LLC, 410004,
Saratov region, Saratov,
Chernyshevsky str., 88, letter U

Online subscription:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru
Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru
Catalog index
«Press of Russia»: 41449

ISSN 1560–9561.
Russian Pediatric Journal. 2023.
Vol. 26, No. 4. 231–302.

Founder:
«Izdatel'stvo "Meditsina"»

Publisher «National Medical Research Center for Children's Health»
of the Russian Federation Ministry of Health»

ROSSIYSKIY PEDIATRICHESKIY ZHURNAL

RUSSIAN PEDIATRIC JOURNAL

Bimonthly scientific practical journal

PUBLISHED SINCE 1998

25 years
In the Service of Pediatrics

Volume 26 • № 4 • 2023

JULY–AUGUST

Editor-in-chief Andrey P. FISENKO,
MD, PhD, DSc, Prof., Director of the National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

Deputy chief editor: Smirnov I.E., MD, PhD, DSc, Prof. (Moscow, Russia)

Editorial Board:

Alekseeva E.I., MD, PhD, DSc, prof., corr.-member RAS (Moscow, Russian Federation); **Antonova E.V.,** MD, PhD, DSc (Moscow, Russian Federation); **Basargina E.N.,** MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Borovik T.E.,** MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Vershinina M.G.,** MD, PhD, Associate professor (Moscow, Russian Federation); **Vinyarskaya I.V.,** MD, PhD, DSc, prof. RAS (Moscow, Russian Federation); **Zorkin S.N.,** MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Komarova O.V.,** MD, PhD, DSc (Moscow, Russian Federation); **Kuzenkova L.M.,** MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Lazurenko S.B.,** Dr. Sci. ped., corr.-member RAE (Moscow, Russian Federation); **Morozov D.A.,** MD, PhD, DSc, prof., (Moscow, Russian Federation); **Polivanova T.V.,** MD, PhD, DSc (Krasnoyarsk, Russian Federation); **Polunina N.V.,** MD, PhD, DSc, prof., Acad. RAS (Moscow, Russian Federation); **Potapov A.S.,** MD, PhD, DSc, prof., (Moscow, Russian Federation); **Simonova O.I.,** MD, PhD, DSc (executive secretary) (Moscow, Russian Federation); **Smirnova G.I.,** MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Strozenko L.A.,** MD, PhD, DSc., prof. (Barnaul, Russian Federation); **Khvorostov I.N.,** MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Yatsyk S.P.,** MD, PhD, DSc, prof, corr.-member RAS (Moscow, Russian Federation)

Foreign Editorial Council Members:

Aliskandiev A.M., MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala, Russian Federation); **Valiulis A.R.,** MD, PhD, DSc, prof. (Vilnius, Lithuania); **Darlington E.,** Associate professor (Lyon, France); **Malyavskaya S.I.,** MD, PhD, DSc, prof. (Arkhangelsk, Russian Federation); **Potrokhova E.A.,** MD, PhD, DSc, prof. (Omsk, Russian Federation); **Rzyankina M.F.,** MD, PhD, DSc, prof. (Khabarovsk, Russian Federation); **Tsevegmid Urtnasanq,** MD, PhD (Ulan-Bator, Mongolia); **Shamansurova E.A.,** MD, PhD, DSc, prof. (Tashkent, Uzbekistan), **Schulze A.,** Senior Consultant (Vejle, Denmark), **Shen K.,** DSc, prof. (Beijing, China), **Yang Yu.,** MD, PhD, DSc, prof., Foreign member of the Russian Academy of Sciences (Beijing, China)

https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4 https://elibrary.ru/lqrdet

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г., Яcаков Д.С., Ладодо О.Б., Лебедева А.М., Галицкая М.Г., Мошкина Н.А. Использование электронной версии рекомендаций по питанию и специализированного продукта для кормящих женщин в комплексе мер по поддержке лактации 234

Гурская А.С., Сулавко М.А., Баязитов Р.Р., Екимовская Е.В., Наковкин О.Н., Карнута И.В., Клепикова А.А., Сагоян Г.Б., Хагуров Р.А., Фисенко А.П. Диагностика и лечение лимфатических мальформаций: опыт хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста 242

Сорокина Е.Г., Радыгина Т.В., Реутов В.П., Бакаева З.В., Афанасьева С.А., Петричук С.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Окислительный стресс и модификация белков крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника 252

Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Хазыкова Д.В., Бекин А.С. Диагностика гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца–Егерса и ювенильным полипозом 258

Сарсенбаева Г.И., Ким А.И., Бердибеков А.Б. Особенности формирования некротизирующего энтероколита у кардиохирургических пациентов детского возраста 264

Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Бекин А.С., Де Кассия Ваз А., Тишкин Г.В., Яцык С.П. Жёлчнокаменная болезнь у детей: диагностика и лечение 271

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ

Фисенко А.П., Лазуренко С.Б., Терлецкая Р.Н., Свиридова Т.В., Тимофеева А.Г., Макарова С.Г. Медико-социальные последствия COVID-19 у российских детей: результаты опроса родителей 275

ОБЗОРЫ

Буцкая Т.В. Актуальные аспекты поддержки грудного вскармливания и повышения информированности в вопросах питания в период кормления грудью 284

Кожевникова О.В., Блажеевская Т.О., Рахимова А.Н., Ахмедова Э.Э., Абашидзе Э.А. Электрокардиограмма при COVID-19 у детей. 290

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Плахотникова С.В., Санталова Г.В., Порецкова Г.Ю. Лейкоз у ребёнка под маской юношеского артрита . 296

Сибирская Е.В., Мовсесян Э.Х., Шарков С.М., Кириллова Ю.А. Синдром Аблефарона-макростомии . . 300

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Butskaya T.V., Fisenko A.P., Makarova S.G., Yasakov D.S., Ladodo O.B., Lebedeva A.M., Galitskaya M.G., Moshkina N.A. The use of an electronic version of nutritional recommendations and a specialized product for lactating women in a set of measures to support lactation 234

Gurskaya A.S., Sulavko M.A., Bayazitov R.R., Ekimovskaya E.V., Nakovkin O.N., Karnuta I.V., Klepikova A.A., Sagoyan G.B., Hagurov R.A., Fisenko A.P. Diagnosis and treatment of lymphatic malformations: experience of the surgical department for newborns and infants 242

Sorokina E.G., Radygina T.V., Reutov V.P, Bakaeva Z.V., Afanasyeva S.A., Petrichuk S.V., Potapov A.S., Smirnov I.E. Oxidative stress and modification of blood proteins in children with inflammatory bowel diseases 252

Korolev G.A., Lokhmatov M.M., Dyakonova E.Yu., Tupylenko A.V., Oldakovskiy V.I., Budkina T.N., Khazykova D.V., Bekin A.S. Diagnosis of hamartoma polyps of the deep sections of the small intestine in children with Peutz–Jeghers syndrome and juvenile polyposis 258

Sarsenbayeva G.I., Kim A.I., Berdibekov A.B. Features of the formation of necrotizing enterocolitis in cardiac surgery children patients 264

Dyakonova E.Yu., Gusev A.A., Bekin A.S., De Cassia Vas A., Tishkin G.V., Yatsyk S.P. Cholelithiasis in children: diagnosis and treatment 271

SOCIAL PEDIATRICS

Fisenko A.P., Lazurenko S.B., Terletskaya R.N., Sviridova T.V., Timofeeva A.G., Makarova S.G. Medical and social consequences of COVID-19 in Russian children: results of a survey of parents 275

REVIEWS

Butskaya T.V. Actual aspects of breastfeeding support and awareness raising in nutrition issues during breastfeeding 284

Kozhevnikova O.V., Blazheevskaya T.O., Rakhimova A.N., Akhmedova E.E., Abashidze E.A. Electrocardiogram in COVID-19 children 290

CLINICAL CASE

Plahotnikova S.V., Santalova G.V., Poretskova G.Yu. Leukemia in a child under the guise of juvenile arthritis 296

Sibirskaya E.V., Movsesyan E.Kh., Sharkov S.M., Kirillova Yu.A. Ablepharon-Macrostomia syndrome 300

«Российский педиатрический журнал» включён в рекомендуемый ВАК перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук: 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки).

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

© «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ, 2023

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 614.2:613.2.03

Буцкая Т.В.[1], Фисенко А.П.[2], Макарова С.Г.[2,3], Ясаков Д.С.[2], Лададо О.Б.[4], Лебедева А.М.[2,5], Галицкая М.Г.[2], Мошкина Н.А.[6]

Использование электронной версии рекомендаций по питанию и специализированного продукта для кормящих женщин в комплексе мер по поддержке лактации

[1]Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации, 103265, Москва, Россия;
[2]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия;
[5]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, Москва, Россия;
[6]Министерство здравоохранения России, 127051, Москва, Россия

Грудное вскармливание (ГВ) обеспечивает значительные преимущества для здоровья и ребёнка, и матери. Известно, что неоптимальное питание женщины в период лактации может отражаться на здоровье детей как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, а также сокращать продолжительность ГВ. В связи с этим комплекс мер по поддержке ГВ должен включать повышение информированности женщин в вопросах питания в период лактации. Для формирования полноценного сбалансированного рациона целесообразно использование специализированных продуктов для кормящих матерей, что особенно важно при гипогалактии или подозрении на гипогалактию.

Цель работы — определить эффективность комплекса мер по поддержке лактации, включающего использование электронной версии рекомендаций по питанию для женщин в период кормления грудью и специализированного продукта для кормящих женщин.

Материалы и методы. В анализ включены результаты анкетирования женщин и медицинская документация детей 181 пары «мать–ребёнок». Анкеты заполнялись женщинами, применявшими электронную версию рекомендаций по питанию в период кормления грудью. В зависимости от показателя недельной прибавки массы тела у детей кормящие женщины были разделены на 2 группы: женщины с достаточным объёмом лактации (n = 114); женщины с гипогалактией или подозрением на гипогалактию (n = 67). Помимо рекомендаций комплекса мер по стимуляции лактации, которые давались женщинам, для коррекции рационов женщин с подозрением на гипогалактию или её наличием рекомендовали использование специализированного продукта для кормящих женщин отечественного производства. Для оценки качества жизни женщин использована краткая версия опросника качества жизни Всемирной организации здравоохранения — WHOQOL-BREF.

Результаты. Большинство респонденток (96,1%) оценили рекомендации как полезные и эффективные. Через 30 дней от начала следования рекомендациям выросло число женщин, высоко оценивающих свой уровень знаний по питанию в период лактации, с 38,7% до 63%. В 82,9% случаев женщины сумели успешно скорректировать рацион, а в 81,2% случаев — расширить его. При повторном анкетировании через 30 дней выявлено, что сохранить ГВ удалось в 96,7% случаев среди обеих обследованных групп. В обеих группах значимо снизились продолжительность плача и объём срыгиваний у младенцев, что может быть связано с проведённой коррекцией рациона матерей.

Заключение. Комплексный подход к поддержке лактации с предоставлением электронной версии информационных материалов по питанию кормящих женщин, а также включение в рацион кормящих женщин специализированного продукта для лактирующих матерей позволили добиться сохранения ГВ и повышение качества жизни по показателю «Физическое и психологическое благополучие», в том числе у женщин с гипогалактией.

Ключевые слова: *грудное вскармливание; период лактации; дети; питание кормящей матери; специализированный продукт для кормящих женщин; качество жизни; гипогалактия*

Для цитирования: Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г., Ясаков Д.С., Лададо О.Б., Лебедева А.М., Галицкая М.Г., Мошкина Н.А. Использование электронной версии рекомендаций по питанию и специализированного продукта для кормящих женщин в комплексе мер по поддержке лактации. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(4): 234–241. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-234-241 https://elibrary.ru/cbldzt

Для корреспонденции: ***Макарова Светлана Геннадиевна,*** доктор мед. наук, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», sm27@yandex.ru

Участие авторов: Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г. — концепция и дизайн исследования; Лададо О.Б., Лебедева А.М., Галицкая М.Г., Мошкина Н.А. — сбор и обработка материала; Ясаков Д.С. — статистическая обработка материала; Буцкая Т.В., Лададо О.Б., Лебедева А.М., Галицкая М.Г. — написание текста; Фисенко А.П., Макарова С.Г. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Tatiana V. Buckaya[1], Andrei P. Fisenko[2], Svetlana G. Makarova[2,3], Dmitry S. Yasakov[2], Olga B. Ladodo[4], Ayina M. Lebedeva[2,5], Marina G. Galitskaya[2], Natalya A. Moshkina[6]

The use of an electronic version of nutrition recommendations and a specialized product for lactating women in a set of measures to support lactation

[1]The State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow, 103265, Russian Federation;
[2]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;
[3]Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation;
[4]Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, 117997, Russian Federation;
[5]Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, 109240, Russian Federation;
[6]Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051, Russian Federation

Breastfeeding (BrF) provides significant health benefits for both the baby and the mother. At the same time, it is known that suboptimal nutrition of a woman during lactation can affect the health of children both in the short and long term, as well as shorten the duration of breastfeeding. In this regard, a set of measures to support breastfeeding should include raising women's awareness of nutrition issues during lactation, and for the formation of a full-fledged balanced diet. It is advisable to use specialized products for nursing mothers, which is especially important in hypogalactia or suspected hypogalactia.

Materials and methods. The analysis included the results of a survey of women and medical records of children of one hundred eighty one mother-child couple. The questionnaires were completed by women who used the electronic version of the dietary recommendations during breastfeeding. Depending on the rate of weekly weight gain in infants, lactating women were divided into 2 groups: women with sufficient lactation ($n = 114$); women with hypogalactia or suspected hypogalactia ($n = 67$). In addition to the recommendations of a set of measures to stimulate lactation, given to women, the use of a specialized product for lactating women of domestic production was recommended to correct the diets of women with suspected hypogalactia or its presence. To assess the quality of life of women, a short version of the WHO quality of life questionnaire — WHOQOL-BREF was used.

Results. 96.1% of female respondents rated the recommendations as useful and effective. After 30 days from the start of comply the recommendations, the number of women who highly assess their level of knowledge on nutrition during lactation increased from 38.7% to 63%. In 82.9% of cases, women were able to successfully adjust the diet, and in 81.2% of cases — to expand it. Upon repeated questioning after 30 days breastfeeding was revealed to preserve in 96.7% of cases in general among both surveyed groups. In both groups, the duration of crying and the volume of regurgitation in infants significantly decreased, which may be due to the correction of the mothers' diet.

Conclusion. An integrated approach to lactation support with the provision of an electronic version of information materials on the nutrition of nursing women, as well as the inclusion of a specialized product for lactating mothers in the diet of nursing women, made it possible to preserve breastfeeding and improve the quality of life in terms of "Physical and psychological well-being", including women with hypogalactia.

Keywords: *breastfeeding; lactation; children; nutrition of a nursing mother; a specialized product for nursing women; quality of life; hypogalactia*

For citation: Butskaya T.V., Fisenko A.P., Makarova S.G., Yasakov D.S., Ladodo O.B., Lebedeva A.M., Galitskaya M.G., Moshkina N.A. The use of an electronic version of nutritional recommendations and a specialized product for lactating women in a set of measures to support lactation. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 234–241. (in Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-234-241 https://elibrary.ru/cbldzt

For correspondence: ***Svetlana G. Makarova,*** head of the department of preventive pediatrics of National Medical Research Center for Children's Health, prof. of Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation, sm27@yandex.ru

Contribution: Butskaya T.V., Fisenko A.P., Makarova S.G. — concept and design of the study; Ladodo O.B., Lebedeva A.M., Galitskaya M.G., Moshkina N.A. — collection and processing of the material; Yasakov D.S. — statistical processing of the material; Butskaya T.V., Ladodo O.B., Lebedeva A.M., Galitskaya M.G. — writing the text; Fisenko A.P., Makarova S.G. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Butskaya T.V., https://orcid.org/0000-0002-6706-1794
Fisenko A.P., https://orcid.org/0000-0001-8586-7946
Makarova S.G., https://orcid.org/0000-0002-3056-403X
Yasakov D.S., https://orcid.org/0000-0003-1330-2828
Ladodo O.B., https://orcid.org/0000-0002-4720-7231
Lebedeva A.M., https://orcid.org/0009-0000-5297-9968
Galitskaya M.G., https://orcid.org/0000-0002-3586-4031
Moshkina N.A., https://orcid.org/0000-0002-7081-0338

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 25, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Питание женщин в период лактации не только оказывает непосредственное влияние на здоровье самих женщин, но и обладает программирующим эффектом на будущее здоровье детей. Однако в настоящее время существует проблема информированности женщин в отношении планирования рациона в течение этого периода, которая связана, прежде всего, с источниками получения этой информации[1]. По данным интернет-анкетирования, большинство женщин получают информацию о питании в период кормления грудью не из профессиональных медицинских источников, а из немедицинских интернет-ресурсов [1, 2]. Определённый дефицит данных подчёркивает значимость реализации научных знаний по грудному вскармливанию (ГВ) в источники, доступные для беременных и кормящих женщин. На таком внедрении также настаивает Всемирная организация здравоохранения[1]. Одной из частых причин, приводящих к недостаточной информированности женщин, является несогласованность информации, предоставляемой различными медицинскими службами[1].

Выявлены 4 актуальных аспекта современного информирования по вопросам ГВ:

1) матерям нужна надёжная онлайн-информация о кормлении младенцев;

2) приложения для смартфонов могут быть хорошим вариантом для пропаганды ГВ;

3) доступ к информации осуществляется через слабые связи среди кормящих матерей в социальных сетях;

4) полезность географически отдалённой поддержки кормления младенцев через видеокоммуникационные сервисы [3].

Нами выделены 20 актуальных вопросов, которые женщины определили как значимые, что позволило создать рекомендации по питанию кормящих матерей [4], которые опубликованы как на бумажном носителе, так и в электронной версии[2]. В рекомендации была включена также информация о целесообразности использования витаминно-минеральных комплексов и специализированных продуктов, позволяющих создать полноценный рацион, сбалансированный как по макро-, так и по микронутриентам.

Цель работы — определить эффективность комплекса мер по поддержке лактации, включающего использование электронной версии рекомендаций по питанию для женщин в период ГВ и специализированного продукта для кормящих женщин.

Материалы и методы

В анализ включены результаты анкетирования женщин и медицинская документация детей 181 пары «мать–ребёнок». Анкеты[2] заполняли женщины, применявшие электронную версию рекомендаций по питанию в период ГВ. Критерии включения: возраст детей до 4 мес жизни включительно; практически здоровые; отсутствие хронических заболеваний у ребёнка; исключительно ГВ или смешанное вскармливание; желание матери следовать рекомендациям по питанию в период лактации. Анкета содержала вопросы о семейном аллергологическом анамнезе, наличии у ребёнка клинических реакций на пищевые продукты, характере вскармливания ребёнка, длительности плача, наличии и объёме срыгивания у ребёнка. Респонденткам были также заданы вопросы, характеризующие отношение к рекомендациям по питанию для кормящих матерей и их эффективность по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 балл — низкая оценка, 5 баллов — высокая оценка. Анкета заполнялась матерями в начале исследования и через 30 дней. Все дети, вошедшие в исследование, согласно данным медицинской документации, были практически здоровы. У всех детей до и после исследования анализировали массу тела и прибавку массы тела, длительность плача, частоту и объём срыгиваний.

Гипогалактию или подозрение на гипогалактию определяли при естественном вскармливании согласно общепринятым критериям [5].

Помимо рекомендаций комплекса мер по стимуляции лактации, которые давались женщинам, для коррекции рационов женщин с подозрением на гипогалактию или её наличием рекомендовали использование специализированного продукта для кормящих женщин отечественного производства (продукт сухой специализированный на молочной основе для питания кормящих женщин «Nutrima Лактамил»). Состав продукта: сухое обезжиренное молоко, глюкозный сироп, сухая деминерализованная молочная сыворотка, сухое цельное молоко, растительные масла (соевое, подсолнечное высокоолеиновое), инулин, минеральные вещества (фосфат кальция, хлорид магния, хлорид натрия, цитрат калия, карбонат кальция, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат меди, хлорид марганца, йодид калия, селенит натрия), экстракты фенхеля, крапивы, аниса, тмина, витамины (аскорбиновая кислота, токоферола ацетат, никотинамид, D-пантотенат кальция, пиридоксина гидрохлорид, рибофлавин, фолиевая кислота, тиамина гидрохлорид, ретинола ацетат, D-биотин, филлохинон, холекальциферол, цианокобаламин), рыбий жир (источник докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот), инозит, таурин, эмульгатор (соевый лецитин), антиокислитель (L-аскорбилпальмитат). Продукт использовался в сухом виде в качестве добавки в чай, какао, кашу и другие блюда или в восстановленном виде в качестве напитка. Рекомендуемая суточная потребность специализированного питания согласно инструкции — 1–2 порции готового напитка.

Для оценки качества жизни (КЖ) женщин, участвовавших в исследовании, использовали краткую версию опросника КЖ Всемирной организации здравоохранения — WHOQOL-BREF, содержащую 26 вопросов. Из них 24 вопроса объединены в 4 домена (физическое и психологическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка, социальное благополучие), а 2 отдельных вопроса характеризуют оценку КЖ (первый вопрос) и удовлетворённость состоянием здоровья (второй вопрос). Оценку 4 доменов производили путём использования формул (**табл. 1**).

[1]Здоровое питание матери: лучшее начало жизни. Всемирная организация здравоохранения. 2016, 89 с. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/314493/Good-maternal-nutrition-The-best-start-in-life-rus.pdf?ua=1

[2] Грудное вскармливание. Вопрос-ответ. URL: https://www.vremyarozat.ru/soviet/gv/

Таблица 1 | Table 1

Методика оценки доменов краткой версии опросника WHOQOL-BREF/ Methodology for assessing the domains of the short version of the WHOQOL-BREF questionnaire

Домен WHOQOL-BREF WHOQOL-BREF domain	Формула расчёта для домена Calculation formula for the domain	Максимальное число баллов Maximum number of domain points
Физическое и психологическое благополучие Physical and psychological well-being	(6 − Q3) + (6 − Q4) + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18	35
Самовосприятие Self-perception	Q5 + Q6 + Q7 + Q11 + Q19 + (6 − Q26)	30
Микросоциальная поддержка Microsocial support	Q20 + Q21 + Q22	15
Социальное благополучие Social well-being	Q8 + Q9 + Q12 + Q13 + Q14 + Q23 + Q24 + Q25	40

Таблица 2 | Table 2

Характеристика диад «мать–ребёнок» и динамика прибавки в массе теле и росте у детей Characteristics of the "mother–child" dyads and the trend in weight gain and growth in children

Параметр Parameter	Min–max	M ± SD	Me (25; 75)
Возраст матерей, лет Age of mothers, years	21–42	31,7 ± 4,5	32 (29; 34)
Возраст детей, дней Infant age, days	1–120	57,3 ± 35,5	60 (30; 90)
Масса тела детей, г Infant body weight, g	1445–8300	5062,3 ± 1211,7	5000 (4130; 5800)

Общую оценку баллов по опроснику рассчитывали путём сложения баллов за 1-й и 2-й вопросы и за все 4 домена.

Дизайн и программа исследований рассмотрены и одобрены независимым локальным этическим комитетом. Больные дети старше 14 лет и законные представители пациентов младше 14 лет были ознакомлены с целями работы и дали добровольное письменное информированное согласие на участие в работе.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics v. 25». Размер выборки предварительно не рассчитывали. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В качестве мер средней тенденции рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), 25-й и 75-й квартили. Качественные данные анализировали с помощью метода χ^2 Пирсона и критерия Макнамара.

Результаты

Возраст матерей в среднем составил 32 года, возраст детей — 2 мес (**табл. 2**). При включении в работу у 67 (37%) детей недельная прибавка массы тела оказалась на границе нормальных значений или ниже её, что позволило заподозрить или диагностировать гипогалактию [5]. Подозрение на гипогалактию было в 56 (30,9%) случаях: недельная прибавка массы тела у 39 детей в возрасте до 3 мес жизни находилась в пределах 175–180 г, у 17 детей в возрасте 3–6 мес жизни — в пределах 115–120 г. Гипогалактия была диагностирована в 11 (6,1%) случаях: недельная прибавка массы тела у 8 детей в возрасте до 3 мес жизни была ниже 175 г/нед, у 3 детей в возрасте 3–6 мес жизни — ниже 115 г/нед. В зависимости от показателя недельной прибавки массы тела у детей кормящие женщины были распределены на 2 группы: 1-я (n = 114) — женщины с достаточным объёмом лактации; 2-я (n = 67) — женщины с гипогалактией или подозрением на гипогалактию.

Возраст матерей и детей, а также масса тела детей между группами, в которых применялось и не применялось специализированное питание для кормящих матерей, существенно не различались (**табл. 3**).

Отягощённый семейный анамнез по аллергическим болезням отмечен в 34,2% случаев; пищевая аллергия — в 11%; поллиноз — в 7,2%; аллергия на эпителий животных — в 5%, на пылевых клещей — в 1,1%, на древесину — в 0,5%; лекарственная аллергия — в 2,7%; фотодерматоз — в 0,5%; отёк Квинке и аллергия с неуточнённой этиологией — в 4,4%. Исключительно ГВ получали 72,9% детей, смешанное вскармливание — 27,1%. У детей в 1-й группе частота смешанного вскармливания составила 31,6%, во 2-й группе — 19,4%. При этом 39,2% матерей периодически отмечали у своих детей высыпания на коже аллергического характера. Поиском информации о питании женщины в периоде кормления грудью в сети интернет занимались 86,7% женщин, и 51,1% респонденток считают такую информацию в сети интернет недоста-

точной. При повторном анкетировании через 30 дней выявлено, что сохранить ГВ удалось в 96,7% случаев среди детей обеих групп.

Длительность плача у 47,5% детей до исследования превышала 1 ч. Из них в 11 (6,1%) случаях длительность плача у детей превышала 3 ч в сутки. Длительность плача детей обеих групп в начале исследования существенно не различалась. В то же время дети, у которых длительность плача составила больше 3 ч в сутки (16,5%), входили только во 2-ю группу. При этом согласно Римским критериям IV пересмотра длительность плача более 3 ч в сутки может говорить о наличии у ребёнка кишечных колик [6]. На основании этого дети с длительностью плача более 3 ч в сутки были исключены из рассмотрения.

Частота срыгивания у детей в начале в общей выборке составляла от 0 до 2 эпизодов в сутки лишь у половины детей (49,7%), а частота срыгиваний более 5 раз в сутки отмечена в 22,1% случаев. Значимых различий по частоте и объёму срыгиваний не выявлено.

Согласно ответам на вопросы по рекомендациям по питанию 96,1% респонденток оценили их как полезные и эффективные. Через 30 дней использования наших рекомендаций увеличилось число женщин, высоко оценивающих свой уровень знаний по питанию в период лактации, — с 38,7% до 63%. Участницы опроса высоко оценили эффективность электронных рекомендаций: в 82,9% случаев женщины сумели успешно скорректировать рацион, а в 81,2% случаев — расширить его.

Анализ изменений массы тела детей показал, что прибавка массы тела у детей 2-й группы оказалась значительно большей, чем у детей 1-й группы, что указывает на эффективность включения в рацион специализированного продукта для кормящих женщин (**табл. 3**).

При оценке длительности плача через 30 дней выявлена значимая положительная динамика: увеличилась доля детей с длительностью плача менее 1 ч с 52,5 до 75,7% ($p < 0,001$) и уменьшилась доля детей с длительностью плача в пределах 1,0–1,5 ч в сутки с 26,5 до 12,7% ($p < 0,001$). Через 30 дней после начала работы у всех детей продолжительность плача составляла не более 2 ч. Анализ длительности плача через 30 дней не выявил значимых различий между группами. При этом анализ внутри групп показал, что доля детей 1-й группы, у которых длительность плача составляла менее 1 ч, значимо возросла с 57 до 78,9% ($p < 0,001$). Доля детей во 2-й группе, у которых длительность плача составляла менее 1 ч, также незначительно увеличилась.

Частота и объём срыгиваний на 30-е сутки наблюдений уменьшились: значимо возросла доля детей, у которых частота регургитаций не превышала 2 эпизодов в сутки, с 49,7 до 66,3% ($p = 0,046$). При этом доля детей, которые срыгивали более 3 раз в сутки, значимо сократилась с 50,3 до 33,7% ($p = 0,018$). Анализ частоты и объёма срыгивания на 30-е сутки не выявил значимых различий между группами. При этом анализ внутри групп в 1-е и 30-е сутки показал, что в 1-й группе значимо снизилась доля детей, у которых частота срыгиваний превышала 3 эпизода в сутки ($p < 0,001$). Во 2-й группе доля детей, у которых частота регургитаций составляла до 2 эпизодов в сутки, значимо возросла с 58,2 до 70,1% ($p = 0,028$), значимо уменьшилось число детей, у которых частота эпизодов срыгивания была более 3 в сутки ($p < 0,001$).

Оценка КЖ женщин в период лактации показала значимую положительную динамику в отношении показателя «Физическое и психологическое благополучие» у всех участниц исследования в целом ($p = 0,020$) и у женщин 2-й группы ($p = 0,004$; **табл. 4**, **5**) на фоне проведения комплекса мероприятий по поддержке лактации, включавшего использование электронной версии рекомендаций по питанию для женщин в периоде кормления грудью и специализированного продукта для кормящих женщин. При этом значимых различий между группами женщин по КЖ в 1-е и 30-е сутки не выявлено.

Обсуждение

Среди различных подходов, направленных на увеличение распространённости ГВ, важное место принадлежит рациональному питанию беременных и кормящих женщин. В связи с этим очевидна необходимость разработки принципов рационального питания беременных и кормящих женщин, среднесуточных наборов продуктов питания и их ассортимента в соответствии с действующими нормами физиологической потребности с исполь-

Таблица 3 | Table 3

Изменения массы тела детей после включения в рацион кормящих женщин специализированного продукта
Changes in the body weight of children after the inclusion of a specialized product in the diet of nursing women

Параметры Parameters	1-я группа ($n = 114$) Group 1 ($n = 114$)			2-я группа ($n = 67$) Group 2 ($n = 67$)			p
	min–max	M ± SD	Me (25; 75)	min–max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст матерей, лет Age of mothers, years	21–42	32 ± 4,9	32 (29; 35)	22–40	31,1 ± 3,6	31 (28,5; 33,0)	0,21
Возраст детей, дней Infant age, days	4–120	56,0 ± 34,1	60 (28; 75)	29–120	59,5 ± 37,8	60 (30; 90)	0,66
Масса тела детей, г Infant body weight, g	3200–8300	5249,4 ± 1168,4	5200 (4430; 5950)	1445–8200	5029,0 ± 1247,2	5050 (4100; 5875)	0,28
Прибавка массы тела детей, г Weight gain in infants, g	710–925	818,0 ± 52,7	820 (780; 855)	780–1100	903,0 ± 95,3	900 (807,5; 970,0)	< 0,001

Таблица 4 | Table 4

Изменения КЖ всех обследованных матерей в 1-е и 30-е сутки исследования
Changes in the quality of life of all examined mothers on days 1 and 30 of the study

Показатель Parameter	1-е сутки | Day 1			30-е сутки | Day 30			*p*
	min–max	M ± SD	Me (25; 75)	min–max	M ± SD	Me (25; 75)	
КЖ Quality of life	2–5	3,7 ± 0,8	4 (3; 4)	2–4	3,6 ± 0,7	4 (3,7; 4,0)	0,46
Удовлетворённость состоянием здоровья Satisfaction with the state of health	2–5	3,5 ± 0,9	4 (3; 4)	1–5	3,3 ± 1,0	4 (2,7; 4,0)	0,56
Физическое и психологическое благополучие Physical and psychological well-being	12–28	23,1 ± 4,0	24 (20,7; 26,2)	17–34	25 ± 4,0	25 (23; 27)	0,020
Самовосприятие Self-perception	14–25	19,9 ± 3,0	21 (18; 21,2)	15–26	20,1 ± 2,8	20 (17,7; 22,0)	0,77
Микросоциальная поддержка Microsocial support	4–14	10,2 ± 2,7	11 (9,5; 12,0)	3–15	10,2 ± 3,0	11 (8,7; 12,0)	0,96
Социальное благополучие Social well-being	17–31	27,0 ± 3,4	28 (25,7; 29,2)	14–35	26,5 ± 4,8	29 (23,7; 29,2)	0,74
Общая оценка КЖ General assessment of the quality of life	54–103	87,4 ± 11,7	88 (82,5; 95,5)	56–119	88,4 ± 14,1	91 (76,7; 98,0)	0,73

Таблица 5 | Table 5

Изменения КЖ матерей с гипогалактией в 1-е и 30-е сутки исследования
Changes in the quality of life of mothers with hypogalactia on days 1 and 30 of the study

Показатель Parameter	1-е сутки | Day 1			30-е сутки | Day 30			*p*
	min–max	M ± SD	Me (25; 75)	min–max	M ± SD	Me (25; 75)	
КЖ Quality of life	3–4	3,8 ± 0,4	4 (4;4)	2–4	3,7 ± 0,6	4 (4;4)	0,7
Удовлетворённость состоянием здоровья Satisfaction with the state of health	2–4	3,5 ± 0,8	4 (3;4)	1–5	3,3 ± 1,2	4 (2;4)	0,73
Физическое и психологическое благополучие Physical and psychological well-being	19–28	23,2 ± 2,9	23 (21;25)	22–34	26,3 ± 3,4	25 (24;28)	0,004
Самовосприятие Self-perception	15–25	20,4 ± 3,1	21 (18;22)	15–26	20,1 ± 3,1	20 (18;22)	0,72
Микросоциальная поддержка Microsocial support	5–12	10,7 ± 2,2	12 (11;12)	6–15	10,6 ± 2,6	12 (9;12)	0,95
Социальное благополучие Social well-being	21–31	27,5 ± 2,7	28 (26;30)	20–35	27 ± 4,0	27 (24;29)	0,5
Общая оценка КЖ General assessment of the quality of life	72–103	89,1 ± 8,5	88 (84;94)	77–119	91,0 ± 12,2	90 (80;98)	0,18

зованием специализированных продуктов для данного контингента женщин с целью коррекции состава пищевых рационов по основным пищевым веществам (макро- и микронутриентов) [7]. Современными средствами, которые имеют высокую степень безопасности для здоровья матери и ребёнка, доказавшими свою эффективность, являются специализированные смеси для беременных и кормящих женщин. Они не только обогащают рацион дополнительным количеством питательных веществ, но и стимулируют секрецию грудного молока. Специализированные продукты для беременных и кормящих женщин показаны при анемии, сопутствующих хронических заболеваниях, токсикозе, многоплодной беременности, неблагоприятном акушерско-гинекологическом анамнезе (выкидыши, замершие беременности, случаи преждевременных родов), а также женщинам, которые не получают достаточного и сбалансированного питания [8–12]. Использование специализированных продуктов в питании кормящих женщин после преждевременных родов приводит не только к стимуляции лактации, но и к увеличению доли и продолжительности ГВ в катамнезе [11], профилактике неонатальных осложнений и оптимальной нутритивной поддержке недоношенного ребёнка [13].

Однако не менее важным фактором является внедрение современных возможностей поддержки лактации в широкую клиническую практику, а также повышение информированности женщин в вопросах питания в период кормления грудью. Ранее проведённое нами анкетирование женщин, имевших 1 или 2 детей, показало, что формирование у женщин представления в отношении адекватного рациона в периоде лактации происходило за счёт использования немедицинских околонаучных источников, в том числе непрофессиональных интернет-сайтов и порталов для матерей [1]. При этом сомнения в правильности рациона питания, связанные с недостоверными источниками информации, а также ложные представлении о «запрещённых» продуктах приводят к необоснованным элиминационным диетам, что способствует повышению уровня стресса у матерей. Считается, что этот фактор в свою очередь может негативно отразиться на продолжительности ГВ: напрямую — в связи со уменьшением эндогенной продукции пролактина и окситоцина, опосредованно — в связи с действием на центральную нервную систему [14]. Несмотря на то что в целом большинство матерей, заполнивших анкету, были информированы о необходимости разнообразного рациона в периоде лактации, в список «запрещённых», по мнению женщин, вошли такие продукты здорового питания, как мёд, креветки, орехи, свежие овощи и др. [1].

Учитывая эти факты, разработка и публикация электронной версии рекомендаций по питанию женщин в период лактации была призвана улучшить ситуацию и послужить мерой поддержки ГВ у кормящих матерей. Согласно полученным данным, 96,1% респонденток оценили рекомендации как полезные и эффективные. Через 30 дней следования рекомендациям число женщин, высоко оценивающих свой уровень знаний по питанию в период лактации, выросло с 38,7% до 63%. В 82,9% случаев женщины сумели успешно скорректировать рацион, в 81,2% случаев — расширить его. В обеих группах значимо снизились продолжительность плача и объём срыгиваний у младенцев, что может быть связано с проведённой коррекцией рациона матерей.

Важно отметить, что при повторном анкетировании через 30 дней выявлено, что сохранить ГВ удалось в 96,7% случаев у женщин обеих групп. Определение динамики массы тела детей выявило нормальные показатели у детей обеих групп, при этом важно отметить значимо более высокую прибавку массы тела у детей от матерей с гипогалактией, что продемонстрировало эффективность включения в рацион женщин специализированного продукта для стимуляции лактации.

Заключение

Следование электронной версии рекомендаций по питанию в период лактации способствовало повышению информированности женщин в вопросах питания, коррекции и расширению рациона кормящих матерей. Большинство женщин, участвовавших в исследовании, отметили пользу и эффективность рекомендаций. Комплексный подход к поддержке лактации с предоставлением электронной версии информационных материалов по питанию кормящих женщин, а также включение в рацион кормящих женщин специализированного продукта для лактирующих матерей позволили добиться сохранения ГВ и повышения КЖ по показателю «Физическое и психологическое благополучие». Это распространялось в том числе на женщин с гипогалактией и подозрением на гипогалактию.

Литература

(п.п. 3; 6 см. References)

1. Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г., Мошкина Н.А., Винярская И.В., Ясаков Д.С. Информированность женщин детородного возраста в вопросах питания в периоде кормления грудью. *Вопросы детской диетологии*. 2020; 18(2): 23–30. https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-2-23-30 https://elibrary.ru/cjkipn
2. Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г., Басаргина М.А., Мошкина Н.А., Ясаков Д.С. и др. Особенности питания женщин в период лактации: пути оптимизации. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(4): 252–8. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-252-258 https://elibrary.ru/dxcdmk
4. Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г. *Разговор о правильном питании в период кормления грудью: вы спрашиваете – мы отвечаем*. М.; 2020. https://elibrary.ru/hflgoy
5. *Методические рекомендации «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации»*. М.; 2019.
7. Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладодо О.Б., Продеус А.П., Басаргина М.А., Буцкая Т.В. и др. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2020; (5): 156–64. https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.156-64 https://elibrary.ru/dkrlqy
8. Гмошинская М.В., Коновалова Л.С., Демкина Е.Ю. Питание беременных и кормящих женщин: использование специализированных продуктов. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10(5): 81–7. https://elibrary.ru/ojnapd
9. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. *Питание беременных женщин, кормящих матерей и детей 1-го года жизни*. М.: МЕДпресс-информ; 2014.
10. Тутельян В.А., Конь И.Я. *Детское питание: руководство для врачей.* М.: МИА; 2017.
11. Киосов А.Ф. Поддержка лактации после преждевременных родов. *Вопросы детской диетологи*и. 2014; 12(6): 52–6. https://elibrary.ru/tgfoup
12. Барабаш Н.А., Мельникова У.В., Поженко В.В. *Гипогалактия. Современные способы коррекции и профилактики: методические рекомендации*. Томск: Офсет Центр; 2016.
13. Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е., Горяйнова А.Н. Дети после кесарева сечения: как улучшить их адаптацию и уменьшить риск развития патологических состояний. *Медицинский совет*. 2019; (11): 16–22. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-16-22 https://elibrary.ru/ciitjx
14. Гмошинская М.В. Факторы, влияющие на лактацию. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12(2): 139–41. https://elibrary.ru/pzxulz

References

1. Butskaya T.V., Fisenko A.P., Makarova S.G., Moshkina N.A., Vinyarskaya I.V., Yasakov D.S. Nutritional awareness of women of childbearing age during the breastfeeding period. *Voprosy detskoy dietologii.* 2020; 18(2): 23–30. https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-2-23-30 https://elibrary.ru/cjkipn (in Russian)
2. Butskaya T.V., Fisenko A.P., Makarova S.G., Basargina M.A., Moshkina N.A., Yasakov D.S., et al. Features of women's nutrition during lactation: ways to optimize. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2020; 23(4): 252–8. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-252-258 https://elibrary.ru/dxcdmk (in Russian)
3. Alianmoghaddam N., Phibbs S., Benn C. "I did a lot of Googling": A qualitative study of exclusive breastfeeding support through social media. *Women Birth.* 2019; 32(2): 147–56. https://doi.org/10.1016/j.wombi.2018.05.008
4. Butskaya T.V., Fisenko A.P., Makarova S.G. *Talking about Proper Nutrition During Breastfeeding: You Ask, We Answer [Razgovor o pravil'nom pitanii v period kormleniya grud'yu: vy sprashivaete – my otvechaem].* Moscow; 2020. https://elibrary.ru/hflgoy (in Russian)

5. Methodological recommendations «The program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation». Moscow; 2019. (in Russian)
6. Drossman D.A., Haster W.L. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1257–61. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035
7. Makarova S.G., Kodentsova V.M., Ladodo O.B., Prodeus A.P., Basargina M.A., Butskaya T.V., et al. Micronutrient status of a pregnant woman: deficiency-associated risks and correction methods. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; (5): 156–64. https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.156-64 https://elibrary.ru/dkrlqy (in Russian)
8. Gmoshinskaya M.V., Konovalova L.S., Demkina E.Yu. Nutrition of pregnant and nursing women: use of specialized nutrients. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10(5): 81–7. https://elibrary.ru/ojnapd (in Russian)
9. Kon' I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Abramova T.V. *Nutrition of Pregnant Women, Nursing Mothers and Children 1st Year of Life [Pitanie beremennykh zhenshchin, kormyashchikh materey i detey 1-go goda zhizni]*. Moscow: MEDpress-inform; 2014. (in Russian)
10. Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya. *Baby Food: A Guide for Doctors [Detskoe pitanie: rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: MIA; 2017. (in Russian)
11. Kiosov A.F. Support of lactation after premature labour. *Voprosy detskoy dietologii*. 2014; 12(6): 52–6. https://elibrary.ru/tgfoup (in Russian)
12. Barabash N.A., Mel'nikova U.V., Pozhenko V.V. *Gipogalaktiya. Modern Methods of Correction and Prevention: Methodological Recommendations [Gipogalaktiya. Sovremennye sposoby korrektsii i profilaktiki: metodicheskie rekomendatsii]*. Tomsk: Ofset Tsentr; 2016. (in Russian)
13. Kholodova I.N., Zaydenvarg G.E., Goryaynova A.N. Children after caesarean section: how to improve their adaptation and reduce the risk of pathological conditions. *Meditsinskiy sovet*. 2019; (11): 16–22. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-16-22 https://elibrary.ru/ciitjx (in Russian)
14. Gmoshinskaya M.V. Factors influencing on lactation. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013; 12(2): 139–41. https://elibrary.ru/pzxulz (in Russian)

Сведения об авторах:

Буцкая Татьяна Викторовна, депутат Государственной Думы VIII созыва, первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы по вопросам семьи, женщин и детей; ***Фисенко Андрей Петрович,*** доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; ***Ясаков Дмитрий Сергеевич,*** канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Ладо-до Ольга Борисовна,*** канд. мед. наук, руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»; ***Лебедева Айина Михайловна***, лаборант отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, аспирант ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; ***Галицкая Марина Геннадьевна,*** канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаб. клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Мошкина Наталья Алексеевна,*** советник департамента международного сотрудничества и связей с общественностью Минздрава России.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.381-003.24

Гурская А.С.[1], Сулавко М.А.[1], Баязитов Р.Р.[1], Екимовская Е.В.[1], Наковкин О.Н.[1], Карнута И.В.[1], Клепикова А.А.[1], Сагоян Г.Б.[2], Хагуров Р.А.[3], Фисенко А.П.[1]

Диагностика и лечение лимфатических мальформаций: опыт хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, 123001, Москва, Россия

Введение. Лимфатические мальформации (ЛМФ) являются врождённой патологией лимфатических сосудов, возникшей в процессе эмбриогенеза. Актуальность темы обусловлена редкостью этих форм патологии, разнообразием клинических проявлений, отсутствием клинических рекомендаций по лечению.
Цель: анализ собственного опыта диагностики и лечения ЛМФ в хирургическом отделении новорождённых и детей грудного возраста.
Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 27 историй болезни детей с различными формами ЛМФ за 2017–2022 гг.
Результаты. В зависимости от формы ЛМФ детям проводились консервативная терапия, склерозирование или радикальное удаление образования.
Выводы. Проведение генетического анализа на спектр синдромов избыточного роста необходимо всем пациентам с ЛМФ для уточнения этиологии процесса, предотвращения рецидивирования и профилактики осложнений.

Ключевые слова: *лимфатические мальформации; новорождённые; дети; хилоперитонеум; хилоторакс; октреотид; сиролимус; склерозирование*

Для цитирования: Гурская А.С., Сулавко М.А., Баязитов Р.Р., Екимовская Е.В., Наковкин О.Н., Карнута И.В., Клепикова А.А., Сагоян Г.Б., Хагуров Р.А., Фисенко А.П. Диагностика и лечение лимфатических мальформаций: опыт хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 242–251. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-242-251 https://elibrary.ru/ivbhwh

Для корреспонденции: ***Сулавко Мария Александровна,*** врач — детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста, sulavko.ma@nczd.ru

Участие авторов: Гурская А.С. — концепция и дизайн исследования; Сулавко М.А., Наковкин О.Н., Карнута И.В., Баязитов Р.Р., Екимовская Е.В, Хагуров Р.А., Сагоян Г.Б. — сбор и обработка материала; Гурская А.С., Сулавко М.А., Екимовская Е.В., Фисенко А.П. — написание текста, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Aleksandra S. Gurskaya[1], Mariya A. Sulavko[1], Rimir R. Bayazitov[1], Ekaterina V. Ekimovskaya[1], Oleg N. Nakovkin[1], Inna V. Karnuta[1], Anna A. Klepikova[1], Garik B. Sagoyan[2], Ruslan A. Hagurov[3], Andrey P. Fisenko[1]

Diagnosis and treatment of lymphatic malformations: experience of the surgical department for newborns and infants

[1]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation;
[3]N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, 123001, Russian Federation

Introduction. Lymphatic malformations (LM) are a congenital pathology of lymphatic vessels that arose during embryogenesis. The relevance of the research topic is due to the rarity, variety of clinical manifestations, and the lack of clinical recommendations for treatment. **Aim.** To evaluate our experience of surgical and conservative treatment of LM in the surgical department for newborns and infants.
Materials and methods. We performed a retrospective analysis of infants with various forms of LM treated at our department from 2017 to 2022. The study protocol was approved by the local ethics committee. The patients' parents gave written voluntary informed consent to participate in the study.
Results. Depending on the form of a LM, the infants underwent conservative therapy, sclerotherapy or surgical resection of the LM.
Conclusions. Genetic tests for the spectrum of overgrowth syndromes are necessary for all LM patients to clarify the etiology of the process, prevent recurrence and complications.

Keywords: *lymphatic malformations; newborns; children; chyloperitoneum; chylothorax; octreotide; sirolimus; sclerotherapy*

For citation: Gurskaya A.S., Sulavko M.A., Bayazitov R.R., Ekimovskaya E.V., Nakovkin O.N., Karnuta I.V., Klepikova A.A., Sagoyan G.B., Hagurov R.A., Fisenko A.P. Diagnosis and treatment of lymphatic malformations: experience of the surgical department for newborns and infants. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2023**;** 26(4): 242–251. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-242-251 https://elibrary.ru/ivbhwh

For correspondence: ***Mariya A. Sulavko,*** pediatric surgeon, Department of neonatal and pediatric surgery, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, sulavko.ma@nczd.ru

Contribution: Gurskaya A.S. — concept and design of the study; Sulavko M.A., Nakovkin O.N., Karnuta I.V., Bayazitov R.R., Ekimovskaya E.V., Khagurov R.A., Sagoyan G.B. — collection and processing of material; Gurskaya A.S., Sulavko M.A., Ekimovskaya E.V., Fisenko A.P. — writing and editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Gurskaya A.S., https://orcid.org/0000-0001-8663-2698
Sulavko M.A., https://orcid.org/0000-0001-9889-6295
Bayazitov R.R., https://orcid.org/0000-0002-2809-1894
Ekimovskaya E.V., https://orcid.org/0000-0001-5098-2266
Nakovkin O.N., https://orcid.org/0000-0002-5320-837X
Karnuta I.V., https://orcid.org/0000-0002-1707-102X
Klepikova A.A., https://orcid.org/0000-0002-3717-9281
Sagoyan G.B., https://orcid.org/0000-0002-7846-3473
Khagurov R.A., https://orcid.org/0000-0001-7944-8438
Fisenko A.P., https://orcid.org/0000-0001-8586-7946

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 19, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Лимфатические мальформации (ЛМФ) являются врождённой патологией строения лимфатических сосудов, которая возникает в процессе эмбриогенеза [1–3]. Оценить истинную распространённость сосудистых мальформаций (МФ) довольно сложно, поскольку в литературе часто встречается неправильное употребление терминов, несмотря на имеющуюся исчерпывающую классификацию Международного общества изучения сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies — ISSVA) [4–6]. Для уточнения данных о распространённости ЛМФ, течении заболевания, эффективности медикаментозного лечения в настоящее время проводится проспективное исследование[1]. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных основ патогенеза ЛМФ за счёт выявления генетических причин и определения ведущих механизмов их формирования в экспериментальных условиях [7, 8]. Обнаружены патогенные формы гена *MDFIC*, кодирующего белки, участвующие в формировании клапанного аппарата кровеносных и лимфатических сосудов. Дефицит данного гена уменьшает способность лимфатических эндотелиальных клеток к миграции. В эксперименте было показано, что наличие такой мутации приводит к нарушениям строения клапанов, расширению сосудов и формированию хилёзных выпотов в плевральной, брюшной полостях и в перикарде [9].

Генетически детерминированная избыточная продукция фактора роста эндотелия сосудов-С и его основного рецептора, который регулирует развитие лимфатической системы и экспрессируется исключительно в лимфатических эндотелиальных клетках, влияет на повышение лимфангиогенеза, а также способствует развитию простых и генерализованных ЛМФ. Возникновение инактивирующих мутаций приводит к недоразвитию лимфатической системы и формированию первичных лимфостазов и хилёзных выпотов. Часть одиночных соматических мутаций фиксируется в генах, которые кодируют компоненты путей передачи сигнала онкогенного фактора роста [10, 11].

В 2013 г. был предложен спектр синдромов избыточного роста (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum — PROS), объединяющий 3 группы редких заболеваний: заболевания с избыточным разрастанием тканей; болезни, имеющие в своём составе сосудистые МФ; болезни без сосудистых МФ [12]. Эти болезни обусловлены соматическими мутациями в гене, кодирующем фосфатидилинозитол-3-киназу (*PIK3CA*), — регуляторный белок, контролирующий ключевые функции клетки [13, 14]. Данная мутация выявляется в 80% случаев кистозных ЛМФ, причём при макрокистозных поражениях чаще, чем при микрокистозных. Мутации *PIK3CA* происходят *de novo* на постзиготном этапе; соответственно, для них характерен мозаицизм, что в значительной степени затрудняет диагностику и требует тщательного отбора материала для проведения анализа [15]. В настоящее время все сосудистые аномалии принято систематизировать согласно классификации ISSVA (**табл. 1**) [16–18].

Классификация лимфатических мальформаций (ЛМФ):

- простая (кистозная);
- крупнокистозная;
- мелкокистозная;
- смешанная кистозная;
- генерализованная лимфатическая аномалия;
- капошиформный лимфангиоматоз;
- ЛМФ в болезни Горхам–Стаута;
- канальный тип ЛМФ;
- «приобретённая» прогрессирующая лимфатическая аномалия;
- первичный лимфостаз;
- другие.

Одним из возможных проявлений ЛМФ является первичный хилёзный выпот. Вопросы лечения хилёзных выпотов крайне актуальны, поскольку, учитывая редкость этой патологии, не существует общепринятого эффективного протокола терапии, патологические потери при хилоперитонеуме (ХП) и хилотораксе (ХТ) достаточно быстро приводят к развитию водно-элек-

[1]URL: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT02399527

тролитных нарушений, гипоальбуминемии, анемии, лимфопении, нарушениям свертывающей системы крови. Число неблагоприятных исходов при ХП и ХТ достигает 30–50% [19–21]. Этиология хилёзных выпотов, как и всего спектра ЛМФ, недостаточно изучена. Они могут относиться к генерализованным диффузным лимфатическим аномалиям, канальному типу ЛМФ или являться осложнением при лечении кистозных ЛМФ. Есть данные о связи ХП с генетическими синдромами Шершевского–Тернера, Дауна, Клиппеля–Треноне–Вебера, Горэма, Нунан [22, 23].

Пороки развития лимфатической системы могут иметь подострое течение и носить прогрессирующий характер, соответственно к моменту рождения симптомы заболевания могут отсутствовать, поэтому некоторые авторы предлагают хилёзный выпот, возникший до 3 мес жизни, считать врождённым [24, 25]. Развитие вторичного хилёзного выпота связано с травматическим разрывом лимфатического сосуда — повреждением при оперативном вмешательстве или постановке центральных венозных катетеров, а также при любых состояниях, которые влекут за собой повышение давления в лимфатических сосудах [26].

Актуальность вопросов диагностики и лечения сосудистых МФ у детей обусловлена широким спектром клинических проявлений даже в рамках одной нозологической формы, а также связанными с этим трудностями при постановке диагноза и прогрессивным течением. Часто лимфатические образования имеют сложную анатомическую локализацию, прилегают к крупным сосудисто-нервным пучкам. Хирургическое лечение отличается частыми рецидивами и риском развития тяжёлых осложнений [27, 28]. Кроме того, поскольку этиология ЛМФ остаётся недостаточно изученной, отсутствует общепризнанная патогенетическая терапия.

Цель работы — проанализировать собственный опыт диагностики и лечения лимфатических мальформаций в хирургическом отделении новорождённых и детей грудного возраста.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ историй болезни детей, находившихся в хирургическом отделении новорождённых и детей грудного возраста с 2017 по 2022 г. с диагнозами: ЛМФ, ХП, ХТ. Всего проанализировано 27 историй болезни, из них 15 больных имели кистозный тип ЛМФ (**табл. 2**).

Распределение кистозных МФ по локализации:
- челюстно-лицевая область — 1;
- шея — 5;
- подмышечная область — 2;
- брыжейка кишки — 3;
- забрюшинное пространство — 1;
- комбинированные поражения:
- шея + подмышечная область — 1;
- челюстно-лицевая область + шея — 1;
- шея + средостение — 1.

Трое наблюдаемых нами больных имели сложные формы КВЛМ, в 2 случаях — ЛМФ, ассоциированную с гипертрофией конечности (синдром Клиппеля–Трено-

Таблица 1 | Table 1

Классификация сосудистых образований (ISSVA, 2018)
Classification of vascular anomalies (ISSVA, 2018)

Сосудистые аномалии Vascular anomalies				
↓	↓			
Сосудистые опухоли Vascular tumors	Сосудистые МФ | Vascular malformations			
	↓	↓	↓	↓
Доброкачественные; пограничные или умеренно агрессивные; злокачественные Benign; borderline or moderately aggressive; malignan	Простые Simple	Комбинированные Combined	По наименованию крупных сосудов Of major maned vessels	Ассоциированные с другими аномалиями Associated with other anomalies
	Капиллярная МФ; венозная МФ; ЛМФ; артериовенозная МФ; артериовенозная фистула Capillary malformation; venous malformation; LM; arteriovenous malformations; arteriovenous fistulae	Капиллярно-венозная МФ; капиллярно-лимфатическая МФ; венозно-лимфатическая МФ; капиллярно-венозно-лимфатическая МФ (КВЛМФ) и др. Capillary + venous malformation; capillary + LM; venous + LM; capillary + venous + LM	Поражающие: • артерии; • вены; • лимфатические сосуды Аномалии: • происхождения; • хода; • числа; • протяжённости и диаметра; • персистенция (эмбриональные сосуды) Affecting: • arteries; • veins; • lymphatics Anomalies of: • origin course; • number; • length diameter; • persistence (of embryonal vessel)	Синдром Клиппеля–Треноне; синдром Паркса–Вебера; синдром CLAPO; синдром CLOVES; синдром Стурдже–Вебера и др. Klippel–Trenaunay syndrome; Parkes–Weber syndrome; CLAPO syndrome; CLOVES syndrome; Sturge–Weber syndrome et al.

Таблица 2 | Table 2

Пациенты с кистозным типом ЛМФ
Patients with cystic LM

Пациенты Patients	Возраст на момент поступления, дни Age at admission, days	Диагноз Diagnosis	Склерозирующая терапия Sclerotherapy	Удаление Resection	Лимфорея Lymphorrhea	Октреотид Octreotid	Сиролимус Sirolimus	Гистология Histology	Генетика (PROS) Genetics (PROS)
1	35	ЛМФ шеи и средостения LM of neck and mediastinum	–	+	–	–	–	Кистозная ЛМФ Cystic LM	Нет данных No data
2	30	ЛМФ шеи справа LM of the right side of the neck	2	–	–	–	–	–	Нет данных No data
3	7	ЛМФ подмышечной области слева LM of the left axillary area	–	+	+	–	0,05 мг 2 раза в день 0.05 mg 2 times/day	Кистозная ЛМФ Cystic LM	Нет данных No data
4	135	ЛМФ шеи и подмышечной области справа LM of the right axillary area	2	–	–	–	0,2 мл 2 раза в день 0.2 ml 2 times/day	–	Нет данных
5	25	ЛМФ брыжейки толстой кишки LM of mesocolon	–	+	–	–	–	Кистозная ЛМФ Cystic LM	Нет данных No data
6	13	ЛМФ шеи справа LM of the right side of the neck	–	+	–	–	–	Кистозная ЛМФ Cystic LM	Нет данных No data
7	64	ЛМФ поднижнечелюстной области, шеи слева, дна полости рта, языка, надгортанника LM of the submaxillary area, left side of the neck, oral cavity floor, tongue, epiglottis	–	–	–	–	0,1 мл 2 раза в день 0.1 ml 2 times/day	–	Нет данных No data
8	28	ЛМФ шеи слева LM of the left side of the neck	1	–	–	–	–	–	Нет данных No data
9	25	ЛМФ шеи справа LM of the right side of the neck	–	+	–	–	–	Кистозная ЛМФ Cystic LM	Нет данных No data
10	39	Мелкокистозная ЛМФ забрюшинного пространства Microcystic LM of retroperitoneum	–	+	–	–	0,5 мл 2 раза в день 0.5 ml 2 times/day	Кистозная ЛМФ Cystic LM	PROS+
11	151	ЛМФ брыжейки и стенки тонкой кишки LM of mesoileum and intestine	–	+	–	–	–	Кистозная ЛМФ Cystic LM	PROS+
12	156	ЛМФ брыжейки тонкой кишки LM of mesoileum	–	+	+	14 дней | days	–	Кистозная ЛМФ Cystic LM	PROS+
13	38	ЛМФ шеи слева LM of the left side of the neck	1	–	–	–	–	–	Нет данных No data
14	3	ЛМФ левой щеки LM of the left cheek	1	–	–	–	–	–	Нет данных No data
15	224	ЛМФ левой подмышечной области LM of left axillary area	2	–	–	–	–	–	Нет данных No data

не–Вебера) [22] (**табл. 3**). Самой сложной группой больных были дети с различного типа хилёзными выпотами (n = 10) (**табл. 4**).

Возраст пациентов на момент начала лечения составил от 3 до 224 дней, медиана — 35 дней. Девочек было 11, мальчиков — 16. Диагноз ставили на основании данных ультразвукового исследования и компьютерной томографии. При наличии хилёзного выпота проводили биохимический и цитологический анализ дренажной жидкости. Пациенту с комбинированным типом сосудистой МФ выполнена биопсия образования, пациентам с синдромом Клиппеля–Треноне–Вебера — ангиографическое исследование. У части пациентов в рамках начатой совместно с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России работы выполнено генетическое исследование на спектр синдромов избыточного роста. Пациентам с положительными результатами назначалась таргетная терапия алпелисибом.

Детям с кистозными ЛМФ объём хирургического лечения был выбран в зависимости от локализации образования [29–31].

Всем пациентам при выявлении лимфореи назначалось полное парентеральное питание, консервативная терапия синтетическим аналогом соматостатина — октреотидом в дозировке 5–10 мкг/кг/ч. При отсутствии эффекта в течение 10–14 дней принималось решение о назначении иммуносупрессивной терапии сиролимусом в стартовой дозировке 0,1 мг/сут (суспензия 1 мг/мл) с коррекцией дозы до достижения концентрации в плазме крови 8–14 нг/мл [32, 33].

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов. Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом.

Результаты

Локализация лимфатических мальформаций в области шеи является одной из самых часто встречающихся форм [34]. В нашем отделении было пролечено 5 таких пациентов. В 3 случаях выполнялось склерозирование пенообразующим веществом, в 2 случаях — радикальное удаление образования. Рецидивов не отмечалось. Ребёнку с ЛМФ челюстно-лицевой области выполнено склерозирование пенообразующим веществом, по данным ультразвукового исследования мягких тканей через 7 мес после процедуры патологии не отмечено.

При локализации в подмышечной области у 1 больного выполнено склерозирование и ещё в 1 случае произведено радикальное удаление образования. После оперативного вмешательства отмечалась длительная лимфорея, что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии, было проведено лечение сиролимусом с положительным эффектом, явления лимфореи купированы, рецидивов не отмечалось.

Всем детям с локализацией процесса в брыжейке кишки выполнены радикальное удаление образования, резекция участка кишки, несущего образование, наложение межкишечного анастомоза. У 1 больного в послеоперационном периоде отмечалась лимфорея, которая была купирована назначением октреотида [35, 36].

При локализации ЛМФ в забрюшинном пространстве возникли диагностические трудности. Дифференциальный диагноз проводился с 3–4 типом тератомы крестцово-копчиковой области. После проведения компьютерной томографии с контрастированием заподозрена ЛМФ, а патогистологическое исследование подтвердило диагноз кистозной формы ЛМФ. Клинически у этого больного отмечалось развитие судорожного синдрома, при выполнении МРТ с контрастированием были выявлены множественные аномалии развития коры больших полушарий головного мозга и мозжечка; вторичная деформация и асимметричное расширение боковых желудочков, при проведении электроэнцефалограммы в бодрствовании и во сне регистрировалась эпилептиформная активность. Выполнено генетическое исследование на спектр синдромов избыточного роста, получен положительный результат, назначена таргетная терапия алпелисибом.

У 3 больных имелось поражение более чем одной анатомической области, что потребовало комбинированной терапии: склерозирования, резекции и назначения иммуносупрессивной терапии. Кроме пациентов с кистозной формой ЛМФ в отделении получили лечение 2 больных с синдромом Клиппеля–Треноне (КВЛМФ с гипертрофией конечности) и 1 пациент со сложной формой КВЛМФ (диагноз установлен на основании гистологического исследования). Всем этим больным была подобрана иммуносупрессивная терапия, однако у 1 больного родители отказались от лечения. У ребёнка с тяжелейшей формой КВЛМФ на фоне терапии отмечалась выраженная положительная динамика и за 2,5 года отмечена практически полная регрессия образований. Однако в дальнейшем кон-

Таблица 3 | Table 3

Пациенты с комбинированным и ассоциированным с другими аномалиями типами сосудистых МФ
Patients with combined and associated with other anomalies type of vascular anomalies

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Лечение Treatment	Исход Outcome	Генетическое исследование Genetic test
1	КВЛМФ Capillary + venous + LM	Сиролимус Sirolimus	Умер Lethal outcome	Не проводилось No data
2	Синдром Клиппеля–Треноне–Вебера Klippel–Trénaunay–Weber syndrome	Сиролимус Sirolimus	Родители отказались от лечения Parents refused treatment	Не проводилось No data
3	Синдром Клиппеля–Треноне–Вебера Klippel–Trénaunay–Weber syndrome	Сиролимус Sirolimus	Получает по настоящее время On treatment until now	Не проводилось No data

Таблица 4 | Table 4

Пациенты с хилоперитонеумом и хилотораксом
Patients with chyloperitoneum and chylothorax

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Оперативные вмешательства, предшествовавшие развитию хилёзного выпота Surgical treatment before the manifestation of chylous exudate	Возраст на момент проведения операции, сутки жизни Age of surgery, day of life	Хилёзный выпот Chylous exudate	Время возникновения хилёзного выпота и выполнения дренирования, сутки после операции Time of chylous exudate manifestation and drainage placement, postoperative day
1	Врождённый ХП Congenital CP	Не было No surgery	–	ХП Chyloperitoneum	С рождения. Дренирование брюшной полости на 122-е сутки жизни From birth. Abdominal drainage was placed on the 122nd day of life
2	VATER-ассоциация: атрезия двенадцатиперстной кишки; атрезия ануса и прямой кишки, без свища; атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом; врождённый гидронефроз слева VATER syndrome (anal atresia; distal tracheoesophageal fistula, esophageal atresia; atresia of duodenum; left kidney anomaly)	Наложение дуодено-дуоденоанастомоза; выведение колостомы; торакоскопическая перевязка трахеопищеводного свища; гастростомия; эзофагостомия; цистоскопия. Duodenal atresia repair (Kimura diamond duodenoduodenostomy), colostomy, thoracoscopic ligation of tracheoesophageal fistula; gastrostomy; esophagostomy; cystoscopy.	1	ХП Chyloperitoneum	22
3	Врождённая кишечная непроходимость; атрезия тощей кишки 1-го типа; незавершённый поворот кишечника. Congenital intestinal obstruction; Intestinal atresia, type I. Intestine malrotation	Резекция мембраны двенадцатиперстной кишки Resection of intestinal membrane*	1		
		Наложение межкишечного анастомоза Primary intestine repair (anastomosis)	18	ХП Chyloperitoneum	22
4	Омфалоцеле больших размеров (размер дефекта 7 × 8 см) Giant omphalocele (size of the defect 7 × 8 cm)	Первичная радикальная пластика передней брюшной стенки Primary closure of omphalocele	3	ХП Chyloperitoneum	7
5	Атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом; врождённый порок сердца: правосформированное праворасположенное сердце; краниосиностоз Distal tracheoesophageal fistula, esophageal atresia; congenital heart disease:dextrocardia; craniosynostosis	Торакоскопическое наложение эзофаго-эзофагоанастомоза; перевязка трахеопищеводного свища Thoracoscopic ligation of tracheoesophageal fistula, primary esophageal atresia repair	3	ХТ Chylothorax	4
6	Мекониевый илеус Meconium ileus	Наложение илеостомы Ileostomy	14		
		Реконструкция илеостомы Re-ileostomy	25		
		Закрытие илеостомы; наложение межкишечного анастомоза Ileostomy closure (anastomosis)	122	ХТ Chylothorax	3

Продолжение табл. 4 см. на стр. 248.

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Оперативные вмешательства, предшествовавшие развитию хилёзного выпота Surgical treatment before the manifestation of chylous exudate	Возраст на момент проведения операции, сутки жизни Age of surgery, day of life	Хилёзный выпот Chylous exudate	Время возникновения хилёзного выпота и выполнения дренирования, сутки после операции Time of chylous exudate manifestation and drainage placement, postoperative day
7	Атрезия пищевода с дистальным и проксимальным трахеопищеводным свищом; дивертикул Меккеля Proximal and distal tracheoesophageal fistulae, esophageal atresia; Meckel's diverticulum	Торакотомия, перевязка трахеопищеводного свища; наложение эзофаго-эзофагоанастомоза Thoracotomy, ligation of distal tracheoesophageal fistulae, primary esophageal atresia repair	0		
		Лапаротомия; удаление дивертикула Меккеля; фундопликация по Ниссену; гастростомия по Кадеру Laparotomy, resection of Meckel's diverticulum, Nissen fundoplication, gastrostomy by Cader	20	ХП Chyloperitoneum	15
		Разобщение изолированного трахеопищеводного свища в шейном отделе; гастростомия; фундопликация Ligation of proximal tracheoesophageal fistulae, re-fundoplication, re-gastrostomy	47		
8	ЛМФ брыжейки тонкой кишки Cystic LM of mesoileum	Удаление образования; наложение межкишечного анастомоза Laparotomy, partial intestinal resection, intestinal anastomosis	156	ХП Chyloperitoneum	6 (дренирование не проводилось, дренаж после операции) 6 (abdominal drainage was placed during the initial operation)
9	Добавочная верхняя полая вена в коронарный синус; открытый артериальный проток; врождённая высокая частичная непроходимость; мембрана двенадцатиперстной кишки; незавершённый поворот кишечника Additional vena cava superior draining into the coronary sinus; open arterial duct; congenital high partial obstruction; duodenal membrane, intestinal malrotation	Сужение лёгочной артерии; перевязка открытого артериального протока Pulmonary artery banding, ligation of the open arterial duct	81		
		Лапаротомия; дуоденодуоденоанастомоз по Кимура; операция при незавершённом повороте кишечника. Laparotomy; Duodenal atresia repair (Kimura diamond duodenoduodenostomy); operation for intestinal malrotation	122	ХП Chyloperitoneum	12
10	Врождённый ХТ; спонтанный пневмоторакс справа Congenital chylothorax; spontaneous pneumothorax on the right	Нет Nil	–	ХТ Chylothorax	С рождения. Дренирование плевральной полости на 2-е сутки жизни From the birth. Chest drainage was placed on the 2nd day of life

троль концентрации сиролимуса в плазме крови не проводился, родители перешли на таблетированную форму препарата по собственному усмотрению, это повлекло развитие осложнений, приведших к неблагоприятному исходу.

Лечение хилёзных выпотов у всех больных было консервативным. В первую очередь для уменьшения продукции лимфы пациенты переводились на полное парентеральное питание и назначалась терапия, при отсутствии эффекта проводился подбор иммуносупрессивной терапии сиролимусом. В нашей работе консервативное лечение привело к положительным результатам у всех пациентов. Лечение октреотидом было эффективно у 5 детей. Нежелательных реакций и осложнений при этом не отмечено. Назначенная при отсутствии положительной динамики иммуносупрессивная терапия сиролимусом дала положительный результат во всех 5 наблюдениях. Однако у 1 больного

потребовалась отмена препарата через 8 нед в связи с развитием осложнений (артрит коленных суставов и угнетение белого ростка крови), хотя концентрация препарата в плазме крови соответствовала принятому терапевтическому коридору. После отмены препарата рецидива ХП не отмечалось.

Обсуждение

Эффективным методом лечения кистозных форм ЛМФ является хирургический [37], и только в случае невозможности проведения склерозирования или радикального удаления образования рассматривается вопрос о консервативной терапии [38]. В нашей выборке данная тактика также была эффективной. Однако анализ материала свидетельствует, что в динамике при лечении этих больных нужно по возможности чаще дополнять хирургическое лечение консервативной терапией для профилактики осложнений и рецидивов.

Другой особенностью проведённого лечения является установленная в клинических условиях эмпирическая закономерность: чтобы иметь основания для проведения таргетной терапии ЛМФ у новорождённых и детей раннего возраста, необходимо выполнять генетический анализ на спектр синдромов избыточного роста. В нашей выборке 3 больным был выполнен этот анализ, у всех получены положительные результаты, назначен таргетный препарат алпелисиб с хорошим эффектом. При формировании хилёзных выпотов в послеоперационном периоде у больных без генетического анализа невозможно достоверно определить причину развития этой формы патологии [39, 40]. Выяснение причины позволит назначить патогенетическую терапию и улучшить прогноз.

На сегодняшний день при развитии хилёзных выпотов, первичных или возникших в послеоперационном периоде, больному назначается полное парентеральное питание, терапия октреотидом, что способствует снижению продукции лимфы [41]. При отсутствии эффекта после 10–14 дней наблюдения за таким больным рассматривается вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии сиролимусом [42]. Однако пока нет чётких рекомендаций по срокам ожидания эффекта от терапии октреотидом. По нашему мнению, при отсутствии положительной динамики в виде уменьшения объёма отделяемого по дренажу более 7–10 дней следует менять тактику лечения. В нашей выборке средние сроки получения положительного эффекта от введения октреотида сопоставимы с имеющимися данными (10–14 дней) [41].

Иммуносупрессивная терапия сиролимусом используется в лечении различных форм ЛМФ с хорошим терапевтическим эффектом [43]. Этот положительный опыт был экстраполирован на пациентов с хилёзными выпотами, дозирование препарата происходит аналогичным образом. В своём исследовании мы опирались на рекомендации по дозированию сиролимуса у новорождённых [44], однако терапевтического коридора концентраций препарата в плазме крови в некоторых случаях мы достигали при меньших дозировках. Рекомендации по длительности курса иммуносупрессивной терапии у больных с ЛМФ пока не разработаны [45, 46].

Заключение

Учитывая редкость ЛМФ в популяции, полученные нами данные основаны на небольшой серии случаев. Требуется дальнейшее накопление опыта ведения таких больных для разработки протоколов обследования и повышения эффективности их лечения. Несомненно, что в процесс обследования больных с ЛМФ следует включать генетический анализ на спектр синдромов избыточного роста [47, 48].

Литература

(1–11; 13–23; 25–28; 33–48 см. References)

12. Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А. и др. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией PIK3CA. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022; 9(1): 29–44. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44 https://elibrary.ru/gayqoy
24. Кучеров Ю.И., Холоднова Н.В., Адлейба С.Р., Белая А.Л., Макарова Л.М., Овсянникова М.А. и др. Хилоперитонеум у новорожденных: этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Детская хирургия*. 2019; 23(3): 139–42. http://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-3-139-142 https://elibrary.ru/tgzpra
29. Гурская А.С., Наковкин О.Н., Фисенко А.П., Баязитов Р.Р., Ахмедова Д.М., Карнута И.В. и др. Успешный опыт иммуносупрессивной терапии новорождённого ребёнка с врождённым хилоперитонеумом и множественными пороками развития. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 321–5. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-321-325 https://elibrary.ru/mkcslh
30. Щукина А.А., Мокрушина О.Г., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю. Актуальные вопросы диагностики и лечения омфалоцеле новорождённых. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(2): 126–31. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-126-131 https://elibrary.ru/hrmzbe
31. Поддубный И.В., Сытьков В.В., Яцык С.П., Смирнов И.Е., Кучеров Ю.И., Рехвиашвили М.Г. и др. Мультидисциплинарное лечение новорожденного с врожденным хилотораксом. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(3): 208–12. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-208-212 https://elibrary.ru/qzugnw
32. Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020; 7(3): 22–31. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31 https://elibrary.ru/wkdtjc

References

1. Kulungowski A.M., Patel M. Lymphatic malformations. *Semin. Pediatr. Surg.* 2020; 29(5): 150971. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150971
2. Poget M., Fresa M., El Ezzi O., Saliou G., Doan M.T., de Buys Roessingh A. Lymphatic malformations in children: retrospective review of surgical and interventional management. *Pediatr. Surg. Int*. 2022; 39(1): 36. https://doi.org/10.1007/s00383-022-05320-x
3. Olive G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L. The lymphatic vasculature in the 21st century: novel functional roles in homeostasis and disease. *Cell.* 2020; 182(2): 270–96. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.039
4. Sadick M., Müller-Wille R., Wildgruber M., Wohlgemuth W.A. Vascular anomalies (Part I): classification and diagnostics of vascular anomalies. *Rofo.* 2018; 190(9): 825–35. https://doi.org/10.1055/a-0620-8925
5. Kunimoto K., Yamamoto Y., Jinnin M. ISSVA classification of vascular anomalies and molecular biology. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(4): 2358. https://doi.org/10.3390/ijms23042358
6. Das A., Goyal A., Sangwan A., Bhalla A.S., Kumar A., Kandasamy D., et al. Vascular anomalies: nomenclature, classification, and imaging algorithms. *Acta Radiol.* 2023; 64(2): 837–49. https://doi.org/10.1177/02841851221082241

7. Byrne A.B., Brouillard P., Sutton D.L., Kazenwadel J., Montazaribarforoushi S., Secker G.A., et al. Pathogenic variants in MDFIC cause recessive central conducting lymphatic anomaly with lymphedema. *Sci. Transl. Med*. 2022; 14(634): eabm4869. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abm4869
8. Shaheen M.F., Tse J.Y., Sokol E.S., Masterson M., Bansal P., Rabinowitz I., et al. Genomic landscape of lymphatic malformations: a case series and response to the PI3Kα inhibitor alpelisib in an N-of-1 clinical trial. *Elife.* 2022; 11: e74510. https://doi.org/10.7554/eLife.74510
9. Snyder E.J., Sarma A., Borst A.J., Tekes A. Lymphatic anomalies in children: update on imaging diagnosis, genetics, and treatment. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2022; 218(6): 1089–101. https://doi.org/10.2214/AJR.21.27200
10. Queisser A., Seront E., Boon L.M., Vikkula M. Genetic basis and therapies for vascular anomalies. *Circ. Res*. 2021; 129(1): 155–73. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318145
11. Hughes M., Hao M., Luu M. PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32(4): 539–46. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000923
12. Sagoyan G.B., Kletskaya I.S., Imyanitov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., et al. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the PIK3CA mutation. Literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2022; 9(1): 29–44. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44 https://elibrary.ru/gayqoy (in Russian)
13. Akgumus G., Chang F., Li M.M. Overgrowth syndromes caused by somatic variants in the phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/mammalian target of rapamycin pathway. *J. Mol. Diagn.* 2017; 19(4): 487–97. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.04.001
14. Chen H., Gao W., Liu H., Sun B., Hua C., Lin X. Updates on diagnosis and treatment of PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Ann. Plast. Surg*. 2023; 90(5S Suppl. 2): 209–15. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003389
15. Reynolds G., Cardaropoli S., Carli D., Luca M., Gazzin A., Coppo P., et al. Epidemiology of the disorders of the Pik3ca-related overgrowth spectrum (Pros). *Eur. J. Hum. Genet.* 2023. https://doi.org/10.1038/s41431-023-01414-9
16. Dasgupta R., Fishman S.J. ISSVA classification. *Semin. Pediatr. Surg*. 2014; 23(4): 158–61. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016
17. Andrews L., Shope C., Lee L.W., Hochman M. Vascular anomalies: nomenclature and diagnosis. *Dermatol. Clin.* 2022; 40(4): 339–43. http://doi.org/10.1016/j.det.2022.06.007
18. Utami A.M., Lokhorst M.M., Meijer-Jorna L.B., Kruijt M.A., Horbach S.E.R., de Boer O.J., et al. Lymphatic differentiation and microvascular proliferation in benign vascular lesions of skin and soft tissue: Diagnostic features following the International Society for The Study of Vascular Anomalies Classification-A retrospective study. *JAAD Int*. 2023; 12: 15–23. https://doi.org/10.1016/j.jdin.2023.03.009
19. Bellini C., Ergaz Z., Radicioni M., Forner-Cordero I., Witte M., Perotti G., et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology*. 2012; 45(3): 91–102.
20. Aboudara M., Maldonado F. Update in the management of pleural effusions. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103(3): 475–85. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.007
21. Miranda W.R., Oh J.K. Effusive-constrictive pericarditis. *Cardiol. Clin*. 2017; 35(4): 551–8. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.07.008
22. Harnarayan P., Harnanan D. The Klippel-Trénaunay syndrome in 2022: Unravelling its genetic and molecular profile and its link to the limb overgrowth syndromes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2022; 18: 201–9. https://doi.org/10.2147/VHRM.S358849
23. Lui J.C., Baron J. Epigenetic causes of overgrowth syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023; dgad420. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad420
24. Kucherov Yu.I., Kholodnova N.V., Adleyba S.R., Belaya A.L., Makarova L.M., Ovsyannikova M.A., et al. Chyloperitoneum in newborns: etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment. *Detskaya khirurgiya*. 2019; 23(3): 139–42. http://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-3-139-142 https://elibrary.ru/tgzpra (in Russian)
25. Ayman A., El-Asmar Khaled M., Mohamed M., Sameh A. Surgical management of congenital chylous ascites. *Ann. Pediatr. Surg.* 2018; 14(2): 56–9. https://doi.org/10.1097/01.XPS.0000525972.33509.0
26. Barrera C.A., Victoria T., Escobar F.A., Krishnamurthy G., Smith C.L., Moldenhauer J.S., et al. Imaging of fetal lymphangiectasias: prenatal and postnatal imaging findings. *Pediatr. Radiol.* 2020; 50(13): 1872–80. https://doi.org/10.1007/s00247-020-04673-6
27. Johnson A.B., Richter G.T. Surgical considerations in vascular malformations. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2019; 22(4): 100635. https://doi.org/10.1016/j.tvir.2019.100635
28. Pessanha I., Bravo M., Piedade C., Lopes M.F. Complex lymphatic malformations in pediatrics: a review of treatment options. *Minerva Pediatr. (Torino)*. 2022; 74(1): 70–80. https://doi.org/10.23736/S2724-5276.20.06037-5
29. Gurskaya A.S., Nakovkin O.N., Fisenko A.P., Bayazitov R.R., Akhmedova D.M., Karnuta I.V., et al. Successful immunosuppressive treatment of chyloperitoneum in the newborn infant with multiple congenital anomalies. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2022; 25(5): 321–5. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-321-325 https://elibrary.ru/mkcslh (in Russian)
30. Shchukina A.A., Mokrushina O.G., Gurskaya A.S., D'yakonova E.Yu. Current issues of diagnosis and treatment of neonatal omphalocele. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(2): 126–31. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-126-131 https://elibrary.ru/hrmzbe (in Russian)
31. Poddubnyy I.V., Syt'kov V.V., Yatsyk S.P., Smirnov I.E., Kucherov Yu.I., Rekhviashvili M.G., et al. Multidisciplinary approach in the treatment of a newborn child with chylotorax. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(3): 208–12. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-208-212 https://elibrary.ru/qzugnw (in Russian)
32. Donyush E.K., Kondrashova Z.A., Polyaev Yu.A., Garbuzov R.V. Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2020; 7(3): 22–31. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31 https://elibrary.ru/wkdtjc (in Russian)
33. Roehr Ch.C., Jung A., Proquitté H., Blankenstein O., Hammer H., Lakhoo K., et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2006; 32(5): 650–7. https://doi.org/10.1007/s00134-006-0114-9
34. Saibene A.M., Rosso C., Felisati G., Pignataro L., Schindler A., Ghilardi G., et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck lymphatic malformations: a systematic review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2023; 280(8): 3529–40. https://doi.org/10.1007/s00405-023-07991-1
35. Lau A.C.W., Hsu P.Y.H., Ng D., Luecke K., Nayar S. Management of malignant chylothorax with subcutaneous octreotide treatment. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother*. 2021; 35(1): 48–51. https://doi.org/10.1080/15360288.2021.1883180
36. Jenkinson A.C., McGuinness J., Prendiville T. Octreotide for acquired chylothorax in pediatric patients post-cardiothoracic surgery for congenital heart disease: a systematic review. *Pediatr. Cardiol*. 2023; 44(2): 297–305. https://doi.org/10.1007/s00246-022-03024-6
37. Scuglia M., Conforti A., Valfrè L., Totonelli G., Iacusso C., Iacobelli B.D., et al. Operative management of neonatal lymphatic malformations: lesson learned from 57 consecutive cases. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 709223. https://doi.org/10.3389/fped.2021.709223
38. Markovic J.N., Nag U., Shortell C.K. Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020; 8(6): 1074–82. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.11.023
39. Gasparella P., Beqo B.P., Haxhija E.Q., Castellani C., Arneitz C., Sorantin E., et al. Chylous content might determine the optimal surgical approach for mesenteric lymphatic malformations in childhood. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord*. 2022; 10(2): 430–5. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.06.008
40. Hori Y., Ozeki M., Hirose K., Matsuoka K., Matsui T., Kohara M., et al. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases. *Pathol. Int.* 2020; 70(6): 323–9. https://doi.org/10.1111/pin.12913
41. Alhasoon M.A. The use of high dose octreotide in management of neonatal chylothorax: Review. *J. Neonatal. Perinatal. Med*. 2021; 14(4): 457–61. https://doi.org/10.3233/NPM-200644
42. Teng J.M.C., Hammill A., Martini J., Treat J. Sirolimus in the treatment of microcystic lymphatic malformations: a systematic

review. *Lymphat. Res. Biol.* 2023; 21(2): 101–10. https://doi.org/10.1089/lrb.2021.0103
43. Aboudara M., Maldonado F. Update in the management of pleural effusions. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103(3): 475–85. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.007
44. Geeurickx M., Labarque V. A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord*. 2021; 9(5): 1321–33. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.03.001.4
45. Van Damme A., Seront E., Dekeuleneer V., Boon L.M., Vikkula M. New and emerging targeted therapies for vascular malformations. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2020; 21(5): 657–68. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00528-w
46. Engel E.R., Hammill A., Adams D., Phillips R.J., Jeng M., Tollefson M.M., et al. Response to sirolimus in capillary lymphatic venous malformations and associated syndromes: Impact on symptomatology, quality of life, and radiographic response. *Pediatr. Blood Cancer*. 2023; 70(4): e30215. https://doi.org/10.1002/pbc.30215
47. Chang F., Liu L., Fang E., Zhang G., Chen T., Cao K., et al. Molecular diagnosis of mosaic overgrowth syndromes using a custom-designed next-generation sequencing panel. *J. Mol. Diagn*. 2017; 19(4): 613–24. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.04.006
48. Rogerson D., Alkelai A., Giordano J., Pantrangi M., Hsiao M.C., Nhan-Chang C.L., et al. Investigation into the genetics of fetal congenital lymphatic anomalies. *Prenat. Diagn.* 2023; 43(6): 703–16. https://doi.org/10.1002/pd.6345

Сведения об авторах:

Гурская Александра Сергеевна, канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием новорождённых и детей грудного возраста ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, gurskaya.as@nczd.ru; ***Баязитов Римир Радикович,*** канд. мед. наук, врач – детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, bayazitov.rr@nczd.ru; ***Екимовская Екатерина Викторовна,*** канд. мед. наук, врач – детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ekimovskaia.ev@nczd.ru; ***Наковкин Олег Николаевич,*** зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии новорождённых и детей грудного возраста ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, nakovkin.on@nczd.ru; ***Карнута Инна Викторовна,*** врач – детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, karnuta.iv@nczd.ru; ***Клепикова Анна Алексеевна,*** врач-неонатолог хирургического отд-ния новорожденных и детей грудного возраста ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, klepikova.aa@nczd.ru; ***Сагоян Гарик Борисович,*** врач – детский онколог детского онкологического отд-ния № 1 ФГБУ «НМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, sagoyan-garik@mail.ru; ***Хагуров Руслан Асланович,*** канд. мед. наук, врач – детский хирург отд-ния микрохирургии ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, hagurov@gmail.com; ***Фисенко Андрей Петрович,*** доктор мед. наук, проф., директор ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.2

Сорокина Е.Г.[1], Радыгина Т.В.[1], Реутов В.П.[2], Бакаева З.В.[1], Афанасьева С.А.[1], Петричук С.В.[1], Потапов А.С.[1], Смирнов И.Е.[1]

Окислительный стресс и модификация белков крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», 117485, Москва, Россия

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — являются хроническими воспалительными заболеваниями с аутоиммунной атакой на желудочно-кишечный тракт. Недостаточная изученность патогенеза и отсутствие надёжных биомаркеров тяжести состояния при ВЗК определяют необходимость поиска новых маркёров для оценки состояния и эффективности проводимой терапии у пациентов с ВЗК в ремиссии и обострении заболеваний.
Цель: определить изменения белкового профиля, концентраций модифицированного вследствие ишемии альбумина (ИМА) и 3-нитротирозина (3-НТ) в сыворотке крови детей с ВЗК.
Материалы и методы. В сыворотке крови 22 детей, находившихся в отделении, проводили электрофоретическое разделение белков сыворотки в период ремиссии и при обострении ВЗК. Содержание ИМА определяли колориметрическим методом, 3-НТ — иммуноферментным методом. Все полученные данные обработаны статистически.
Результаты. Представлены данные об изменениях содержания фракций альбумина и глобулинов, ИМА, 3-НТ в сыворотке крови у детей с разной тяжестью ВЗК (БК и ЯК), при ремиссии и обострении этих заболеваний. Установлено, что чем тяжелее состояние, тем более выражено снижение уровня альбумина с повышением фракции белков острой фазы и изменением индекса альбумин/глобулины в сторону снижения. Одновременно с уменьшением уровня альбумина увеличиваются концентрации ИМА и 3-НТ — показателей оксидативного и нитрозативного стресса.
Заключение. Установленные закономерности свидетельствуют о модификациях белков сыворотки крови и наличии оксидативного и нитрозативного стресса у детей с тяжёлыми формами ВЗК. В связи с тем что подобные изменения характерны для гипоксических повреждений мозга и гиперстимуляции глутаматных рецепторов (GluRc) нейронов, высказано предположение о связи показателей оксидативного и нитрозативного стресса у детей с ВЗК с возможным развитием нарушений в мозге через активацию GluRc.

Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника; дети; белковые фракции сыворотки крови; альбумин; модифицированный альбумин; 3-нитротирозин; гипоксия*

Для цитирования: Сорокина Е.Г., Радыгина Т.В., Реутов В.П., Бакаева З.В., Афанасьева С.А., Петричук С.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Окислительный стресс и модификация белков крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 252–257. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-252-257 https://elibrary.ru/ctgnbs

Для корреспонденции: ***Сорокина Елена Геннадьевна,*** канд. биол. наук, вед. спец. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, sorokelena@mail.ru

Участие авторов: Сорокина Е.Г., Реутов В.П. — концепция и написание текста; Радыгина Т.В., Петричук С.В., Афанасьева С.А. — сбор и обработка материала; Бакаева З.В. — статистика; Смирнов И.Е., Потапов А.С. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.06.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Elena G. Sorokina[1], Tatiana V. Radygina[1], Valentin P. Reutov[2], Zanda V. Bakaeva[1], Sofiya A. Afanasyeva[1], Svetlana V. Petrichuk[1], Akeksandr S. Potapov[1], Ivan E. Smirnov[1]

Oxidative stress and modification of blood proteins in children with inflammatory bowel diseases

[1]National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117485, Russian Federation

Introduction. Inflammatory bowel diseases (IBD) including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory diseases with an autoimmune attack on the gastrointestinal tract. Insufficient knowledge of the pathogenesis and the lack of reliable biomarkers of the severity of the condition in IBD dictates the need to search for new prognostic markers to assess the condition and effectiveness of therapy in IBD patients during remission and exacerbation of diseases.
The **aim** of the work was to evaluate the protein profile, the amount of ischemia-modified albumin (IMA) and the content of 3-nitrotyrosine (3-NT) in the blood serum in IBD children.
Materials and methods. In the blood serum of twenty two children in accordance with the pediatric indices of PCDAI/PUC disease activity in remission and exacerbation of IBD, electrophoretic separation of serum proteins was performed on the Hydrases 2 scan focusing device (Sebia). The content of IMA was determined by colorimetric method, 3-NT — by enzyme immunoassay (Hycult-Biotech, USA).
Results. The article presents data on the content of fractions of albumin (A) and globulins, IMA, and 3-NT in the blood serum in children with different severity of IBD (CD and UC), corresponding to remission and exacerbation of diseases. It was shown that

the more severe the condition, the more pronounced the decrease in A with an increase in the fraction of acute phase proteins and a decrease in the albumin/globulin index (A/G). Simultaneously with a decrease in the level of A, the content of IMA and 3-NT indicators of oxidative and nitrosative stress increases.
Conclusion. The results obtained indicate modifications of serum proteins and the presence of oxidative and nitrosative stress in children with severe IBD. Due to the fact that such changes are typical for hypoxic brain damage and hyperstimulation of glutamate receptors (GluRc) of neurons, it is suggested that the indicators of oxidative and nitrosative stress in IBD children are associated with the possible development of disorders in the brain through GluRc activation.
Keywords: *inflammatory bowel diseases in children; protein fractions of blood serum; albumin; ischemia-modified albumin; 3-nitrotyrosine; hypoxia*

For citation: Sorokina E.G., Radygina T.V., Reutov V.P., Bakaeva Z.V., Afanasyeva S.A., Petrichuk S.V., Potapov A.S., Smirnov I.E. Oxidative stress and modification of blood proteins in children with inflammatory bowel diseases. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 252–257. (in Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-252-257 https://elibrary.ru/ctgnbs

For correspondence: ***Elena G. Sorokina***, MD, PhD, leading researcher, Methodical department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991 Russian Federation, sorokelena@mail.ru

Contribution: Sorokina E.G., Reutov V.P. — the concept and writing of the text; Radygina T.V., Petrichuk S.V., Afanasyeva S.A. — collection and processing of the material; Bakaeva Z.V. — statistics; Smirnov I.E., Potapov A.S. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Sorokina E.G., https://orcid.org/0000-0002-5046-0377
Radygina T.V., https://orcid.org/0000-0003-4704-6885
Reutov V.P., https://orcid.org/0000-0001-8433-7783
Bakaeva Z.V., https://orcid.org/0000-0002-2797-3270
Afanasyeva S.A., https://orcid.org/0000-0002-4935-987X
Petrichuk S.V., https://orcid.org/0000-0003-0896-6996
Potapov A.S., https://orcid.org/0000-0003-4905-2373
Smirnov I.E., https://orcid.org/0000-0002-4679-0533

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 08, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это хронические формы патологии, характеризующиеся атакой иммунной системы на желудочно-кишечный тракт. ВЗК — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — широко распространены в развитых странах, где ими страдает каждый 20-й житель [1]. Для контроля за состоянием пациентов с ВЗК, наряду с инструментальными методами обследования, используются концентрации С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина. Однако СРБ не является специфическим показателем для определения активности ВЗК, а фекальный кальпротектин при ЯК недостаточно коррелирует с выраженностью клинических симптомов при умеренной и высокой активности болезни [2]. Отсутствие надёжных биомаркеров при ВЗК определяет необходимость поиска новых критериев для оценки тяжести (ремиссии/обострения) БК и ЯК и эффективности проводимой терапии. Анализ литературы, посвящённой патогенезу ВЗК, показал отсутствие данных о вовлечении окислительного стресса в структуру этих форм патологии. В то же время новые маркёры, выявляющие модификации белков в результате окисления при длительном аутоиммунном воспалении, могут способствовать адекватной и неинвазивной оценке тяжести течения болезни и способствовать улучшению терапии детей с ВЗК.

В связи с этим **целью** работы явилось определение изменений белкового профиля — основного белка сыворотки крови альбумина и глобулинов, концентраций окисленного и модифицированного вследствие ишемии альбумина (ИМА) и показателя нитрозативного стресса 3-нитротирозина (3-НТ) — в сыворотке крови детей с ВЗК в ремиссии и при обострении разной степени тяжести.

Материалы и методы

Обследованы 22 ребёнка в возрасте 4–18 лет с ВЗК, находившиеся на лечении в отделении гастроэнтерологии ФГАУ НМИЦ здоровья детей. Тема и дизайн работы одобрены независимым локальным этическим комитетом.

На основании педиатрических индексов активности болезни PCDAI/PUCAI (значение индекса < 10 соответствовало состоянию ремиссии, > 10 — обострению) больные были распределены на 3 группы: 1-я (n = 6) — 0–5 баллов (ремиссия); 2-я (n = 6) — 10–20 баллов (среднетяжёлая степень); 3-я (n = 10) — 25–65 баллов (тяжёлая стадия обострения ВЗК). До проведения анализа образцы сыворотки крови больных хранились при температуре –70ºС.

Электрофоретическое разделение белков крови проводили на приборе «Hydrases 2 Scan Focusing» («Sebia») в 10 мкл сыворотки. Проводили сравнительную оценку фракций альбумина и глобулинов.

Фракции глобулинов представлены следующими белками:

- альфа-1 фракция: антитрипсин (блокирует протеолитические ферменты); кислый гликопротеин (способствует фибриллогенезу); липопротеины (отвечают за доставку липидов к другим клеткам); белки (способствуют транспорту гормонов кортизола и тироксина);
- альфа-2 фракция: макроглобулин (активизирует защитные процессы организма при инфекционных и воспалительных поражениях); гаптоглобин (соединяется с гемоглобином); церулоплазмин

(связывает ионы меди, нейтрализует свободные радикалы и является окислительным ферментом для витамина С и адреналина); липопротеины (обеспечивают перемещение жиров);
- бета-1 фракция: трансферрин (обеспечивает перемещение железа); гемопексин (препятствует потере железа, связывает гемоглобин, миоглобин, каталазу и доставляет их в печень, где происходит распад гема и связывание железа с ферритином);
- бета-2 фракция: комплемент (участвует в иммунном ответе); бета-липопротеины (перемещают фосфолипиды и холестерин); некоторые иммуноглобулины (обеспечивают иммунный ответ);
- гамма-фракция: иммуноглобулины разных классов (A, M, E, G), которые являются антителами и отвечают за местный и общий иммунитет организма [3–5].

Рассчитывали индекс отношения альбумин/глобулины.

Содержание ИМА определяли с помощью микроколориметрического метода, разработанного D. Bar-Or и соавт. на основе измерения несвязанного с белком кобальта после инкубации с сывороткой крови [3]. В лунку плейта добавляли 40 мкл сыворотки + 10 мкл 0,1% $CoCl_2$; осторожно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 10 мин. В качестве восстанавливающего вещества, дающего окраску, добавляли 10 мкл дитиотреитола в концентрации 1,5 мг/мл. Через 2 мин добавляли 200 мкл 0,9% NaCl, далее измеряли оптическую плотность при 470 нм с помощью планшетного спектрофотометра «Clariostar» («BMG»). Конечный результат представлял разницу между опытным и контрольным образцами сыворотки без добавления дитиотреитола (в единицах оптического поглощения).

Содержание 3-НТ в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментного метода («Hycult Biotech»).

Полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Prizm 8.1». Графические данные представлены в виде среднего и ошибки среднего и индивидуальных значений для каждого параметра. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех группах детей с ВЗК содержание альбумина было ниже нижней границы нормы (60%), при этом максимальное снижение уровня альбумина наблюдалось при тяжёлом течении ВЗК (25–65 баллов). Напротив, содержание ИМА у детей этой группы оказалось максимально высоким (**рис. 1**).

Наибольшие изменения в содержании глобулинов наблюдались во фракциях альфа-1 и альфа-2, представляющих собой белки острой фазы. Чем тяжелее ВЗК, тем больше увеличивалось содержание белков острой фазы (**рис. 2**). В отличие от фракций альфа-1, -2, содержание белков фракций бета-1 и -2 у всех пациентов в группах 0–5 и 10–20 баллов с ВЗК не превышало верхнюю границу нормы. В группе с тяжёлым ВЗК у 2 больных отмечено превышение верхней границы. Содержание белков гамма-фракции имело тенденцию к увеличению у детей с ВЗК средней тяжестью и тяжёлым. Практически у всех детей индекс альбумин/глобулины был ниже нижних границ нормальных величин, причём самым низким — у детей с тяжёлым течением ВЗК.

У всех детей с ВЗК в сыворотке крови обнаруживался отсутствующий в норме 3-НТ. Самое значительное увеличение концентраций 3-НТ выявлено у детей с тяжёлым ВЗК (25–65 баллов) (**рис. 3**).

Обсуждение

Альбумин является основным белком крови и выполняет важные функции: онкотическую (поддерживает коллоидно-осмотическое давление), транспортную, антиоксидантную [4]. Изменение структуры альбумина приводит к нарушению его транспортных свойств и к изменению процессов связывания этого основного белка сыворотки крови с металлами. Известно также, что альбумин участвует в связывании таких соединений, как билирубин, жирные кислоты, соли жёлчных кислот, липидные гормоны и некоторые лекарственные вещества (антибиотики, сульфаниламиды и др.) [5]. Изменения структуры альбумина связаны с посттрансляционными модификациями/изменениями (окисление, гликирование,

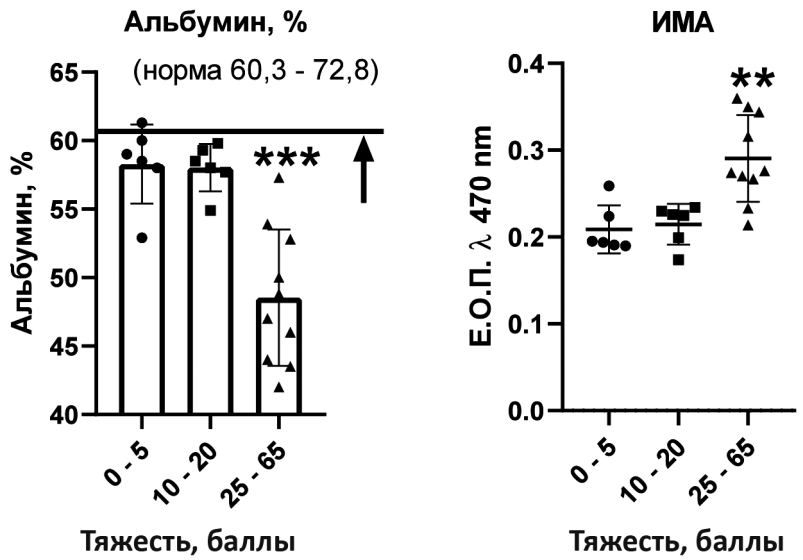


Рис. 1. Содержание альбумина и ИМА в сыворотке крови детей с ВЗК разной тяжести.

Стрелка, направленная вверх, указывает на верхнюю границу нормы. Для альбумина: ***p = 0,0007 между группами 0–5 и 25–65 баллов; ***p = 0,0005 между группами 10–20 и 25–65 баллов. Для ИМА: **p = 0,0027 между группами 0–5 и 25–65 баллов; **p = 0,0039 между группами 10–20 и 25–65 баллов. Различия между группами 0–5 и 10–20 недостоверны.

Fig. 1. The content of albumin and ischemia-modified albumin (IMA) in the blood serum of children with varying severity of IBD: an arrow pointing upwards indicates the upper limit of the norm. For albumin: ***p = 0.0007 between groups 0–5 and 25–65 points; ***p = 0.0005 between groups 10–20 and 25–65 points. For IMA: **p = 0.0027 between groups 0–5 and 25–65 points; **p = 0.0039 between groups 10–20 and 25–65 points. Differences between groups 0–5 and 10–20 are not significant, $p > 0.05$.

карбамилирование, нитрозилирование, гуанилирование, димеризация и др.) [6]. В этих процессах ведущее место занимают оксидативный и нитрозативный стрессы [4, 7, 8]. При гипоксии/ишемии, воспалительных процессах, активации иммунных и аутоиммунных реакций в крови начинают продуцироваться новые варианты альбумина, например, ИМА и нитроальбумин [9–11]. Поскольку период полураспада альбумина человека составляет приблизительно 2–3 нед, уровень ИМА отражает как интенсивность процессов воздействия активных форм азота и кислорода, так и уровень кислотности в тканях, что представляет аналогию взаимосвязи между концентрациями глюкозы и гликированного гемоглобина в крови [12].

Уровень ИМА и продукты нитрозативного стресса можно рассматривать как «общий знаменатель» патологических процессов, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспаления и развития аутоиммунных реакций. Оценка содержания ИМА основывается на данных снижения связывания N-концевого аминокислотного участка альбумина с двухвалентными металлами (Co^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}) [13, 14]. N-концевая последовательность A (Asp1-Ala2-His3-Lys4) очень чувствительна к биохимическим изменениям, вызываемым окислительным стрессом, и особенно к увеличению в крови и тканях реактивных форм кислорода (H_2O_2, $O_2^{\bullet}$, $OH^{\bullet}$) и NO [15]. Эти радикалы могут повреждать структуру альбумина, вызывая удаление 2 или 3 N-концевых аминокислот, способствуя высвобождению в кровь ионов металлов. Содержание ионов металлов (меди и железа) увеличивается в крови в несколько раз после ишемии сердца во время реперфузии [16]. Причём, чем дольше длилась ишемия сердца, тем большее повышение концентрации ионов металлов наблюдалось при реперфузии. Эти данные, полученные ещё до внедрения методов определения ИМА, подтверждают механизм образования ИМА при ишемии, т.к. именно во время реперфузии возникают условия одновременной активации оксидативного и нитрозативного стресса, способствующие образованию повреждающих N-концевой участок альбумина свободных радикалов, вследствие чего альбумин теряет способность связывать металлы [16].

Во всех группах обследованных нами детей с ВЗК содержание альбумина оказывалось ниже нижней границы нормы (60%), при этом максимальное снижение основного сывороточного белка наблюдалось при тяжёлом течении ВЗК. Напротив, содержание ИМА у детей с тяжёлым течением ВЗК было максимально высоким. Наибольшие изменения содержания глобулинов наблюдались во фракциях альфа-1 и альфа-2, представляющих собой белки острой фазы. Такие показатели характерны для выраженного воспаления, что и наблюдается при обострении у детей с тяжёлым ВЗК. Практически у всех обследованных нами детей с ВЗК в ремиссии и при обострении содержание белков во фракциях бета-1 было ниже верхней границы, т.е. отсутствовало компенсационное повышение белков, свя-

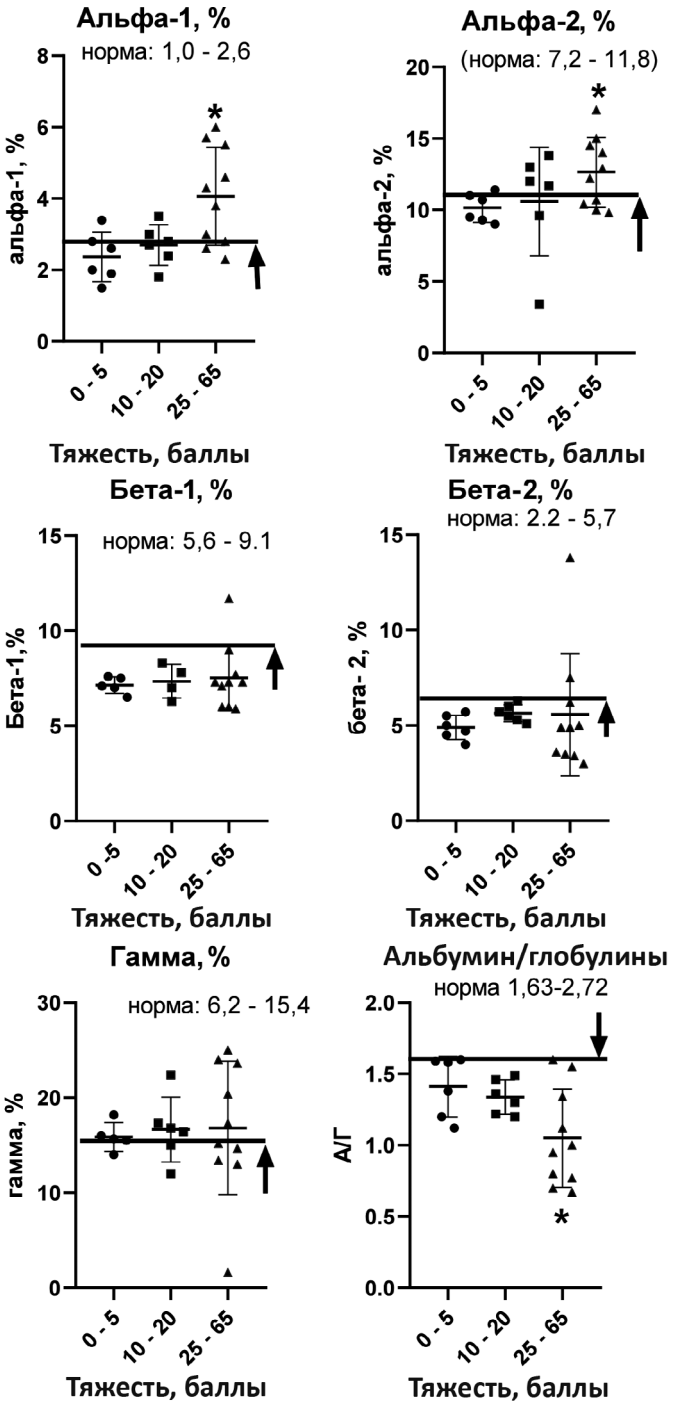


Рис. 2. Содержание фракций глобулинов и соотношение альбумин/глобулины в сыворотке крови детей с ВЗК разной тяжести.

Стрелка вверх указывает на верхнюю границу нормы, стрелка вниз — на нижнюю границу нормы. Для фракции альфа-1: *p = 0,014 между группами 0–5 и 25–65 баллов и *p = 0,038 между группами 10–20 и 25–65 баллов. Для фракции альфа-2: *p = 0,033 между группами 0–5 и 25–65 баллов и $p > 0,05$ между группами 10–20 и 25–65 баллов. Для соотношения альбумин/глобулины: *p = 0,036 между группами 0–5 и 25–65 баллов.

Fig. 2. The content of globulin fractions in % and the index albumin/globulins (A/G) in the blood serum of children with varying severity of IBD

The up arrow indicates the upper limit of the norm, the down arrow indicates the lower limit of the norm. For alpha-1 fraction: *p = 0.014 between groups 0–5 and 25–65 points and *p = 0.038 between groups 10–20 and 25–65 points. For alpha-2 fraction: *p = 0.033 between groups 0–5 and 25–65 points and $p > 0.05$ between groups 10–20 and 25–65 points. For A/G: *p = 0.036 between groups 0–5 and 25–65 points.

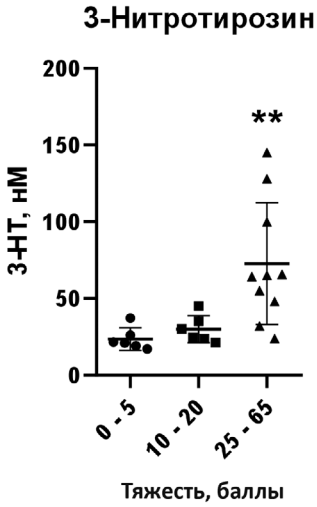


Рис. 3. Содержание 3-НТ в сыворотке крови детей с ВЗК разной тяжести.

**p = 0,0017 между группами 0–5 и 25–65 баллов; **p = 0,0042 между группами 10–20 и 25–65 баллов.

Fig. 3. The content of nitrotyrosine (3-HT) in the blood serum of children with varying severity of IBD.

**p = 0.0017 between groups 0–5 points and 25–65 points and **p = 0.0042 between groups 10–20 points and 25–65 points.

занных с обменом железа. Нужно учитывать, что дети с ВЗК подвержены риску развития дефицита питательных веществ, особенно из-за уменьшения потребления, ограничительных диет, нарушения всасывания и чрезмерной потери питательных веществ. При обследовании детей в возрасте до 17 лет с ВЗК установлен существенный дефицит в крови железа, ферритина, цинка, витаминов D, A, E, B_{12}, селена, меди и фолиевой кислоты [17]. Учитывая выявленное нами снижение уровня альбумина, обладающего множеством функций, а также возрастание содержания ИМА в стадии тяжёлого обострения ВЗК, указанный дефицит микроэлементов и витаминов может быть связан с потерей некоторых свойств альбумина вследствие его модификаций [4, 18]. Как следует из представленных данных, индекс альбумин/глобулины был снижен практически у всех пациентов с ВЗК, но самое значительное его снижение определено среди больных с тяжёлым обострением ВЗК (25–65 баллов). Выявленная нами тенденция к повышению гамма-фракции белков при обострении ВЗК может свидетельствовать о повышении продукции антител и отражать аутоиммунный ответ при тяжёлых формах ВЗК.

Сывороточный 3-НТ является маркером нитрозативного стресса и образуется вследствие окисления тирозина высокореактивными производными NO: пероксинитритом и диоксидом азота [19]. У здоровых людей 3-НТ в крови отсутствует или находится в следовых количествах. Обнаружение 3-НТ у больных связано с риском развития опасных для жизни дегенеративных форм патологии, таких как сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, почечная недостаточность и рак [20, 21]. Однако сообщалось, что 3-НТ является также высокочувствительным маркером в ответ на кратковременное воздействие многих факторов, связанных с развитием воспаления: нездорового питания, загрязнения окружающей среды, эффектов токсических веществ, наркотиков и даже психосоциального стресса [22]. Данные о содержании 3-НТ у больных с ВЗК в литературе отсутствуют. Мы впервые выявили наличие 3-НТ в крови практически у всех детей с ВЗК. В нашей работе максимальные значения 3-НТ отмечены при тяжёлых ВЗК, что говорит о том, что пациенты при тяжёлом обострении подвергаются значительной интоксикации свободно-радикальными соединениями NO/NO_2. Ранее у детей с черепно-мозговой травмой и гипоксией мозга мы обнаружили появление 3-НТ, сопровождающееся повышением содержания NO и уровней аутоантител к рецепторам глутамата (GluRc) в крови, причём гиперстимуляция GluRc в значительной степени была обусловлена повышением концентрации NO [23, 24]. Как известно, GluRc являются центральными рецепторами в головном мозге, при этом они обнаружены также в лимфоцитах [25]. В эксперименте по изучению влияния воздействия NO-генерирующих соединений на уровень АТФ в лимфоцитах показано, что в больших концентрациях NO приводит к снижению уровня внутриклеточной АТФ и увеличению — внеклеточной, что сопровождается повышением содержания 3-НТ в крови [26]. В аналогичных нашим исследованиям группах пациентов с ВЗК установлено, что с ростом тяжести ВЗК снижается активность АТФазы в CD39 Т-лимфоцитах, что может приводить к накоплению внеклеточной АТФ и её токсическому воздействию на лимфоциты через сигналлинг DAMPs (damage associated molecular partens) [27]. Можно полагать, что подобные изменения биохимических процессов способствуют развитию аутоиммунных реакций при ВЗК у детей.

В настоящее время установлена взаимосвязь ВЗК с развитием нарушений в головном мозге [28]. Показано развитие депрессивных состояний при ВЗК у больных, а также нарушение их когнитивных функций при повреждении желудочно-кишечного тракта [29, 30]. Эти данные, наряду с установленным нами увеличением концентрации 3-НТ в крови у детей с ВЗК, являются основанием для предположения о вовлечении в патогенез ВЗК рецепторов глутамата, которые обеспечивают взаимосвязь кишечник–мозг при этих аутоиммунных воспалительных заболеваниях [28]. Проведённый нами ранее анализ содержания аутоантител к GluRc показал, что у большинства детей с ЯК и БК уровень аутоантител к NMDA GluRc значительно превышает нормальные значения для здоровых детей. При норме аутоантител < 1,5 нг/мл у детей с обострением ВЗК и индексами (10–30) баллов содержание аутоантител достигало 9,0 нг/мл. Подтверждением повышения аутоантител к NMDA GluRc служат полученные нами данные об увеличении продукции гамма-фракции белков, включающей иммуноглобулины класса A, M и G у детей с обострением ВЗК.

Таким образом, установленные нами закономерности свидетельствуют о модификациях белков сыворотки крови и наличии оксидативного и нитрозативного стресса у детей с тяжёлыми формами ВЗК. В связи с тем что подобные изменения характерны для гипоксических повреждений мозга и гиперстимуляции GluRc нейронов, высказано предположение о связи показателей оксидативного и нитрозативного стресса у детей с ВЗК с возможным развитием нарушений в мозге через активацию NMDA GluRc.

Литература

(п.п. 1–25; 28–30 см. References)

26. Закиров Р.Ш., Сорокина Е.Г., Карасёва О.В., Семёнова Ж.А., Петричук С.В., Рошаль Л.М. и др. Функциональное состояние митохондрий лимфоцитов периферической крови при черепно-мозговой травме у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(6): 710–7. https://doi.org/10.15690/vramn568 https://elibrary.ru/vdldbz
27. Радыгина Т.В., Сорокина Е.Г., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Потапов А.С. и др. Оценка функциональной активности эктонуклеотидазы CD39 в регуляторных Т-клетках у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(2): 415–22. https://doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-EOT-2616 https://elibrary.ru/eyigyk

References

1. Wagatsuma K., Yokoyama Y., Nakase H. Role of biomarkers in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Life (Basel)*. 2021; 11(12): 1375. https://doi.org/10.3390/life11121375
2. Singh S., Ananthakrishnan A.N., Nguyen N.H., Cohen B.L., Velayos F.S., Weiss J.M., et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2023; 164(3): 344–72. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.12.007
3. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J. Emerg. Med*. 2000; 19(4): 311–5. https://doi.org/10.1016/s0736-4679(00)00255-9
4. Shevtsova A., Gordiienko I., Tkachenko V., Ushakova G. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Dis. Markers*. 2021; 2021: 9945424. https://doi.org/10.1155/2021/9945424
5. Lee P., Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr. Pharm. Des*. 2015; 21(14): 1862–5. https://doi.org/10.2174/1381612821666150302115025
6. Watanabe H., Imafuku T., Otagiri M., Maruyama T. Clinical implications associated with the posttranslational modification-induced functional impairment of albumin in oxidative stress-related diseases. *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(9): 2195–203. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.002
7. Jena I., Nayak S.R., Behera S., Singh B., Ray S., Jena D., et al. Evaluation of ischemia modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J. Nat. Sci. Biol. Med*. 2017; 8(1): 110–3. https://doi.org/10.4103/0976-9668.198346
8. Encinas J.M., Serrano J., Bentura M.L., Castro-Blanco S., Fernández A.P., Rodrigo J. Nitric oxide system and protein nitration are modified by an acute hypobaric hypoxia in the adult rat hippocampus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62(8): 863–77. https://doi.org/10.1093/jnen/62.8.863
9. Menon B., Ramalingam K., Krishna V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke. *Ann. Neurosci*. 2018; 25(4): 187–90. https://doi.org/10.1159/000488188
10. Okda M.A., Kabany R.A.E., Soliman H.S., Kholy M.S.E. Ischemia-modified albumin for evaluating severity and predicting prognosis in patients with acute cerebrovascular disease. *Menoufia Med. J.* 2020; 33(3): 1072–6. https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_65_19
11. Wayenberg J.L., Ransy V., Vermeylen D., Damis E., Bottari S.P. Nitrated plasma albumin as a marker of nitrative stress and neonatal encephalopathy in perinatal asphyxia. *Free Radical Biol. Med*. 2009; 47(7): 975–82. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.003
12. Gulpamuk B., Tekin K., Sonmez K., Inanc M., Neselioglu S., Erel O., et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2018; 78(1-2): 136–42. https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1422540
13. Bal W., Sokołowska M., Kurowska E., Faller P. Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(12): 5444–55. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.06.018
14. Christenson R.H., Duh S.H., Sanhai W.R., Wu A.H., Holtman V., Painter P., et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin. Chem*. 2001; 47(3): 464–70.
15. Kundaktepe B.P., Sozer V., Durmus S., Kocael P.C., Kundaktepe F.O., Papila C., et al. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer. *Medicine*. 2021; 100(11): e25104. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025104
16. Berenshtein E., Mayer B., Goldberg C., Kitrossky N., Chevion M. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J. Mol. Cell Cardiol*. 1997; 29(11): 3025–34. https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0535
17. Rempel J., Grover K., El-Matary W. Micronutrient deficiencies and anemia in children with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2021; 13(1): 236. https://doi.org/10.3390/nu13010236
18. Lee E., Eom J.E., Jeon K.H., Kim T.H., Kim E., Jhon G.J., et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2014; 91: 17–23. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.003
19. Darwish R.S., Amiridze N., Aarabi B. Nitrotyrosine as an oxidative stress marker: evidence for involvement in neurologic outcome in human traumatic brain injury. *J. Trauma.* 2007; 63(2): 439–42. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318069178a
20. Felipo V., Urios A., Valero P., Sánchez M., Serra M.A., Pareja I., et al. Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver. Int.* 2013; 33(10): 1478–89. https://doi.org/10.1111/liv.12206
21. Sun Y.C., Chang P.Y., Tsao K.C., Wu T.L., Sun C.F., Wu L.L., et al. Establishment of a sandwich ELISA using commercial antibody for plasma or serum 3-nitrotyrosine (3NT). Elevation in inflammatory diseases and complementary between 3NT and myeloperoxidase. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 378(1-2): 175–80. https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.11.014
22. Wu L.L., Wu J.T. Serum 3-Nitrotyrosine may be elevated with the exposure to acute inflammatory risk factors such as unhealthy diet, pollutant, drug and psychosocial stress. *J. Biomed. Lab. Sci.* 2007; 19(4): 113–6.
23. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Reutov V.P., Arsenieva E.N., Karaseva O.V., Fisenko A.P., et al. Brain biomarkers in children after mild and severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl*. 2021; 131: 103–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_22
24. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Bazarnaya N.A., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., Goryunova A.V., et al. Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2009; 39(4): 329–34. https://doi.org/10.1007/s11055-009-9147-1
25. Lombardi G., Dianzani C., Miglio G., Canonico P.L., Fantozzi R. Characterization of ionotropic glutamate receptors in human lymphocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133(6): 936–44. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704134
26. Zakirov R.Sh., Sorokina E.G., Karaseva O.V., Semenova Zh.A., Petrichuk S.V., Roshal' L.M., et al. Functional state of mitochondria of peripheral blood lymphocytes in children with traumatic brain injury. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2015; 70(6): 710–7. https://doi.org/10.15690/vramn568 https://elibrary.ru/vdldbz (in Russian)
27. Radygina T.V., Sorokina E.G., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Potapov A.S., et al. Evaluation of the functional activity of CD39 ectonucleotidase in regulatory T cells in children with inflammatory bowel diseases. *Meditsinskaya immunologiya.* 2023; 25(2): 415–22. https://doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-EOT-2616 https://elibrary.ru/eyigyk (in Russian)
28. Reutov V.P., Sorokina E.G. Causal relationship between physiological and pathological processes in the brain and in the gastrointestinal tract: the brain-intestine axis. *Biophys. (Oxf.).* 2022; 67(6): 972–86. https://doi.org/10.1134/S0006350922060197
29. Facanali C.B.G., Sobrado Junior C.W., Fraguas Junior R., Facanali Junior M.R., Boarini L.R., Sobrado L.F., et al. The relationship of major depressive disorder with Crohn's disease activity. *Clinics (San Paulo)*. 2023; 78: 100188. https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100188
30. Clarke G., Kennedy P.J., Groeger J.A., Quigley E.M., Shanahan F., Cryan J.F., et al. Impaired cognitive function in Crohn's disease: Relationship to disease activity. *Brain Behav. Immun. Health*. 2020; 5: 100093. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100093

Сведения об авторах:

Радыгина Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, radigina@mail.ru; ***Реутов Валентин Палладиевич,*** доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. функциональной нейроцитологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»; ***Бакаева Занда Валерьевна,*** канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, bakaeva_z@mail.ru; ***Афанасьева Софья Анатольевна,*** лаборант-исследователь, лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, afsonia11@yandex.ru; ***Петричук Светлана Валентиновна,*** доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, cito@list.ru; ***Потапов Александр Сергеевич,*** доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, potapov@nczd.ru; ***Смирнов Иван Евгеньевич,*** доктор мед. наук, проф., нач. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 617-089.844

Королев Г.А.[1], Лохматов М.М.[1,2], Дьяконова Е.Ю.[1], Тупыленко А.В.[1], Олдаковский В.И.[1], Будкина Т.Н.[1], Хазыкова Д.В.[1], Бекин А.С.[1]

Диагностика гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца–Егерса и ювенильным полипозом

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Введение. Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) и ювенильный полипоз (ЮП) — редкие врождённые, наследуемые полипозы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти формы патологии характеризуются развитием полипов в тонкой кишке, которые могут стать причиной тонко-тонкокишечной инвагинации, непроходимости ЖКТ и перфорации кишечной стенки. Основной метод лечения — хирургический. Полипы образуются на протяжении всей жизни, и большинство пациентов переносят множество оперативных вмешательств. Однако до сих пор нет рекомендаций об эффективных методах диагностики и лечения полипов в тонкой кишке у детей.

Цель: определить эффективность баллонной энтероскопии (БЭ), ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и видеокапсульной энтероскопии (ВКЭ) при диагностике гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с СПЕ и ЮП.

Материалы и методы. Обследовано 27 пациентов с СПЕ и ЮП. В 2018–2022 гг. эти больные находились на стационарном лечении 67 раз. Каждая госпитализация оценивалась как отдельный случай. Средний возраст детей при первичном обращении за медицинской помощью составил 11 лет 3 мес (min — 3 года 6 мес, max — 17 лет 10 мес). Всем пациентам проводились УЗИ органов брюшной полости и БЭ, 7 больным была выполнена ВКЭ.

Результаты. При УЗИ у 24 больных была выявлена инвагинация тонкой кишки. При БЭ зафиксировано 236 полипов в тонкой кишке, среди которых 29 гигантских размеров. При проведении 7 ВКЭ обнаружено 57 полипов, а при БЭ у тех же пациентов — 30 полипов.

Заключение. УЗИ брюшной полости не позволяет выявить полипы тонкой кишки, но способно определить наличие инвагинации тонкой кишки. ВКЭ является самым эффективным методом обнаружения полипов, при этом БЭ не только позволяет диагностировать полипы, но и обеспечивает их радикальное удаление.

Ключевые слова: *дети; синдром Пейтца–Егерса; ювенильный полипоз; баллонная энтероскопия; диагностика; лечение*

Для цитирования: Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Хазыкова Д.В. Бекин А.С. Диагностика гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца–Егерса и ювенильным полипозом. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 258–263. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-258-263 https://elibrary.ru/bbxpan

Для корреспонденции: ***Королев Григорий Алексеевич,*** врач-эндоскопист, науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, korolevg.a@yandex.ru

Участие авторов: Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю. — концепция и дизайн исследования**;** Королев Г.А., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Хазыкова Д.В., Бекин А.С. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Grigory A. Korolev[1], Maksim M. Lokhmatov[1,2], Elena Yu. Dyakonova[1], Anton V. Tupylenko[1], Vladislav I. Oldakovskiy[1], Tatiana N. Budkina[1], Dzhirgal V. Khazykova[1], Aleksandr S. Bekin[1]

Diagnostics of hamartomal polyps of the deep sections of the small intestine in children with Peutz–Jeghers syndrome and juvenile polyposis

[1]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Peutz–Jeghers syndrome (PJS) and juvenile polyposis (JP) are congenital, inherited polyposis of the gastrointestinal tract. Both diseases are rare and characterized by the development of polyps in the small intestine, which can cause small intestine intussusception, obstruction of the gastrointestinal tract, and perforation of the intestinal wall. The main method of treatment is surgical. Polyps are formed throughout the life, and most patients undergo many surgical interventions, but despite this, there is currently no unequivocal opinion on the effectiveness of diagnostic and monitoring methods.

The purpose of this study is to determine the effectiveness of balloon enteroscopy, ultrasound examination of the abdominal cavity and video capsule enteroscopy as methods for diagnosing hamartoma polyps of the deep sections of the small intestine in children with Peutz–Jeghers syndrome and juvenile polyposis.

Materials and methods. Twenty seven SPE and JP patients were examined. Over the period from 2018 to 2022, this group of patients was hospitalized 67 times. Each hospitalization was assessed as a separate case. The average age at the first visit to medical

care was 11 years 3 months. (min — 3 years, 6 months, max — 17 years 10 months). All patients underwent abdominal ultrasound and balloon enteroscopy (BE), 7 patients underwent video capsule enteroscopy (VCE).
Results. In 24 cases, ultrasound revealed intussusception of the small intestine. BE revealed 236 polyps in the small intestine, including 29 giant ones. 7 VCE revealed 57 polyps, while BE revealed 30 polyps in the same patients.
Conclusion. Ultrasound of the abdominal cavity does not reveal polyps of the small intestine, but is able to determine the presence of intussusceptum. VCE is the most effective method for detecting polyps, however, BE allows not only searching, but also radical removing.

Keywords: *Peutz–Jeghers syndrome; juvenile polyposis; balloon enteroscopy*

For citation: Korolev G.A., Lokhmatov M.M., Dyakonova E.Yu., Tupylenko A.V., Oldakovskiy V.I., Budkina T.N., Khazykova D.V., Bekin A.S. Diagnosis of hamartoma polyps of the deep sections of the small intestine in children with Peutz–Jeghers syndrome and juvenile polyposis. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 258–263. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-258-263 https://elibrary.ru/bbxpan

For correspondence: ***Grigory A. Korolev,*** Researcher, Department of Endoscopy, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, korolevg.a@yandex.ru

Contribution: Korolev G.A., Lokhmatov M.M., Dyakonova E.Yu. — the concept and design of the study; Korolev G.A., Budkina T.N., Oldakovskiy V.I., Tupylenko A.V., Khazykova D.V., Bekin A.S. — collection and processing of material, writing the text, editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Korolev G.A., https://orcid.org/0000-0001-5730-3684
Lokhmatov M.M., https://orcid.org/0000-0002-8305-7592
Dyakonova E.Yu., https://orcid.org/0000-0002-8563-6002
Budkina T.N., https://orcid.org/0000-0002-7379-7298
Tupylenko A.V., https://orcid.org/0000-0003-4299-3269
Oldakovskiy V.I., https://orcid.org/0000-0002-8805-8164
Khazykova D.V., https://orcid.org/0009-0002-8420-8740
Bekin A.S., https://orcid.org/0000-0002-5900-1812

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 24, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) и ювенильный полипоз (ЮП) — это заболевания, характеризующиеся развитием гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Эти формы патологии кишечника наследуются по аутосомно-доминантному типу [1]. По различным данным, СПЕ встречается с частотой от 1 : 25 000 до 1 : 300 000 живых новорождённых детей, а ЮП — от 1 : 100 000 до 1 : 160 000 человек [2, 3]. Полипы могут образовываться в любом отделе ЖКТ.

При СПЕ половина всех полипов приходится на тонкую кишку, при ЮП в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке образуется не более 15% полипов [4–6]. Как правило, оба заболевания манифестируют в детском возрасте. Полипы тонкой кишки характеризуются болевым абдоминальным синдромом и анемией. Жизнеугрожающим осложнением полипов является инвагинация тонкой кишки и непроходимость ЖКТ, которая может приводить к перфорации кишечной стенки [7]. Показано, что у 15% пациентов с СПЕ первый эпизод инвагинации развивался в возрасте до 10 лет, а у 50% пациентов — к 20 годам [8]. Гамартомные полипы формируются на протяжении всей жизни, и эпизоды инвагинации требуют хирургического лечения. Установлено, что 30% больных с СПЕ в возрасте до 10 лет перенесли хирургическое вмешательство, около 70% — к 18 годам. При этом практически половина пациентов к 18 годам переносит 2 и более хирургических операции по поводу осложнений, вызванных полипами тонкой кишки [9].

Гамартомные полипы при ЮП приводят к тем же осложнениям, что и при СПЕ. При ЮП полипы в тонкой кишке образуются реже, и данных относительно частоты их осложнений нет [10]. Тонкая кишка — очень протяжённый орган с большой площадью поверхности. По данным L. Weaver и соавт., в среднем длина всей тонкой кишки в возрасте 1 года равна 380 см, в возрасте 5 лет — 450 см, в 10 лет — 500 см, к 20 годам — 575 см [11]. Учитывая эти данные, диагностический поиск полипов, контроль и лечение больных с этими формами патологии тонкой кишки являются сложными задачами.

Существует достаточно много инструментальных методов визуализации полипов в тонкой кишке, самые распространённые — эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия с ретроградной терминальной илеоскопией. Однако эти методы технически не позволяют осмотреть глубокие отделы тонкой кишки [12]. У взрослых больных, учитывая онконастороженность и необходимость периодического контроля размеров полипов, применяются рентгеноконтрастная магнитно-резонансная энтерография или мультиспиральная компьютерная томография с введением в просвет кишки жидкости. Оба метода можно применять у детей только под общим наркозом, однако данных об их безопасности и эффективности нет [13, 14]. Используются также видеокапсульная энтероскопия (ВКЭ) и баллонная энтероскопия (БЭ). Оба эти метода при очевидных преимуществах имеют свои недостатки. ВКЭ является неинвазивным методом, который позволяет осмотреть всю тонкую кишку, однако видеокапсула обладает низкой маневренностью и не позволяет осуществить детальный осмотр слизистой оболочки тонкой кишки без инсуффляции воздуха [15]. БЭ, впервые предложенная в 2001 г. H. Yamamoto и соавт., — не только высокоинформативный метод диагностики образований тонкой кишки, но и малоинвазивный

метод внутрипросветного лечения у взрослых [16]. Однако пока нет согласованного консенсуса о применении БЭ у детей, не определён возраст, с которого следует применять данный метод, не сформулированы показания к проведению антеградной и ретроградной БЭ и нет данных о его эффективности и безопасности у детей.

Цель: определить эффективность БЭ, ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и ВКЭ при диагностике гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с СПЕ и ЮП.

Материалы и методы

Обследовано 27 больных (18 (66,6%) мальчиков и 9 (33,4%) девочек) с диагнозом СПЕ и ЮП, которые проходили лечение в 2018–2022 гг. Учитывая, что у больных с СПЕ и ЮП полипы образуются непрерывно, каждый случай требует диагностического поиска и определения тактики лечения, нами принято решение каждую госпитализацию оценивать отдельно. Диагноз СПЕ и ЮП у каждого пациента был подтверждён морфологически.

За 5 лет 27 больных госпитализировались в отделение 67 раз (среднее — 2,55 раза; min — 1; max — 9; Me — 2; Mo — 1). Средний возраст больных при первичном обращении за медицинской помощью составил 11 лет 3 мес (min — 3 года 6 мес; max — 17 лет 10 мес; Me — 11 лет 7 мес; Mo — 11 лет 7 мес). Последующие госпитализации проходили с перерывом от 6 до 12 мес. Средний возраст пациентов за все госпитализации составил 12 лет 6 мес (min — 3 года 6 мес; max — 17 лет 10 мес; Me — 16 лет; Mo — 16 лет 8 мес). При госпитализации всем больным выполняли УЗИ органов брюшной полости, БЭ под эндотрахеальным наркозом; 7 больным дополнительно проводили ВКЭ. Техническое оснащение: ультразвуковая система «General Electric Voluson E8» («GE»), эндоскопическая стойка «Olympus Exera III», энтероскоп «Olympus SIF Q180», видеокапсулы «Given Imaging PillCam SB3».

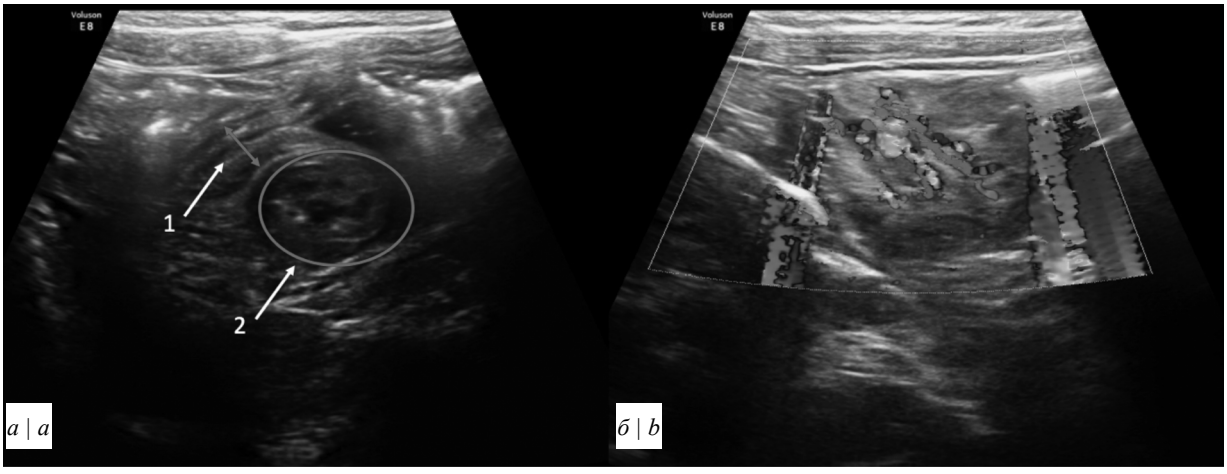
Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программ «StatPlus 7.8», «Microsoft Excel 2021» непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна–Уитни и критерия Спирмена.

Данное исследование рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом. Пациенты старше 14 лет и законные представители пациентов младше 14 лет были ознакомлены с целями работы и дали письменное согласие на использование обезличенных данных в научных целях.

Результаты

Все пациенты госпитализировались в плановом порядке в хирургическое отделение для проведения обследования по поводу образования полипов в ЖКТ с периодичностью 6–12 мес. При поступлении в стационар всем выполняли УЗИ органов брюшной полости, всего выполнено 67 исследований. В 43 (64%) случаях патологических изменений тонкой кишки не выявлено. У 24 (36%) пациентов в брюшной полости выявлена инвагинация тонкой кишки, у 4 (16%) — по 2 инвагината. Средняя протяжённость тонко-тонкокишечного инвагината составила 48,4 мм (min — 22 мм; max — 200 мм). В 3 исследованиях выявлены 4 полипа тонкой кишки, каждый из которых находился в проекции инвагината. Средний размер полипа составил 28,2 мм (min — 12 мм; max — 37 мм). Во всех случаях при проведении доплеровского анализа кровоток в области инвагината был сохранён, ни в одном случае не было странгуляционной кишечной непроходимости, а инвагинация носила транзиторный механический характер (**рис. 1**).

Всем детям под эндотрахеальным наркозом выполнялась БЭ: 60 антеградных (протяжённость осмотренного участка тонкой кишки оценивалась от привратника) и 7 ретроградных (от баугиниевой заслонки). За единицу измерения принят 1 сегмент тонкой кишки (протяжённость участка тонкой кишки между вершинами 5 складок ≈ 10 см). Средняя протяжённость всего осмотренного участка тонкой кишки составила 120,5 см (min — 30 см; max — 250 см; Me — 150 см; Mo — 100 см). Средняя протяжённость, антеградно осмотренной тонкой кишки составила 127,9 см (min — 40 см; max — 250 см; Me — n; Mo — 150 см). При ретроградном осмотре —



а | *a* *б* | *b*

Рис. 1. Тонко-тонкокишечный инвагинат (65 × 45 мм) при УЗИ (*а*) и доплеровском сканировании (*б*).
1 — стенка инвагината; *2* — гиганский полип (3 см) в центре инвагината.
Fig. 1. *a* — Ultrasound image of the small-intestinal intussusceptum (65 × 45 mm): 1 — wall of the intussusceptum; 2 — giant polyp (3 cm) in the center of the intussusceptum. *b* — Doppler scanning of the small-intestinal intussusceptum.

57,14 см (min — 30 см; max — 100 см; Me — 60 см; Mo — 30 см). Таким образом, антеградная БЭ позволяет выполнить осмотр большего участка тонкой кишки, чем ретроградная, и данные различия статистически значимы (U-критерий Манна–Уитни = 11; $p < 0,01$). Средняя продолжительность эндотрахеального наркоза составила 113 мин (min — 50 мин; max — 240 мин; Me — 152,5 мин; Mo — 80 мин), при антеградном осмотре — 112 мин (min — 50 мин; max — 240 мин; Me — 157,5 мин; Mo — 80 мин), при ретроградном — 115 мин (min — 65 мин; max — 190 мин; Me — 100 мин; Mo — 100 мин), и данные различия статистически не значимы (U-критерий Манна–Уитни = 65; $p > 0,05$).

При выполнении БЭ выявлено 236 полипов в тонкой кишке, среди который 121 мелкий полип (< 5 мм в диаметре), 43 средних полипов (5–9 мм), 47 крупных полипов (10–29 мм) и 29 гигантских полипа (≥ 30 мм) (**рис. 2**).

Средний размер гигантских полипов составил 35,3 мм (min — 30 мм; max — 80 мм). Среди всех выявленных полипов при проведении БЭ 86,4% (n = 204) были найдены при антеградном осмотре. Обнаружен 91 мелкий полип (< 5 мм в диаметре), 42 средних полипов (5–9 мм), 47 крупных полипов (10–29 мм) и 28 гигантских полипа (≥ 30 мм). При ретроградном осмотре всего было выявлено 32 полипа, среди которых 30 мелких полипов (< 5 мм в диаметре), 1 средний полип (5–9 мм) и 1 гигантский полип (≥ 30 мм), крупных полипов не было. Данные различия были статистически не значимы (U-критерий Манна–Уитни = 165; $p > 0,05$). Следовательно, антеградное и ретроградное выполнение БЭ позволяет выявлять полипы с одинаковой частотой.

Среди 67 выполненных БЭ в 9 (13%) случаях патологические изменения тонкой кишки не выявлены: 6 — при антеградном осмотре и 3 — при ретроградном. У 2 из 3 пациентов, у которых при ретроградном осмотре ничего не выявлено, и у 1 из 6, которым проводился антеградный осмотр, по данным УЗИ органов брюшной полости определялся тонко-тонкокишечный инвагинат. Таким образом, 3 БЭ оцениваются как неудачные.

Из 27 больных 17 (63%) в различном возрасте перенесли оперативное вмешательство по поводу осложнений, вызванных полипами тонкой кишки. Больше половины детей (n = 10; 58%) перенесли 2 и более операций, 6 оперативных вмешательств было выполнено 1 больному перед БЭ.

Открытые операции на органах брюшной полости являются причиной образования спаек, которые способны уменьшить подвижность тонкой кишки и стать ограничением при проведении энтероскопии. Для определения влияния спаечного процесса в брюшной полости на БЭ нами был проведён регрессионный анализ. Установлено, что перенесённые операции не являются фактором, который может повлиять на протяжённость осмотренного участка тонкой кишки при проведении БЭ (R-квадрат = 0,21430; p = 0,366). Мы также провели сравнительный анализ протяжённости осмотренного участка тонкой кишки и возраста пациентов и не обнаружили связи между данными параметрами (R-критерий Спирмена = –0,05; $p > 0,05$).

В ходе госпитализации 7 пациентам выполнена ВКЭ (**рис. 3**). Среднее время транзита капсулы в тонкой кишке составило 5 ч 37 мин (min — 3 ч 49 мин; max — 9 ч 4 мин). Видеокапсулой было выявлено 57 полипов: 9 — в двенадцатиперстной кишке, 29 — в тощей, 38 — в подвздошной. Хотя у тех же больных при БЭ выявлено 30 полипов (**таблица**). Очевидно, что при проведении ВКЭ нами выявлено практически в 2 раза больше полипов тонкой кишки, и эти различия статистически значимы (U-критерий Манна–Уитни = 7,5; $p < 0,05$).

Обсуждение

СПЕ и ЮП — редкие заболевания, характеризующиеся наличием гамартоматозного полипоза по всему ЖКТ, за исключением пищевода, наряду с характерной пигментацией кожи и слизистых оболочек [17]. Синдромы гамартоматозного полипоза ЖКТ являются редкими аутосомно-доминантными расстройствами, связанными с повышенным риском доброкачественных и злокачественных опухолей кишечника и внекишечных образований [18]. К ним относятся СПЕ, ЮП, синдром опухоли гамартомы *PTEN* (включая синдром Каудена и синдром Баннаяна–Райли–Рувалкабы) и наследственный смешанный синдром полипоза. Диагнозы основаны на клинических критериях и в некоторых случаях подтверждаются демонстрацией наличия патогенного варианта зародышевой линии. Достаточно изученным синдромом гамартоматозного полипоза является СПЕ, вызываемый патогенными вариантами зародышевой линии в гене *STK11* [19]. Диагностика и лечение гамартоматозного

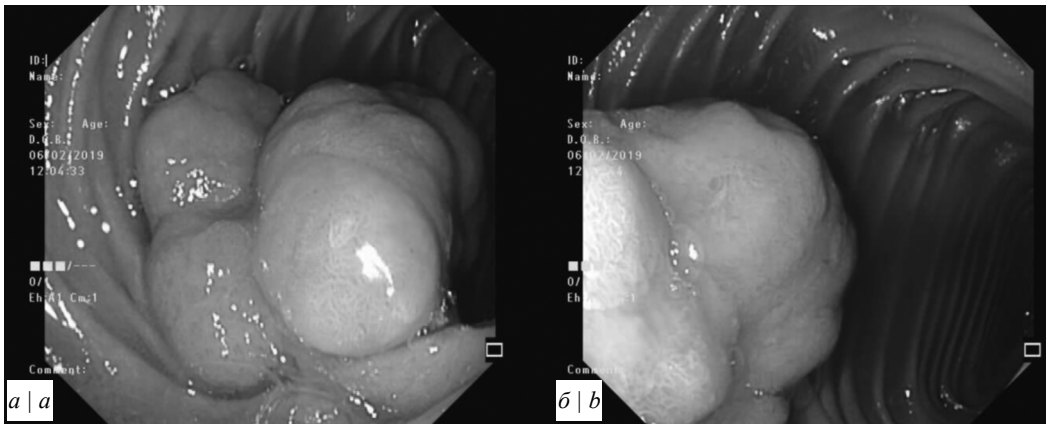


Рис. 2. Эндоскопическая картина гигантского полипа, перекрывающего 1/3 просвета тощей кишки (3,0–3,5 см).
Fig. 2. Endoscopic picture of a giant polyp covering 1/3 of the lumen of the jejunum (3.0–3.5 cm).

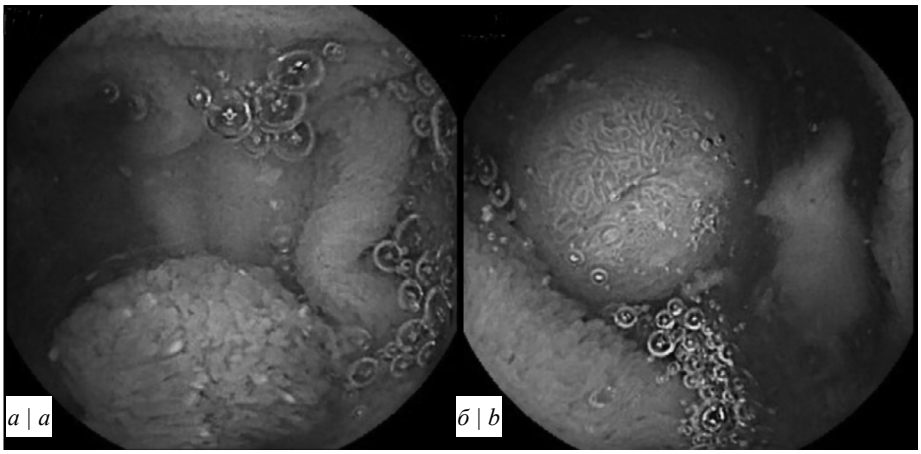


Рис. 3. Видеокапсульное исследование.
а — эндоскопическая картина среднего полипа (5–9 мм); *б* — эндоскопическая картина крупного полипа (10–29 мм).
Fig. 3. Video capsule study.
a — endoscopic picture of the middle polyp (from 5 to 9 mm); *b* — endoscopic picture of a large polyp (from 10 mm to 29 mm).

Число выявленных полипов при проведении БЭ и ВКЭ у детей
Number of polyps detected during balloon enteroscopy and videocapsular enteroscopy in chidren

Метод осмотра Inspection method	Мелкие полипы (< 5 мм) Small polyps (< 5 mm)	Средние полипы (5–9 мм) Medium polyps (5–9 mm)	Крупные полипы (10–29 мм) Large polyps (10–29 mm)	Гигантские полипы (≥ 30 мм) Giant polyps (≥ 30 mm)
БЭ Balloon enteroscopy	9	11	11	4
ВКЭ Videocapsular endoscopy	35	5	11	5

полипоза сосредоточены на профилактике кровотечений и механической непроходимости тонкой кишки из-за полипов и наблюдении за органами, подверженными повышенному риску развития рака. Синдром ЮП вызывается патогенным вариантом зародышевой линии в генах *SMAD4* или *BMPR1A* с различным клиническим течением. У пациентов с патогенными вариантами *SMAD4* может наблюдаться массивный полипоз желудка, который может привести к желудочно-кишечному кровотечению и/или гастропатии с потерей белка. У пациентов с мутациями *SMAD4* обычно одновременно развиваются наследственные геморрагические телеангиэктазии (синдром ЮП — синдром наложения наследственных геморрагических телеангиэктазий), которые могут приводить к носовым и желудочно-кишечным кровотечениям из-за слизисто-кожных телеангиэктазий и артериовенозным мальформациям [20]. Патогенные варианты зародышевой линии в гене *PTEN* вызывают перекрывающиеся клинические фенотипы (известные как синдромы опухоли гамартомы *PTEN*), включая синдром Каудена и связанные с ним расстройства, которые ассоциированы с повышенным риском полипоза ЖКТ, рака толстой кишки и других внекишечных проявлений и злокачественных новообразований [18, 21].

В связи с этим необходимы новые подходы для разработки алгоритмов ведения и лечения таких больных, а также для определения эффективности оперативного лечения гамартомных полипов в тонкой кишке. Из-за относительной редкости синдромов гамартоматозного полипоза рекомендации по ведению таких больных основаны на небольшом числе наблюдений. Следует отметить, что лишь в последние годы разработаны клинические руководства для диагностики и лечения гамартомных полипов в тонкой кишке, которые обобщают особенности течения этих форм патологии и содержат рекомендации по диагностике, обследованию и ведению пациентов с синдромами гамартоматозного полипоза с акцентом на эндоскопическое лечение. Самые известные из них: рекомендации целевой группы США по колоректальному раку «Диагностика и управление риском развития рака при синдромах гамартоматозного полипоза желудочно-кишечного тракта» [22] и клинические рекомендации комитета специалистов Японии [23, 24].

Проведённые нами исследования показали, что новые эндоскопические процедуры — ВКЭ тонкой кишки и БЭ — являются эффективными способами диагностики и лечения гамартомных полипов в тонкой кишке. Наш клинический опыт свидетельствует о том, что УЗИ органов брюшной полости не позволяет диагностировать даже гигантские полипы тонкой кишки. При этом УЗИ позволяет определить наличие или отсутствие тонко-тонкокишечного инвагината и наличие или отсутствие кишечного кровотока, что обеспечивает условия для исключения странгуляционной кишечной непроходимости у больного и показаний к экстренному хирургическому вмешательству. БЭ позволяет проводить антеградный и ретроградный осмотр тонкой кишки и с одинаковой эффективностью выявлять полипы, а также выполнить их одномоментное радикальное удаление. БЭ оказалось одинаково эффективной у детей различных возрастных групп. ВКЭ является неинвазивным высокоэффективным методом диагностики гамартомных

полипов тонкой кишки у детей, позволяет выполнить осмотр всей тонкой кишки и выявить максимальное число полипов с их точной локализацией образований.

Ограничение исследования. Оценка безопасности и эффективности БЭ как метода внутрипросветного малоинвазивного метода удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей не являлась целью нашей работы. Поэтому мы не приводим и не обсуждаем данные о числе удалённых полипов и возможных осложнениях в послеоперационном периоде.

Литература/References

1. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G., Alonso A., Aretz S., et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59(7): 975–86. https://doi.org/10.1136/gut.2009.198499
2. Xu Z.X., Jiang L.X., Chen Y.R., Zhang Y.H., Zhang Z., Yu P.F., et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome: Experience with 566 Chinese cases. *World J. Gastroenterol*. 2023; 29(10): 1627–37. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i10.1627
3. Singh A.D., Gupta A., Mehta N., Heald B., Macaron C., Liska D., et al. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc*. 2023; 97(3): 407–14.e1. https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.026
4. Pérez-Castilla A., Peñailillo P., Oksenberg D. Juvenile polyposis syndrome: A case report. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2019; 59: 73–5. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.04.041
5. Peutz J.L. A very remarkable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of the skin and mucous membrane. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 1921; 10: 134–46.
6. Ribeiro I., Júnior., Pinto V.C., Santos V.M., Ribeiro K.D. Peutz–Jeghers syndrome in a 21-year-old woman. *Brasília Med.* 2013; 50(1): 71–7.
7. Wagner A., Aretz S., Auranen A., Bruno M.J., Cavestro G.M., Crosbie E.J., et al. The Management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J. Clin. Med*. 2021; 10(3): 473. https://doi.org/10.3390/jcm10030473
8. Van Lier M.G., Mathus-Vliegen E.M., Wagner A., van Leerdam M.E., Kuipers E.J. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(5): 940–5. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.473
9. Zhang L.J., Su Z., Li X.L., Zhang Q. Peutz-Jeghers syndrome with early onset of pre-adolescent gynecomastia: a predigree case report and clinical and molecular genetic analysis. *Am. J. Transl. Res.* 2017; 9(5): 2639–44.
10. Adolph V.R., Bernabe K. Polyps in children. *Clin. Colon. Rectal. Surg*. 2008; 21(4): 280–5. https://doi.org/10.1055/s-0028-1089943
11. Weaver L.T., Austin S., Cole T.J. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut*. 1991; 32(11): 1321–3. https://doi.org/10.1136/gut.32.11.1321
12. Achatz M.I., Porter C.C., Brugières L., Druker H., Frebourg T., Foulkes W.D., et al. Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23(13): e107–14. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0790
13. Soyer P., Aout M., Hoeffel C., Vicaut E., Placé V., Boudiaf M. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2013; 23(2): 388–99. https://doi.org/10.1007/s00330-012-2595-y
14. Caspari R., von Falkenhausen M., Krautmacher C., Schild H., Heller J., Sauerbruch T. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers syndrome. *Endoscopy.* 2004; 36(12): 1054–9. https://doi.org/10.1055/s-2004-826041
15. Ohmiya N., Nakamura M., Takenaka H., Morishima K., Yamamura T., Ishihara M., et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest. Endosc*. 2010; 72(6): 1209–16. https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.018
16. Yamamoto H., Sugano K. A new method of enteroscopy – the double balloon method. *Can. J. Gastroenterol.* 2003; 17(4): 273–4. https://doi.org/10.1155/2003/309532
17. Sato E., Goto T., Honda H. Peutz-Jeghers syndrome. *JAMA Dermatol*. 2022; 158(11): 1316. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3979
18. Sandy N.S., Lomazi E.A., Servidoni M.F., Bellomo-BrandÃo M.A. Peutz-Jeghers syndrome in resource-limited scenario. *Arq. Gastroenterol*. 2020; 57(3): 227–31. https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202000000-44
19. Latchford A., Cohen S., Auth M., Scaillon M., Viala J., Daniels R., et al. Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: A position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 68(3): 442–52. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002248
20. Yehia L., Heald B., Eng C. Clinical spectrum and science behind the hamartomatous polyposis syndromes. *Gastroenterology.* 2023; 164(5): 800–11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.01.026
21. Boland C.R., Idos G.E., Durno C., Giardiello F.M. Anderson J.C., Burke C.A., et al. Diagnosis and management of cancer risk in the gastrointestinal hamartomatous polyposis syndromes: recommendations from the US Multi-Society task force on colorectal cancer. *Am. J. Gastroenterol*. 2022; 117(6): 846–64. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001755
22. Boland C.R., Idos G.E., Durno C., Giardiello F.M., Anderson J.C., Burke C.A., et al. Diagnosis and management of cancer risk in the gastrointestinal hamartomatous polyposis syndromes: recommendations from the U.S. Multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2022; 95(6): 1025–47. https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.02.044
23. Yamamoto H., Sakamoto H., Kumagai H., Abe T., Ishiguro S., Uchida K., et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adults. *Digestion*. 2023; 1–13. https://doi.org/10.1159/000529799
24. Matsumoto T., Umeno J., Jimbo K., Arai M., Iwama I., Kashida H., et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of juvenile polyposis syndrome in children and adults-secondary publication. *J. Anus Rectum Colon*. 2023; 7(2): 115–25. https://doi.org/10.23922/jarc.2023-002

Сведения об авторах:

Лохматов Максим Михайлович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., зав. отд-нием эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. детской хирургии, урологии и уроандрологии ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), lokhmatov@mail.ru; ***Дьяконова Елена Юрьевна,*** доктор мед. наук, гл. науч. сотр., врач – детский хирург, зав. отд-нием общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Doctor-help03@yandex.ru; ***Будкина Татьяна Николаевна,*** канд. мед. наук, врач эндоскопист, ст. науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tatyana-budkina@mail.ru; ***Олдаковский Владислав Игоревич,*** врач-эндоскопист, мл. науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, oldakovskiy@nczd.ru; ***Тупыленко Артём Викторович,*** канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tupylenko.av@nczd.ru; ***Хазыкова Джиргал Викторовна,*** врач ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Khazykova.dv@nczd.ru; ***Бекин Александр Сергеевич,*** врач – детский хирург, мл. науч. сотр. отд-ния общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, bekin@nczd.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 13.058.617-089

Сарсенбаева Г.И.[1], Ким А.И.[2], Бердибеков А.Б.[1]

Особенности формирования некротизирующего энтероколита у кардиохирургических пациентов детского возраста

[1]«Научный центр педиатрии и детской хирургии» Минздрава Республики Казахстан, 150045, Алматы, Республика Казахстан;
[2]«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, 121552, Москва, Россия

Введение. Ведущими факторами формирования некротизирующего энтероколита (НЭК) в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов детского возраста являются уменьшение перфузии органов брюшной полости, обусловленное низким перфузионным давлением во время искусственного кровообращения, и малый сердечный выброс, которые усугубляются симпатической вазоконстрикцией вследствие стрессового ответа на операцию и в связи с введением экзогенных катехоламинов.
Цель работы — определить особенности формирования НЭК у кардиохирургических пациентов детского возраста.
Материалы и методы. Проведён проспективный анализ 30 кардиохирургических пациентов детского возраста с развитием дисфункции желудочно-кишечного тракта после операции. Всем детям были выполнены инструментальные и лабораторные исследования.
Результаты. Среди больных по возрастной структуре было 18 (60%) новорождённых, 10 (33,3%) детей до 6 мес; 2 (6,6%) ребёнка старше 1 года. У 19 (63,3%) больных, в том числе 8 (36,8%) новорождённых, выявлены признаки динамической кишечной непроходимости. Все пациенты были после операции на сердце: 2 больных после сужения лёгочной артерии, 10 детей были прооперированы в условиях искусственного кровообращения. Самой сложной и тяжёлой группой больных после операций на сердце и сосудах были 11 (36,7%) детей с врождёнными пороками сердца, у которых развились признаки НЭК: 10 новорождённых и 1 больной старше 5 лет. Описаны особенности микробиоты, клинических проявлений и рентгеновской картины в зависимости от типа нарушений кишечной функции. Выявлена роль гипоксии, гипоперфузии во время искусственного кровообращения, функционирования открытого артериального протока у «синих» пациентов в формировании рисков развития НЭК. Показано решающее значение на развитие НЭК инфекционно-гипоксических причин, сердечной недостаточности, продолжительности искусственного кровообращения и диастолического обкрадывания сосудов.
Заключение. Дисфункция желудочно-кишечного тракта после операции на сердце у детей — одна из актуальных проблем кардиохирургии. НЭК, возникающий у новорождённых в послеоперационном периоде, часто не распознаётся своевременно, что приводит к неблагоприятным исходам.

Ключевые слова: *врождённые пороки сердца; дети; кардиохирургия; кишечная дисфункция; некротизирующий энтероколит; экстракардиальная патология*

Для цитирования: Сарсенбаева Г.И., Ким А.И., Бердибеков А.Б. Особенности формирования некротизирующего энтероколита у кардиохирургических пациентов детского возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 264–270. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-264-270 https://elibrary.ru/wendsr

Для корреспонденции: ***Сарсенбаева Гульжан Искендировна,*** канд. мед. наук, кардиохирург, «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Минздрава Республики Казахстан, gulzhan75@mail.ru

Участие авторов: Сарсенбаева Г.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста, Ким А.И. — редактирование и консультации; Бердибеков А.Б. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Gulzhan I. Sarsenbayeva[1], Aleksey I. Kim[2], Almas B. Berdibekov[1]

Features of the formation of necrotizing enterocolitis in cardiac surgery children patients

[1]Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, 150045, Kazakhstan;
[2]A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Introduction. Currently, despite the rapid development of pediatric cardiac surgery, there is a problem of postoperative dysfunction of the gastrointestinal tract (GIT) in patients. Necrotizing enterocolitis (NEC) remains the most complex and least studied problem in pediatrics, including cardiac surgery. In pediatric cardiac surgery, the decrease in perfusion of the internal organs of the abdominal cavity is due to low perfusion pressure during cardiopulmonary bypass, low cardiac output in the postoperative period, aggravation of sympathetic vasoconstriction due to the stress response to surgery, and the introduction of exogenous catecholamines.
Objective: analysis of the features of the development of NEC in cardiac surgery children patients.
Materials and methods. A prospective analysis of thirty cardiac surgery children patients with the development of gastrointestinal dysfunction after surgery was performed. All children underwent standard research methods.
Results. In 63.3% of cases, children showed signs of dynamic intestinal obstruction; 36.7% of newborns have signs of necrotizing enterocolitis of varying degrees. The features of the bacteriological landscape, clinical manifestations and X-ray picture depending on the type of intestinal function disorder are presented. The role of hypoxia, hypoperfusion during cardiopulmonary bypass, the functioning of the open ductus arteriosus in “blue” patients in the formation of the risks of developing necrotizing enterocolitis is

shown. Among the studied patients, according to the age structure, there were newborns — 18 (60%) patients, children under 6 months — 10 (33,3%); older than 1 year — 2 (96,6%). An analysis of clinical manifestations in children in the preoperative and postoperative periods showed 19 cases (63.3%) to have signs of dynamic intestinal obstruction. This group of children consisted of 8 newborns (36.8%) and 12 patients of the postnatal period. All patients were after heart surgery (2 patients after narrowing of the pulmonary artery and 10 cases cc were operated on under cardiopulmonary bypass). The most difficult and severe group of patients after heart and vascular surgery were children with congenital heart defects, who developed signs of NEC — 11 patients (36.6%). 10 children were neonates, 1 patient was ovet 5 years. It is shown that the development of such complications including infectious and hypoxic causes, heart failure, the duration of cardiopulmonary bypass and diastolic stealing of vessels is of decisive importance.

Conclusions. Dysfunction of the gastrointestinal tract after heart surgery in children is one of the urgent problems of cardiac surgery. In the group of severe sick patients undergoing prolonged ventilation, morphine infusion, muscle relaxants, with signs of anasarca, the interpretation of the X-ray picture and the clinic of acute surgical pathology in the abdominal cavity may be difficult. NEC, occurred in newborns over the postoperative period, is often not recognized in a timely manner and leads to an unfavourable outcome.

Keywords: *congenital heart defects; children; cardiac surgery; intestinal dysfunction; necrotizing enterocolitis; extracardiac diseases*

For citation: Sarsenbayeva G.I., Kim A.I., Berdibekov A.B. Features of the formation of necrotizing enterocolitis in cardiac surgery children patients. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 264–270. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-264-270 https://elibrary.ru/wendsr

For correspondence: ***Gulzhan I. Sarsenbayeva,*** Ph.D. of Medical Sciences, Cardiac surgeon, "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, gulzhan75@mail.ru

Contribution: Sarsenbayeva G.I. — concept and design of the study, writing the text; Kim A.I. — editing and consulting; Berdibekov A.B. — collection and processing of the material. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Sarsenbayeva G.I., https://orcid.org/0000-0002-7512-3991
Kim A.I., https://orcid.org/0000-0003-0065-7419
Berdibekov A.B., https://orcid.org/0000-0001-7717-4971

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 30, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Несмотря на бурное развитие детской кардиохирургии существует проблема послеоперационной дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов [1]. Сложной и недостаточно изученной формой патологии, возникающей преимущественно в послеоперационном периоде у детей, является некротизирующий энтероколит (НЭК) [2–5]. В детской кардиохирургии сниженная перфузия внутренних органов брюшной полости вызывается низким перфузионным давлением во время искусственного кровообращения (ИК), малым сердечным выбросом в послеоперационном периоде, усугубляющейся симпатической вазоконстрикцией вследствие стрессового ответа на операцию, а также введением экзогенных катехоламинов [6–8]. НЭК у детей раннего возраста относится к тяжёлым осложнениям после оперативных вмешательств на сердце [9–11]. НЭК часто своевременно не распознаётся, больной ребёнок не получает необходимого лечения, что может привести к фатальному исходу [12–14].

Цель работы — определить особенности формирования НЭК у кардиохирургических пациентов детского возраста.

Материалы и методы

Проведён проспективный анализ 30 кардиохирургических пациентов детского возраста с развитием дисфункции ЖКТ и формированием НЭК после операции. Среди больных было 18 (60%) новорождённых, 10 (33,3%) детей в возрасте до 6 мес и 2 (6,7%) детей старше 1 года. Всем детям проведены необходимые инструментальные и клинико-лабораторные исследования: эхокардиография, рентгенография грудной клетки, анализ крови на внутриутробные инфекции, определение содержания прокальцитонина, иммунограмма, ангиокардиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография по показаниям, анализ микробиоты мазков и мокроты, обзорная рентгенография брюшной полости. У пациентов с НЭК и клиникой перитонита проводился анализ микробиоты содержимого брюшной полости [15–17]. Всем пациентам после кардиохирургических операций проводили комплексное лечение на основе междисциплинарного подхода с участием невролога, пульмонолога и хирурга-неонатолога, специалистов лучевой диагностики, инфекциониста и нефролога. Среди обследованных больных было 18 (60%) детей с врождённым пороком сердца (ВПС) с обеднением малого круга кровообращения и артериальной гипоксемией («синие» ВПС) и 12 (40%) больных с «бледными ВПС» (**табл. 1**).

Результаты

Среди изученных нами кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде у 19 (63,4%) детей были выявлены признаки дисфункции ЖКТ и динамической кишечной непроходимости (ДКН), у 11 (36,6%) больных были проявления НЭК различной тяжести [4] (**табл. 2**).

Группу пациентов с развитием ДКН составили 19 больных: 8 (42,1%) новорождённых детей и 11 (57,8%) пациентов постнеонатального периода. Этим больным были проведены следующие вмешательства: сужение лёгочной артерии и операции в условиях ИК и гипотер-

Таблица 1 | Table 1

Нозологическая структура обследованных кардиохирургических пациентов с развитием дисфункции ЖКТ и НЭК в послеоперационном периоде

Nosological structure of the studied cardiac surgical patients with the development of gastrointestinal and NEC dysfunction in the postoperative period

Нозологическая единица Nosological unit	Код по МКБ-10	Число детей | Number of children	
		абс. | abs.	%
Единственный желудочек Single ventricle	Q20.4	3	10
Критическая коарктация аорты Critical coarctation of the aorta	Q25.1	3	10
Перерыв дуги аорты Interruption of the aortic arch	Q25.2	5	16,6
Дефект межжелудочковой перегородки с перерывом дуги аорты Interventricular septal defect with coarctation of the aorta	Q21.0	2	6,6
Транспозиция магистральных артерий Transposition of the great arteries	Q20.3	4	13,3
Тотальный аномальный дренаж лёгочных вен Total anomalous pulmonary venous drainage	Q26.2	3	10
Атрезия лёгочной артерии Pulmonary atresia	Q22.0	4	13,3
Тетрада Фалло Tetrad of fallot	Q21.3	4	13,3
Общий артериальный ствол Common arterial trunk	Q20.0	2	6,6

Таблица 2 | Table 2

Формы патологии и частота осложнений у обследованных кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде

The forms of pathology and the frequency of complications in the examined cardiac surgical patients in the postoperative period

Осложнения со стороны ЖКТ Complications from the side of gastrointestinal tract	Число детей | Number of children	
	абс. | abs.	%
ДКН Dynamic intestinal obstruction	19	63,4
НЭК 1–2 стадии NEC stages 1–2	7	23,3
НЭК 3–4 стадии NEC stages 3–4	4	13,3
Всего | In total	30	100

мии. У пациентов с ДКН отмечались клинические симптомы в 1-е сутки после операции в виде умеренного равномерного вздутия живота, скудного «светлого» застойного желудочного отделяемого, выслушивалась вялая перистальтика кишечника. На серии обзорных рентгенограмм брюшной полости этих больных выявлено умеренное газонаполнение кишечных петель. При мониторинге микробиоты у этих пациентов до и после операции в 36,8% случаях была выделена преимущественно условно-патогенная микробиота. Всем этим больным проводилась консервативная терапия послеоперационной ДКН и интенсивная медикаментозная терапия для улучшения перфузии тканей и улучшения микроциркуляции. Лечение было эффективным, что позволило купировать симптомы кишечной дисфункции у всех пациентов без развития осложнений на 3-и сутки после операции на сердце.

Самой сложной и тяжёлой группой кардиохирургических пациентов после операций на сердце и сосудах были 11 (36,6%) детей с ВПС, у которых развился НЭК различной тяжести [9, 12]. Среди них было 10 (90,9%) больных неонатального возраста и лишь 1 пациент старше 5 лет (после операции Фонтена с тяжёлой полиорганной недостаточностью, находившийся на диализе).

В группе пациентов с развитием НЭК были:

- 1 больной с критической коарктацией аорты, у которого во время операции было произведено длительное пережатие нисходящей аорты, что вызвало критическое уменьшение кровотока в брюшной аорте и брыжеечных артериях;
- 3 пациента с перерывом дуги аорты, дефектом межжелудочковой перегородки с коарктацией аорты;
- 6 больных с «синими» ВПС;
- 1 пациент с единственным желудочком сердца.

Таким образом, в большинстве случаев (63,6%) признаки НЭК развились у пациентов с «синими» ВПС и синдромом артериальной гипоксемии.

У 75% пациентов с НЭК были кардиохирургические операции в условиях длительного ИК (более 60 мин) и гипотермии; в 3 случаях — глубокая гипотермия с циркуляторным арестом). В 2 (25%) случаях (при атрезии лёгочной артерии) была проведена операция без ИК. Послеоперационный период в данной группе пациентов протекал тяжело за счёт развития постперфузионного синдрома, сердечной недостаточности, полиорганных нарушений. Следует отметить, что в 90% случаях с НЭК — это пациенты неонатального периода.

У 18 (67%) новорождённых в анамнезе была перенесённая тяжёлая гипоксия (по шкале Апгар 5/6 баллов) как значимый фактор риска в предоперационном периоде по развитию осложнений.

У 7 (63,6%) пациентов диагностирован «неосложнённый» НЭК 1 и 2 стадии; у 4 (36,3%) — НЭК с развитием перитонита и перфорации кишечника. Эти пациенты с ВПС, перенёсшие операцию на открытом сердце в условиях ИК и находившиеся больше 7 сут на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в связи с развитием сердечной недостаточности, полиорганных нарушений и реализацией сепсиса.

У больных с неосложнённым НЭК 1–2 стадии отмечали неравномерное повышенное вздутие живота, вялую кишечную перистальтику, умеренное выделение застойного дуоденального содержимого из назогастрального зонда, отсутствие стула. При лучевой диагностике выявлено неравномерное газонаполнение ЖКТ. При рентгеноконтрастном исследовании отмечены проявления ДКН и феномен «статичной» петли. При УЗИ брюшной полости установлена неравномерная, умеренно выраженная дилатация петель кишечника, вялая перистальтика или её отсутствие. Все пациенты регулярно осматривались неонатальным хирургом, проводилась консервативная терапия НЭК (адекватная антибиотикотерапия с учётом чувствительности микробиоты, полное парентеральное кормление с декомпрессией ЖКТ, терапия низкого сердечного выброса, коррекция гипоксемии и электролитного баланса, улучшение микроциркуляции, иммунотерапия), что позволило в динамике купировать признаки НЭК. При анализе микробиоты мокроты у пациентов в 67% случаев высевались смешанные культуры *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp. У 2 больных с сепсисом в микробиоте преобладал *S. intermedius*, у остальных 5 пациентов гемокультура была чистой. Преобладающей микробиотой у 4 больных, находившихся в отделении реанимации на ИВЛ, были *Staphylococcus* spp., в основном коагулазаотрицательные и мультирезистентные; у 2 пациентов — *Streptococcus* spp., далее по значимости следовали представители семейства *Eterobacteriaceae* (2 пациента) и грибы рода *Candida* spp. (1 пациент). Из семейства *Eterobacteriaceae* отмечен высев *Klebsiella*, мультирезистентной к антибиотикам.

У 4 (13,3%) больных с НЭК 3–4 стадии развились осложнения в виде предперфорации и перфорации кишечника с перитонитом. Эту тяжёлую группу составили пациенты с «синими» ВПС, поступившие в клинику в очень тяжёлом состоянии с выраженной гипоксемией, сердечной недостаточностью, без инфузии вазопростана на этапе родильного дома. Они перенесли интранатальную гипоксемию (по шкале Апгар 3/5/6 баллов) и внутриутробную пневмонию, матери имели отягощённый акушерский анамнез. В структуре ВПС у этих детей в 75% случаев были транспозиции магистральных сосудов, у 25% — тотальный аномальный дренаж лёгочных вен без дефекта в межпредсердной перегородке. Учитывая дуктус-зависимые формы ВПС и выраженную артериальную гипоксемию [18, 19], после проведения предоперационной подготовки все новорождённые были прооперированы в условиях ИК (длительность более 120 мин) и глубокой гипотермии.

После операции у этих пациентов отмечен тяжёлый постперфузионный синдром: сердечная слабость, дыхательная недостаточность, неврологические нарушения. Все эти больные находились на ИВЛ более 2 нед. У всех детей в 1-е сутки развилась острая почечная недостаточность, в дальнейшем септическое состояние. В 3 случаях сепсис протекал по гиперергическому типу с выраженным лейкоцитозом, повышением уровней прокальцитонина и С-реактивного белка, интоксикацией, а в 1 случае — по гипоергическому типу с лейкопенией, без гипертермии, с умеренным повышением уровня прокальцитонина [20]. У всех пациентов с НЭК 3–4 стадии отмечались выраженное вздутие живота, вялая перистальтика, обильное гастродуоденальное отделяемое из зонда [21]. После операции на фоне острой почечной недостаточности, синдрома «капиллярной утечки» у всех пациентов отмечалась выраженная отёчность мягких тканей передней поверхности живота, и дифференцировать отёк передней брюшной стенки, характерный для перитонита, было невозможно. Все пациенты регулярно осматривались неонатальными хирургами, ежедневно проводился контроль на обзорной рентгенографии брюшной полости для исключения острой хирургической патологии.

В 1 случае у пациента с тотальным аномальным дренажом после операции на сердце диагноз острого НЭК не был выставлен: перфорация и перитонит были находкой при патоморфологическом исследовании. У данного больного после операции на фоне гипоплазии левого желудочка отмечался выраженный низкий сердечный выброс и проводилась терапия высокими дозами катехоламинов, которые в свою очередь вызывают спазм брыжеечных артерий. В 3 случаях у пациентов после артериального переключения был риск реализации НЭК. У этих детей на серии динамичных обзорных рентгенограмм данных за острую патологию со стороны брюшной полости не было. Отмечалось неравномерное повышенное вздутие петель кишечника, данных за пневмоперитонеум не было. При сонографии брюшной полости у пациентов отмечались выраженная гиперпневматизация кишечника, наличие асцита между петлями кишечника, которое было расценено как проявления анасарки при острой почечной и сердечной недостаточности. У 1 больного в динамике развилась картина ограниченного перитонита, этому пациенту первым этапом были проведены лапароцентез и дренирование брюшной полости, однако в динамике, учитывая прогрессирование перитонита, осуществлены лапаротомия и ревизия перфорации кишечника. У 2 больных с риском НЭК во время установки перитонеального дренажа из брюшной полости получено каловое содержимое и диагностирована перфорация кишечника. Однако на этот момент, при проведении рентгенографии брюшной полости во фронтальной и латеральной позициях у этих пациентов признаков острой хирургической патологии, в частности перфорации кишечника, не было [22, 23].

Всем детям была проведена по экстренным показаниям лапаротомия с резекцией и выведением кишечной стомы. Интраоперационно при лапаротомии диагностирован разлитой каловый перитонит с перфорацией кишечника, гистологически подтверждённый, взяты пробы на анализ микробиоты. По имеющимся дан-

ным, частой причиной НЭК становится инфицирование *K. pneumonia, Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и грибы рода *Candida* [24–26]. При этом важно отметить, что у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии бактериальная колонизация кишечника протекает крайне агрессивно и сопровождается выраженными нарушениями кишечной микробиоты [27–29]. Такие больные осматриваются хирургом уже на стадии перитонита или перфорации кишки, по факту случившейся «катастрофы» в брюшной полости. У наблюдавшихся нами больных микробиота содержимого брюшной полости 1 пациента содержала *K. pneumonia*. В 2 случаях была условно-патогенная микробиота. У 1 больного с внутриутробной пневмонией при поступлении выявлена бактериемия с высевом *Staphylococcus* spp., которая после операции на сердце в условиях ИК осложнила течение и привела к развитию перитонита. Все эти дети получали интенсивную терапию, включающую антибиотики широкого спектра, иммуномодуляторы, парентеральное кормление, терапию низкого сердечного выброса, длительную ИВЛ более 3 нед. Несмотря на проводимое лечение, все пациенты с развившимся перитонитом и перфорацией кишечника имели летальный исход.

Обсуждение

После хирургических вмешательств у новорождённых в условиях ИК и гипотермии опасность развития осложнений существует после каждой операции на сердце [30]. Высокая частота таких осложнений наблюдается после оперативного лечения сложных цианотичных или сочетанных ВПС [11, 12]. В нашем исследовании это были пациенты с ВПС с артериальной гипоксемией. Следует отметить, что более 80% наших пациентов перенесли операцию в условиях ИК и гипотермии. Решающее влияние на частоту развития осложнений токсического и ишемического генеза оказывали сепсис, полиорганная и сердечная недостаточность, превышение времени операции с ИК. Непульсирующий кровоток во время ИК, послеоперационный синдром низкого сердечного выброса, использование прямых и непрямых антикоагулянтов, катехоламинов у кардиохирургического больного раннего возраста являются значимыми провоцирующими факторами развития осложнений, в том числе со стороны ЖКТ, с формированием ДКН и НЭК разной степени тяжести и ишемических повреждений кишечника [18, 21, 31]. В 60% случаев проявления НЭК и ДКН развивались у пациентов неонатального периода [32–34]. Именно эта группа новорождённых является самой уязвимой, где провоцирующие факторы могут вызвать тяжёлые осложнения [10, 26].

НЭК новорождённых в период после кардиохирургических операций является сложным полиэтиологичным осложнением [8, 12, 35]. Ведущими патогенетическими факторами являются гипоксия и ишемия в перинатальном периоде, нерациональное питание новорождённых и выраженные нарушения микробиоты кишечника, коррекция которых была явно недостаточной и несвоевременной, особенно учитывая наличие грудного молока и пробиотиков направленного действия [36–38]. В наших наблюдениях у пациентов с тяжёлыми проявлениями НЭК отмечено, что все они поступали из родильного дома в тяжёлом состоянии на фоне интранатальной гипоксемии и внутриутробной пневмонии, которая усугубилась после операции в условиях ИК и гипотермии. В случаях с «синими» ВПС с наличием открытого артериального протока происходит диастолическое обкрадывание кровотока брыжеечных артерий, что также служит фактором ишемии кишечника [19, 21]. Что касается влияния катехоламинов на организм новорождённых детей, то известно, что они вызывают спазм сосудов органов брюшной полости. В наших случаях все пациенты получали экзогенные катехоламины: адреналин, норадреналин, допамин. У больных с низким сердечным выбросом кардиотоническая поддержка осуществлялась высокими дозами катехоламинов, что в свою очередь является фактором гипоперфузии кишечника по брыжеечным артериям [22]. У кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде выявляется высокая летальность у новорождённых детей с НЭК, которая может достигать 36,5%. Наши данные в 2,7 раза меньше указанных цифр. При этом обычно указывается, что факторами риска развития НЭК были сердечно-лёгочная реанимации в первые 48 ч после операции, синдром полиорганной недостаточности и исходная тяжесть состояния на момент операции. НЭК развился у 48% пациентов с обструкцией системного кровотока и у 30% детей с артериальной гипоксемией. Авторы отметили, что необходимо диагностировать НЭК на 1–2 стадиях, т.к. дальнейшее его прогрессирование с развитием перфорации кишечника и перитонита имеет серьёзный прогноз [9, 12], что также отмечено в нашей работе.

Заключение

Анализ формирования НЭК у кардиохирургических больных раннего возраста показал, что типичные клинические признаки перфорации кишечника и развития перитонита у «синих» или «отёчных» пациентов, находившихся длительно на инфузиях миорелаксантов и морфина в раннем послеоперационном периоде, маскируются другими общими проявлениями. Клиническая картина острой хирургической патологии в брюшной полости у обследованных нами больных отличалась клиническими и диагностическими особенностями и нивелировалась общим тяжёлым состоянием новорождённых и детей раннего возраста после операции на сердце в условиях ИК. При этом нужно обязательно учитывать особенности ВПС и проявления сердечной недостаточности [7, 11, 31].

Очевидно, что значимыми особенностями формирования таких грозных осложнений после кардиохирургических операций у детей раннего возраста, как ДКН и НЭК, являются прежде всего фоновая патология, отягощённый анамнез, выраженная интранатальная гипоксия (по шкале Апгар 5/6 баллов), неадекватная интенсивная терапия на уровне родильных домов. Формы патологии сердца у детей, в особенности с «синими», дуктус-зависимыми ВПС, также являются значимыми факторами риска развития осложнений после операции в условиях ИК и гипотермии, в том числе формирования НЭК [18–20].

При обследовании детей группы высокого риска по развитию НЭК и перфорации кишечника после операции на сердце необходимо проводить своевременную

визуализацию средствами лучевой диагностики. Наличие гиперпневматизации и секвестрации жидкости между петлями кишечника при сонографии брюшной полости можно расценивать как предиктор развития тяжёлого НЭК и перитонита. При тяжёлом течении послеоперационного периода у больных раннего возраста, находящихся на длительной ИВЛ, инфузиях морфина и миорелаксантов, с признаками анасарки интерпретация рентгеновской картины и клиники острой хирургической патологии в брюшной полости может быть затруднена. У этих больных в послеоперационном периоде следует использовать систему коррекции питания и нарушений микробиоты кишечника с использованием современных рекомендаций для эффективной профилактики НЭК [39–41].

Литература

(п.п. 1; 3–8; 10; 11; 14–19; 21–31; 34–41 см. References)

2. Арапова А.В., Ольхова Е.Б., Щитинин В.Е. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных. *Детская хирургия*. 2003; (1): 11–5. https://elibrary.ru/oiwuev
9. Адкин Д.В., Баринштейн Д.Б., Нефедова И.Е., Барышникова И.Ю., Беришвили Д.О. Некротический энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2016; 13(4): 208–15. https://elibrary.ru/xclqfh
12. Бирюкова С.Р., Мокрушина О.Г., Ильин В.Н. Эффективность хирургической помощи новорожденным и младенцам с врожденными пороками сердца и сочетанной экстракардиальной патологией в многопрофильной детской клинической больнице. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021; 14(1): 5–10. https://doi.org/10.17116/kardio2021140115 https://elibrary.ru/wsyuvi
13. Хворостов И.Н., Смирнов И.Е., Дамиров О.Н., Кучеренко А.Г., Шрамко В.Н., Синицын А.Г. и др. Прогнозирование течения и исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(2): 10–4. https://elibrary.ru/sfrvdf
20. Шишкина Т.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Кучеров Ю.И., Рехвиашвили М.Г. С-реактивный белок, прокальцитонин и сывороточный кальпротектин при некротическом энтероколите у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(4): 217–22. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(4)-217-222 https://elibrary.ru/wrlfpt
32. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Петрашева Е.С., Шрамко В.Н. и др. Кальпротектин и матриксные металлопротеиназы при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013; (6): 37–44. https://elibrary.ru/ruyqhf
33. Смирнов И.Е., Шишкина Т.Н., Кучеренко А.Г., Кучеров Ю.И. Цитокины и матриксные металлопротеиназы при некротическом энтероколите у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(6): 343–50. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(6)-343-350 https://elibrary.ru/xwvnhn

References

1. Ghanayem N.S., Dearani J.A., Welke K.F., Béland M.J., Shen I., Ebels T. Gastrointestinal complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease. *Cardiol. Young*. 2008; 18(Suppl. 2): 240–4. https://doi.org/10.1017/S1047951108002989
2. Arapova A.B., Ol'khova E.B., Shchitinin V.E. Ulcer necrotic enterocolitis in the newborns. *Detskaya khirurgiya.* 2003; (1): 11–5. https://elibrary.ru/oiwuev (in Russian)
3. Hackam D., Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin. Pediatr. Surg*. 2018; 27(1): 11–8. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003
4. Eaton S., Rees C.M., Hall N.J. Current research on the epidemiology, pathogenesis, and management of necrotizing enterocolitis. *Neonatology.* 2017; 111(4): 423–30. https://doi.org/10.1159/000458462
5. Bell M.J., Ternberg J.L., Feigin R.D., Keating J.P., Marshall R., Barton L., et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann. Surg.* 1978; 187(1): 1–7. https://doi.org/10.1097/00000658-197801000-00001
6. Epelman M., Daneman A., Navarro O.M., Morag I., Moore A.M., Kim J.H., et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007; 27(2): 285–305. https://doi.org/10.1148/rg.272055098
7. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020; 245(2): 85–95. https://doi.org/10.1177/1535370219891971
8. Voddapelli S.K., Murki S., Rao V.P. Neonatal multisystem inflammatory syndrome (MIS-N) presenting as necrotizing enterocolitis and cardiac dysfunction. *Indian Pediatr.* 2022; 59(6): 502–3. https://doi.org/10.1007/s13312-022-2544-z
9. Adkin D.V., Barinshteyn D.B., Nefedova I.E., Baryshnikova I.Yu., Berishvili D.O. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease after cardiac surgery. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov.* 2016; 13(4): 208–15. https://elibrary.ru/xclqfh (in Russian)
10. Rose A.T., Patel R.M. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2018; 23(6): 374–9. https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.005
11. Kelleher S.T., McMahon C.J., James A. Necrotizing enterocolitis in children with congenital heart disease: a literature review. *Pediatr. Cardiol*. 2021; 42(8): 1688–99. https://doi.org/10.1007/s00246-021-02691-1
12. Biryukova S.R., Mokrushina O.G., Il'in V.N. Efficiency of surgical care for neonates and infants with congenital heart disease and extracardiac comorbidities in a multi-field children's clinical hospital. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2021; 14(1): 5–10. https://doi.org/10.17116/kardio2021140115 https://elibrary.ru/wsyuvi (in Russian)
13. Khvorostov I.N., Smirnov I.E., Damirov O.N., Kucherenko A.G., Shramko V.N., Sinitsyn A.G., et al. Features of the prediction of the course and outcomes of necrotizing enterocolitis in newborn infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 17(2): 10–4. https://elibrary.ru/sfrvdf (in Russian)
14. Neu J. Prevention of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol*. 2022; 49(1): 195–206. https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.012
15. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am. J. Perinatol*. 2008; 25(2): 111–8. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040346
16. Cassir N., Simeoni U., La Scola B. Gut microbiota and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Future Microbiol*. 2016; 11(2): 273–92. https://doi.org/10.2217/fmb.15.136
17. Maheshwari A., Traub T.M., Garg P.M., Ethawi Y., Buonocore G. Necrotizing enterocolitis: clinical features, histopathological characteristics, and genetic associations. *Curr. Pediatr. Rev*. 2022; 18(3): 210–25. https://doi.org/10.2174/1573396318666220204113858
18. Choi G.J., Song J., Kim H., Huh J., Kang I.S., Chang Y.S., et al. Development of necrotizing enterocolitis in full-term infants with duct dependent congenital heart disease. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1): 174. https://doi.org/10.1186/s12887-022-03186-5
19. Ruoss J.L., Bazacliu C., Giesinger R.E., McNamara P.J. Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(5): 101120. https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101120
20. Shishkina T.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Kucherov Yu.I., Rekhviashvili M.G. Serum calprotectin, C-reactive protein and procalcitonin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(4): 217–22. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(4)-217-222 https://elibrary.ru/wrlfpt (in Russian)
21. Lau P.E., Cruz S.M., Ocampo E.C., Nuthakki S., Style C.C., Lee T.C. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: A single center experience. *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(5): 914–7. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.014
22. Gong X., Chen X., Wang L., Zhang M., Nappi F., Zampi J.D., et al. Analysis of clinical features of neonates with congenital heart disease who develop necrotizing enterocolitis: a retrospective case-control study. *Ann. Transl. Med.* 2022; 10(16): 879. https://doi.org/10.21037/atm-22-3248
23. Kırlı E.A., Ekinci S. Intestinal perforation in necrotizing enterocolitis: Does cardiac surgery make a difference? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021; 27(6): 662–7. https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.80930

24. Mercer E.M., Arrieta M.C. Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet? *Gut Microbes*. 2023; 15(1): 2201160. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2201160
25. Baranowski J.R., Claud E.C. Necrotizing enterocolitis and the preterm infant microbiome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1125: 25–36. https://doi.org/10.1007/5584_2018_313
26. Pammi M., Cope J., Tarr P.I., Warner B.B., Morrow A.L., Mai V., et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017; 5(1): 31. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8
27. Thänert R., Keen E.C., Dantas G., Warner B.B., Tarr P.I. Necrotizing enterocolitis and the microbiome: current status and future directions. *J. Infect. Dis.* 2021; 223(12 Suppl. 2): 257–63. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa604
28. Kargl S., Maier R., Gitter R., Pumberger W. Necrotizing enterocolitis after open cardiac surgery for congenital heart defects – a serious threat. *Klin. Padiatr.* 2013; 225(1): 24–8. https://doi.org/10.1055/s-0032-1331724
29. Sampath V., Martinez M., Caplan M., Underwood M.A., Cuna A. Necrotizing enterocolitis in premature infants – A defect in the brakes? Evidence from clinical and animal studies. *Mucosal Immunol*. 2023; 16(2): 208–20. https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.02.002
30. Bakker M.K., Bergman J.E.H., Krikov S., Amar E., Cocchi G., Cragan J., et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9(7): e028139. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028139
31. Bell D., Suna J., Marathe S.P., Perumal G., Betts K.S., Venugopal P. Feeding neonates and infants prior to surgery for congenital heart defects: systematic review and meta-analysis. *Children (Basel)*. 2022; 9(12): 1856. https://doi.org/10.3390/children9121856
32. Khvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Petrasheva E.S., Shramko V.N., et al. Calprotectin and matrix metalloproteinases in ulcerative-necrotizing enterocolitis in newborn infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; (6): 37–44. https://elibrary.ru/ruyqhf (in Russian)
33. Smirnov I.E., Shishkina T.N., Kucherenko A.G., Kucherov Yu.I. Cytokines and matrix metalloproteinases in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(6): 343–50. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(6)-343-350 https://elibrary.ru/xwvnhn (in Russian)
34. Khvorostov I.N., Smirnov I.E. Serum matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-2 and tissue inhibitors TIMP-2 in necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Neonatal. Care.* 2021; 11(2): 27–8. https://doi.org/10.15406/jpnc.2021.11.00438
35. Moschino L., Verlato G., Duci M., Cavicchiolo M.E., Guiducci S., Stocchero M., et al. The metabolome and the gut microbiota for the prediction of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation: a systematic review. *Nutrients*. 2022; 14(18): 3859. https://doi.org/10.3390/nu14183859
36. Monzon N., Kasahara E.M., Gunasekaran A., Burge K.Y., Chaaban H. Impact of neonatal nutrition on necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg*. 2023; 32(3): 151305. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151305
37. Killion E. Feeding practices and effects on transfusion-associated necrotizing enterocolitis in premature neonates. *Adv. Neonatal Care*. 2021; 21(5): 356–64. https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000872
38. Masi A.C., Embleton N.D., Lamb C.A., Young G., Granger C.L., Najera J., et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis. *Gut.* 2021; 70(12): 2273–82. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322771
39. Murphy K., Ross R.P., Ryan C.A., Dempsey E.M., Stanton C. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Front. Nutr*. 2021; 8: 667188. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.667188
40. Alsharairi N.A. Therapeutic potential of gut microbiota and its metabolite short-chain fatty acids in neonatal necrotizing enterocolitis. *Life (Basel)*. 2023; 13(2): 561. https://doi.org/10.3390/life13020561
41. Itriago E., Trahan K.F., Massieu L.A., Garg P.M., Premkumar M.H. Current practices, challenges, and recommendations in enteral nutrition after necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2023; 50(3): 683–98. https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.009

Сведения об авторах:

Ким Алексей Иванович, доктор мед. наук, проф., зам. директора по лечебной работе с детьми грудного и раннего возраста, «Национальный научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; ***Бердибеков Алмас Бекбулатович,*** кардиохирург, зав. отд-нием детской кардиохирургии и интервенционной кардиологии, «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Минздрава Республики Казахстан.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.366-089.87

Дьяконова Е.Ю.[1], Гусев А.А.[1], Бекин А.С.[1] Де Кассия Ваз А.[2], Тишкин Г.В.[2], Яцык С.П.[1]

Жёлчнокаменная болезнь у детей: диагностика и лечение

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

Введение. Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ) у детей встречается редко. Оперативное лечение ЖКБ у детей является актуальной задачей в связи с отсутствием единого мнения о тактике ведения таких больных.
Цель: определить показания к хирургическому лечению ЖКБ у детей для оптимизации тактики ведения.
Материалы и методы. Обследовано 27 пациентов, прооперированных по поводу ЖКБ в 2018–2023 гг.
Результаты. В проспективной части работы было обследовано 27 больных, из которых 26 — прооперировано. От момента постановки диагноза ЖКБ до оперативного вмешательства прошло 18,7 мес. У 7 (26%) детей ЖКБ протекала без симптомов, у 20 (74%) наблюдался болевой синдром, у 4 — диспептические расстройства в виде тошноты и рвоты, связанные с приёмом пищи, у 2 — билиарный сладж. При этом не было выявлено значимых изменений уровней С-реактивного белка в крови и скорости оседания эритроцитов до и после хирургического лечения. В динамике установлено значимое увеличение числа лейкоцитов (p = 0,023) и нейтрофилов (p = 0,014) в общем анализе крови до и после оперативного лечения.
Обсуждение. У детей с ЖКБ неосложнённого течения изменения в лабораторных показателях до и после оперативного вмешательства неинформативны и недостоверны. У детей с неосложнённым течением ЖКБ медикаментозное лечение неэффективно, в результате чего было показано хирургическое лечение.
Заключение. Неэффективность медикаментозного лечения и ухудшение общего состояния ребёнка являются показаниями к хирургическому лечению. В качестве малоинвазивного хирургического вмешательства рекомендуется лапароскопическая холецистэктомия.

Ключевые слова: *холелитиаз; дети; холецистэктомия; лапароскопия; С-реактивный белок*

Для цитирования: Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Бекин А.С., Де Кассия Ваз А., Тишкин Г.В., Яцык С.П., Жёлчнокаменная болезнь у детей: диагностика и лечение. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 271–274. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-271-274 https://elibrary.ru/fjbahn

Для корреспонденции: ***Дьяконова Елена Юрьевна,*** доктор мед. наук, гл. науч. сотр., зав. отд-нием общей и плановой хирургии НИИ детской хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, rytella@mail.ru

Участие авторов: Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А. — концепция и дизайн исследования; Де Кассия Ваз А., Бекин А.С., Тишкин Г.В. — сбор, обработка материала и написание текста; Яцык С.П. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.06.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Elena Yu. Dyakonova[1], Aleksey A. Gusev [1], Aleksandr S. Bekin[1], Amanda De Cassia Vas[2], German V. Tishkin[2], Sergey P. Yatsyk[1]

Cholelithiasis in children: diagnosis and treatment

[1]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Cholelithiasis in children is a rare disease. Making a decision on cholecystectomy in children is an urgent problem due to the lack of consensus on the tactics of managing children with cholelithiasis. **Aim:** determine the indications for surgical treatment of cholelithiasis in children based on laboratory and instrumental examination methods.
Materials and methods. The study analyzed twenty seven patients operated on for cholelithiasis from 2018 to 2023.
Results. Me = 18.7 months elapsed from the moment of diagnosis of cholelithiasis to surgery. In the prospective part of the work, 27 patients were studied, of which 26 were operated on. In 7 (26%) — the disease proceeded without symptoms, in 20 (74%) — pain syndrome was observed, in 4 — dyspeptic disorders were observed in the form of nausea and vomiting associated with food intake, in 2 — biliary sludge. According to the study, there was no statistically significant change in the level of C-reactive protein (p = 0.4). Analyzing the ESR data before and after surgical treatment, there was no statistically significant difference in the dynamics of this indicator (p = 0.223). In the trend in laboratory parameters, a statistically significant change in the parameters of leukocytes (p = 0.023) and neutrophils (p = 0.014) was revealed in the general blood test before and after surgical treatment.
Conclusion. In children diagnosed with uncomplicated cholelithiasis, changes in laboratory parameters before and after surgery are uninformative and unreliable. In children with uncomplicated cholelithiasis, medical treatment was ineffective, as a result of which surgical treatment was indicated. The ineffectiveness of drug treatment and the deterioration of the general condition of the child are indications for surgical treatment. As a minimally invasive surgical intervention, laparoscopic CE is recommended.

Keywords: *cholelithiasis; child; cholecystectomy; laparoscopy; C-reactive protein*

For citation: Dyakonova E.Yu., Gusev A.A., Bekin A.S., De Cassia Vas A., Tishkin G.V., Yatsyk S.P. Cholelithiasis in children: diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2023; 26(4): 271–274. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-271-274 https://elibrary.ru/fjbahn

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

For correspondence: ***Elena Yu. Dyakonova,*** MD, Ph.D., DSci., Head of Department of general and elective surgery, chief researcher at the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow 119991, Russian Federation, rytella@mail.ru

Contribution: Dyakonova E.Yu., Gusev A.A. — concept and design of the study; De Cassia Vaz Amanda, Bekin A.S., Tishkin G.V. — collection, processing of material and writing the text; Yatsyk S.P. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Dyakonova E.Yu., https://orcid.org/0000-0002-8563-6002
Gusev A.A., https://orcid.org/0000-0002-2029-7820
Bekin A.S., https://orcid.org/0000-0002-5900-1812
Tishkin G.V., https://orcid.org/0000-0002-3436-7201
Yatsyk S.P., https://orcid.org/0000-0002-0764-1287

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 04, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ) является актуальной проблемой для системы здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований, частота ЖКБ в развитых странах составляет 15–20% [1], у детей в России — 6–12% [2, 3]. При этом установлено, что частота выявления ЖКБ у детей в последние десятилетия увеличивается [4, 5]. Это связывают в первую очередь с доступностью проведения УЗ-исследования брюшной полости на догоспитальном этапе, а также с увеличением числа детей с диагнозом «ожирение» и улучшением выживаемости новорождённых, которые при рождении находились в критическом состоянии [6]. Существует множество факторов риска, предрасполагающих к ЖКБ у детей и подростков, на которые влияют возраст, раса и этническая принадлежность, география проживания, объёмы медицинской помощи и другие условия [3]. Анализ частоты формирования ЖКБ, проведённый в разных странах с участием детей всех возрастов, показал, что дети и подростки, у которых развивается ЖКБ или которые перенесли холецистэктомию (ХЭ) — это в основном девочки постпубертатного возраста [7, 8].

Риск развития ЖКБ увеличивает ожирение. Средний индекс массы тела (ИМТ) у детей с холестериновыми камнями в жёлчном пузыре был выше, чем у детей с гемолитическими камнями и дискинезией жёлчевыводящих путей (ЖВП) [9]. Неправильная диета — это потенциальный фактор риска развития ЖКБ у детей. Показано, что диета с повышенным потреблением жиров и легкоусвояемых углеводов и низким потреблением клетчатки предрасполагает к образованию камней в ЖВП [9]. Полное парентеральное питание также может быть фактором риска развития ЖКБ. Обследование 71 ребёнка, получавшего парентеральное питание, показало, что у 15 (21%) из них развилась ЖКБ [10]. В 23,2–56,6% случаев не удается выявить, какой фактор отвечает за развитие ЖКБ у детей, и в таком случае природу ЖКБ считают идиопатической [11, 12].

Неинвазивным и чувствительным методом для диагностики ЖКБ служит ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, которое позволяет идентифицировать камни в ЖВП с чувствительностью и специфичностью до 95% [13, 14]. При сомнительных данных УЗИ или при подозрении на осложнённую форму ЖКБ показано выполнение магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) [13, 14]. Однократное проведение лабораторных анализов крови при подозрении на наличие ЖКБ не показано, т.к. у большинства больных отсутствуют специфические изменения в анализах. Лабораторные исследования необходимо проводить при подозрении на осложнённую ЖКБ, когда наблюдается значительное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и уровней билирубина [15, 16].

Выбор тактики лечения ЖКБ определяется несколькими факторами: составом жёлчных камней, частотой развития билиарной колики и симптомов острого холецистита, нарушением строения жёлчных протоков и ЖВП. Также на выбор терапии влияют состояния, предрасполагающие к развитию камней, например, наличие воспалительных изменений билиарной системы; важен также возраст ребёнка. Урсодезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты могут быть эффективны только при наличии у пациентов холестериновых камней. Применение этих препаратов ограничено в связи с длительным курсом лечения и развитием нежелательных побочных эффектов (например, диареи) [17]. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия — ещё один метод лечения, который можно применять в ситуациях, когда у пациента отсутствуют симптомы ЖКБ или имеются рентгенонегативные (холестериновые) камни [18]. К хирургическим методам лечения ЖКБ относят ХЭ, которая может быть открытой или лапароскопической (ЛХЭ). В последние десятилетия вместе с ростом заболеваемости ЖКБ отмечается также рост числа детей и подростков, перенёсших ХЭ [15]. ЭРХПГ показана с диагностической и лечебной целью при наличии патологии ЖВП [19]. Несмотря на то что единого мнения по тактике ведения детей с ЖКБ не существует, известно, что вследствие несвоевременного хирургического вмешательства возможно развитие серьёзных осложнений [20]. Таким образом, поиск факторов, помогающих определиться с ранним выбором тактики лечения ЖКБ у детей, является актуальной задачей.

Цель работы — определить показания к хирургическому лечению ЖКБ у детей для оптимизации тактики ведения.

Материалы и методы

В исследование были включены 27 детей в возрасте от рождения до 17 лет, которые были прооперированы по поводу ЖКБ. Оценивали срок дебюта заболевания, клинические проявления, данные лабораторно-инструментального обследования, исходы консервативного и хирургического лечения ЖКБ. Лабораторный анализ крови проводили всем детям: определяли число лейкоцитов и нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ), общего белка, общего билирубина, прямого билирубина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), активность АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ.

Согласно алгоритму диагностики ЖКБ детям проводили УЗИ брюшной полости до и после оперативного лечения. При УЗИ оценивали размеры и структуру печени, положение, форму и размеры ЖВП, состояние стенок и содержимое (наличие конкрементов, осадка) жёлчного пузыря, состояние и размеры желчных протоков. При наличии конкрементов и диагноза ЖКБ, а также при отсутствии положительного эффекта от медикаментозной терапии принималось решение о проведении ЛХЭ. МРХПГ выполнялась для определения топографо-анатомического состояния ЖВП, а также внутрипечёночных жёлчных протоков, исключения врождённых пороков их развития, а также для дифференциальной диагностики образований (камней, полипов и кист) во избежание развития послеоперационных осложнений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel» и «StatPlus Pro 7.6.5.0» («StatSoft Inc.»). Для определения нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро–Уилка. Для оценки средних при ненормальном распределении данных использовали медиану и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентили). Данные до и после лечения (зависимые группы) сравнивали с помощью критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости нулевой гипотезы имел критическое значение 0,05.

Результаты

ЖКБ дебютировала от рождения до 3 лет у 6 детей, от 4 до 12 лет — у 6, от 13 до 17 лет — у 15. Соотношение пациентов по полу было одинаковым. От момента постановки диагноза ЖКБ до оперативного вмешательства прошло Me = 18,7 мес. В проспективной части работы были обследованы все 27 пациентов, из которых 26 детей были прооперированы. У 7 (26%) больных заболевание протекало без симптоматики, у 20 (74%) пациентов наблюдался болевой синдром. Среди указанных 20 пациентов у 4 детей наблюдались диспептические расстройства в виде тошноты и рвоты, связанные с приёмом пищи, у 2 — билиарный сладж. Консервативная терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) проводилась 24 детям до операции — без эффекта. У 13 пациентов, по данным инструментальной диагностики, в ЖВП присутствовал единичный конкремент. У 1 ребёнка по результатам МРХПГ выявлена болезнь Кароли, у 7 — нетипичное расположение наружных ЖВП. Из 11 пациентов, страдающих ожирением, 7 больных подвергались позднему хирургическому лечению (Me = 21,6 мес), а 4 из них были прооперированы в течение полугода (Me = 2,25 мес). Пациентам с повышенным ИМТ в связи с неинформативностью, помимо УЗИ, требовались дополнительные методы исследования — МРХПГ и компьютерная томография. Из 11 больных, которым проводилось МРХПГ, 3 пациента были с повышенным ИМТ, 8 — с признаками истощения.

У всех больных ЖКБ был проведён анализ содержания СРБ в крови, который не выявил значимых изменений СРБ до и после операции. Анализ СОЭ также не выявил разницы до и после хирургического лечения. При этом у больных ЖКБ установлены существенные изменения числа лейкоцитов и нейтрофилов в общем анализе крови до и после её оперативного лечения (**таблица**).

У 9 (33,3%) пациентов до оперативного вмешательства наблюдались лейкоцитоз и нейтрофилёз. Из них 5 больных были прооoперированы в связи с экстренными показаниями: рецидивирующая желчная колика, риск обструкции ЖВП, а также наличие сопутствующего заболевания (воспалительного заболевания кишечника); 1 пациент с калькулёзным холециститом, 4 — с приступообразными рецидивирующими болями в животе, диспептическими расстройствами и риском обструкции ЖВП.

При анализе изменений содержания общего белка, общего билирубина, прямого билирубина, АЛТ, АСТ, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ЩФ и ГГТ у пациентов с неосложнённой формой ЖКБ не выявлено значимых различий до и после операции.

Обсуждение

На основании времени с момента постановки диагноза ЖКБ до оперативного вмешательства (Me = 18,7 мес), можно полагать, что существует вероятность развития тяжёлого состояния больных в связи с наличием сопутствующих заболеваний и неэффективностью медикаментозного лечения. Это подтверждается тем, что у 20 (74%) детей наблюдался болевой синдром,

Изменения числа лейкоцитов и нейтрофилов до и после хирургического лечения ЖКБ у детей

Changes in the number of leukocytes before and after surgical treatment of cholelithiasis in children

Показатель Parameter	Min	Q_1	Q_3	Max	Median
Число лейкоцитов, % The number of leukocytes, %					
до операции before surgery	5,17	7,58	17,11	23,23	9,13
после операции after surgery	3,7	5,71	9,99	13,0	8,44
Число нейтрофилов, % Number of neutrophils, %					
до операции before surgery	24,9	44,725	78,65	93,8	62,15
после операции after surgery	20,8	34,7	63,625	80,0	49,95

а у 4 (14,8%) больных — диспептические расстройства в виде тошноты и рвоты, связанные с приёмом пищи, у 2 (7,4%) — биллиарный сладж. Консервативная терапия ЖКБ урсофальком проводилась 24 детям до операции без эффекта. При этом нами не выявлено значимых изменений уровней СРБ (p = 0,4) и СОЭ (p = 0,223) в крови до и после хирургического лечения ЖКБ, что указывает на неинформативность этих показателей. В динамике установлены значимые изменения числа лейкоцитов (p = 0,023) и нейтрофилов (p = 0,014) в общем анализе крови до и после оперативного лечения ЖКБ. Эти показатели могут быть значимыми факторами в диагностике осложнённой формы ЖКБ. В связи с этим при принятии решения о проведении операции нужно проводить комплексный анализ данных лабораторного и инструментального обследования каждого больного ребёнка.

Ограничением исследования являются небольшие размеры общей выборки (27 человек).

Заключение

Показаниями к хирургическому лечению ЖКБ у детей являются неэффективность медикаментозного лечения (12-месячный курс лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты) и ухудшение общего состояния ребёнка, вместе с которыми также учитываются возраст ребёнка, величина и расположение конкрементов, длительность заболевания и клиническая форма ЖКБ. В качестве малоинвазивного хирургического вмешательства рекомендуется проведение ЛХЭ.

Литература

(п.п. 1; 3–20 см. References)

2. Охлобыстин А.В. Диагностика и лечение нарушений моторики желчевыводящих путей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2002; (5): 40–3.

References

1. Cariati A. Gallstone classification in western countries. *Indian J. Surg.* 2015; 77(Suppl. 2): 376–80. https://doi.org/10.1007/s12262-013-0847-y
2. Okhlobystin A.V. Diagnosis and treatment of biliary motility disorders. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2002; (5): 40–3. (in Russian)
3. Gökçe S., Yıldırım M., Erdoğan D. A retrospective review of children with gallstone: Single-center experience from Central Anatolia. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25(1): 46–53. https://doi.org/10.5152/tjg.2014.3907
4. Khoo A.K., Cartwright R., Berry S., Davenport M. Cholecystectomy in English children: evidence of an epidemic (1997–2012). *J. Pediatr. Surg*. 2014; 49(2): 284–8. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.11.053
5. Murphy P.B., Vogt K.N., Winick-Ng J., McClure J.A., Welk B., Jones S.A. The increasing incidence of gallbladder disease in children: A 20 year perspective. *J. Pediatr. Surg*. 2016; 51(5): 748–52. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.017
6. Goldman D.A. Gallbladder, gallstones, and diseases of the gallbladder in children. *Pediatr. Rev.* 2020; 41(12): 623–9. https://doi.org/10.1542/pir.2019-0077
7. Akhtar-Danesh G.G., Doumouras A.G., Bos C., Flageole H., Hong D. Factors associated with outcomes and costs after pediatric laparoscopic cholecystectomy. *JAMA Surg.* 2018; 153(6): 551–7. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5461
8. Langballe K.O., Bardram L. Cholecystectomy in Danish children – a nationwide study. *J. Pediatr Surg.* 2014; 49(4): 626–30. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.12.019
9. Frybova B., Drabek J., Lochmannova J., Douda L., Hlava S., Zemkova D., et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0196475. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196475
10. Pichler J., Watson T., McHugh K., Hill S. Prevalence of gallstones compared in children with different intravenous lipids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61(2): 253–9. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000761
11. Tuna Kirsaclioglu C., Çuhacı Çakır B., Bayram G., Akbıyık F., Işık P., Tunç B. Risk factors, complications and outcome of cholelithiasis in children: a retrospective, single centre review. *J. Paediatr. Child Health*. 2016; 52(10): 944–9. https://doi.org/10.1111/jpc.13235
12. Serdaroglu F., Koca Y.S., Saltik F., Koca T., Dereci S., Akcam M., et al. Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28(12): 1468–72. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000726
13. European Association for the Study Of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J. Hepatol.* 2016; 65(1): 146–81. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005
14. Rothstein D.H., Harmon C.M. Gallbladder disease in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2016; 25(4): 225–31. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.05.005
15. Kim H.Y., Kim S.H., Cho Y.H. Pediatric cholecystectomy: clinical significance of cases unrelated to hematologic disorders. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2015; 18(2): 115–20. https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.2.115
16. Allali S., de Montalembert M., Brousse V., Heilbronner C., Taylor M., Brice J., et al. Hepatobiliary complications in children with sickle cell disease: a retrospective review of medical records from 616 patients. *J. Clin. Med*. 2019; 8(9): 1481. https://doi.org/10.3390/jcm8091481
17. De Sousa Sales C., Sales Junior J. Características gerais da colelitíase na pediatria: uma revisão integrativa. *Braz. J. Surg. Clin. Res.* 2023; 42(1): 18–21.
18. Karami H., Kianifar H.R., Karami S. Cholelithiasis in children: a diagnostic and therapeutic approach. *J. Pediatr. Rev.* 2017; 5(1): 45–50. https://doi.org/10.17795/jpr-9114
19. Giefer M.J., Kozarek R.A. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surg. Endosc.* 2015; 29(12): 3543–50. https://doi.org/10.1007/s00464-015-4105-1
20. Gutt C., Jenssen C., Barreiros A.P., Götze T.O., Stokes C.S., Jansen P.L., et al. Updated S3-guideline for prophylaxis, diagnosis and treatment of gallstones. *Z. Gastroenterol.* 2018; 56(8): 912–66. https://doi.org/10.1055/a-0644-2972

Сведения об авторах:

Гусев Алексей Андреевич, канд. мед. наук, врач высшей категории, вед. науч. сотр., ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, drgusev@yandex.ru; ***Бекин Александр Сергеевич,*** мл. науч. сотр., врач детский хирург, отд-ние общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, aleksandr_bekin@mail.ru; ***Де Кассия Ваз Аманда,*** студентка 6 курса, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ***Тишкин Герман Васильевич,*** студент 5 курса, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», lem19051917@gmail.com; ***Яцык Сергей Павлович,*** доктор мед. наук, член-корр. РАН, руководитель Института детской хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, yatsyk@nczd.ru

Социальная педиатрия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 614.20

Фисенко А.П.[1], Лазуренко С.Б.[1,2], Терлецкая Р.Н.[1], Свиридова Т.В.[1], Тимофеева А.Г.[1], Макарова С.Г.[1]

Медико-социальные последствия COVID-19 у российских детей: результаты опроса родителей

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Российская академия образования», 119121, Москва, Россия

Цель: определить медико-социальные последствия COVID-19 у российских детей для обоснования организационных принципов комплексной реабилитации больных, перенёсших коронавирусную инфекцию.
Материалы и методы. В 2020–2022 гг. проведён опрос законных представителей несовершеннолетних. В работу включено 11 025 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Дизайн: одноцентровое, нерандомизированное, неконтролируемое исследование.
Результаты. Среди хронической патологии у обследованных детей всех возрастных групп первые места занимали болезни органов дыхания (аллергический ринит и бронхиальная астма), эндокринной системы (сахарный диабет, избыточный вес и ожирение), кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит). У большинства детей при COVID-19 отмечались повышение температуры тела выше 38°С, насморк, боль в горле, головная боль и кашель. По мнению большинства родителей, у их детей после перенесённой COVID-19 полное восстановление здоровья происходило через 1–2 нед или через 6 мес и более. При этом показатели функционирования детей оставались без изменений. Отрицательная динамика отмечалась со стороны таких признаков, как аппетит, физическая активность и работоспособность. Самыми распространёнными специфическими последствиями перенесённой инфекции были нарушения функций лёгких, астенический синдром и снижение психического функционирования.
Заключение. Выявленные последствия перенесённой COVID-19 определяют необходимость организации комплексной реабилитации детей. Наряду с медицинскими восстановительными мероприятиями программа реабилитации должна включать психолого-педагогическую помощь для оптимизации режима психофизической нагрузки и реализации релаксационных занятий, направленных на стабилизацию эмоционального состояния, повышение динамических характеристик высших психических функций.

Ключевые слова: *дети; COVID-19; заболеваемость; медико-социальная характеристика; психологические особенности; программа реабилитации*

Для цитирования: Фисенко А.П., Лазуренко С.Б., Терлецкая Р.Н., Свиридова Т.В., Тимофеева А.Г., Макарова С.Г. Медико-социальные последствия COVID-19 у российских детей: результаты опроса родителей. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 275–283. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-275-283 https://elibrary.ru/dthhzy

Для корреспонденции: ***Лазуренко Светлана Борисовна,*** доктор пед. наук, проф. РАО, член-корр. РАО, начальник Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, начальник центра развития инклюзивного образования ФГБУ «Российская академия образования», lazurenko@nczd.ru

Участие авторов: Фисенко А.П., Лазуренко С.Б., Тимофеева А.Г. — концепция и дизайн исследования; Свиридова Т.В., Макарова С.Г. — сбор и обработка материала; Терлецкая Р.Н., Свиридова Т.В. — статистическая обработка; Лазуренко С.Б., Терлецкая Р.Н. — написание текста; Лазуренко С.Б., Макарова С.Г., Тимофеева А.Г. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ «Российская академия образования» № 075-00693-23-00 от 27.12.2022.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.06.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Andrey P. Fisenko[1], Svetlana B. Lazurenko[1,2], Rimma N. Terletskaya[1], Tatiyana V. Sviridova[1], Anna G. Timofeeva[1], Svetlana G. Makarova[1]

Medical and social consequences of COVID-19 for Russian children: results of a survey of parents

[1]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]Russian Academy of Education, Moscow, 119121, Russian Federation

Aim: to identify medical and social features of children of different age groups who suffered from COVID-19.
Materials and methods. A survey of legal representatives of minors was conducted during 2020–2022. Eleven thousand twenty five 1 year to 17 years children were included in the study. Study design: single-center, non-randomized, uncontrolled study.
Results. Among chronic pathology over all time periods, diseases of the respiratory system (allergic rhinitis and bronchial asthma), endocrine system (diabetes mellitus, overweight and obesity), and skin and subcutaneous tissue (atopic dermatitis) occupied the

first places. The vast majority of COVID-19 children showed a variety of symptoms, the most common being fever over 38°C, runny nose, sore throat, headache, and cough. Most parents believed that their child had a full recovery from COVID-19, which most often occurred after 1–2 weeks or 6 months or more. At the same time, most indicators of children's functioning remained unchanged. Negative dynamics was observed in such signs as appetite, physical activity and performance. The most widespread specific consequences of the previous infection were impaired lung function, asthenic syndrome, and decreased psychophysical functioning.

Conclusion. The identified specific and non-specific consequences of COVID-19 determine the need to manage comprehensive rehabilitation for children. Along with medical rehabilitation measures, the rehabilitation program should include psychological and pedagogical assistance to optimize the regime of psychophysical load and the implementation of relaxation classes aimed at stabilizing the emotional state, increasing the dynamic characteristics of higher mental functions.

Keywords: *children; COVID-19; morbidity; medical and social characteristics; psychological features; rehabilitation program*

For citation: Fisenko A.P., Lazurenko S.B., Terletskaya R.N., Sviridova T.V., Timofeeva A.G., Makarova S.G. Medical and social consequences of COVID-19 in Russian children: results of a survey of parents. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 275-283. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-275-283 https://elibrary.ru/dthhzy

For correspondence: ***Svetlana B. Lazurenko,*** MD, PhD, DSci, Prof. RAO, Corresponding Member of RAO, Head of the Center for Psychological and Pedagogical Assistance in Pediatrics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; Head of the Center for the Development of Inclusive Education of the Russian Academy of Education, Moscow, 119121, Russian Federation, lazurenko@nczd.ru

Contribution of authors: Fisenko A.P., Lazurenko S.B., Timofeeva A.G. — concept and design of the study; Sviridova T.V., Makarova S.G. — collection and processing of material; Terletskaya R.N., Sviridova T.V. — statistical processing; Lazurenko S.B., Terletskaya R.N. — writing the text; Lazurenko S.B., Makarova S.G. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Fisenko A.P., https://orcid.org/0000-0001-8586-7946
Lazurenko S.B., https://orcid.org/0000-0003-0642-8545
Terletskaya R.N., https://orcid.org/0000-0001-6313-3810
Sviridova T.V., https://orcid.org/0000-0001-9838-3457
Timofeeva A.G., https://orcid.org/0000-0001-8953-3564
Makarova S.G., https://orcid.org/0000-0002-3056-403X

Financing. The study had no sponsor support. Performed within the framework of the State Assignment to the Russian Academy of Education No. 075-00693-23-00 dated 27.12.2022.
Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 14, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей протекает в лёгкой форме, без осложнений, под «маской» обычной вирусной инфекции. До 11% обследованных по контакту детей вообще не имели симптомов и попали в орбиту внимания из-за заболевших родственников [1]. Тем не менее существуют два долгосрочных последствия COVID-19 у детей, вызывающие беспокойство: мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) и длительный COVID-19.

MIS-C — редкое осложнение, которое возникает у детей через 2–6 нед после заражения и требует интенсивной терапии в 68% случаев. Среди мультисистемных проявлений у детей распространены заболевания желудочно-кишечного тракта, кожи, слизистых оболочек и сердечно-сосудистой системы. Данные о длительном течении COVID-19 недостаточны, имеются противоречивые сведения о его распространённости, продолжительности и влиянии на повседневную жизнь [2].

Неврологические проявления COVID-19 — от головной боли до инсульта — могут диагностироваться в любом возрасте. Опасные для жизни и смертельные неврологические состояния, связанные с COVID-19, у детей возникают довольно редко [3]. Отмечено влияние COVID-19 на центральную нервную систему ребёнка как патологическое (нейровоспаление, гипоксические повреждения и др.), так и психосоциальное — через многочисленные социальные стрессоры, вызывающие у ребёнка состояние дистресса [4–6]. Анализ течения COVID-19 у 3700 детей показал, что у 17% из них были неспецифические неврологические состояния, а у 1% — признаки и симптомы тяжёлого поражения головного мозга. Установлена высокая частота неврологических осложнений у детей с тяжёлым течением хронической патологии, в раннем возрасте, а также при MIS-C. Выявлена неожиданно высокая частота неврологических симптомов (34%) у детей с MIS-C [7, 8]. Установлено, что инфицирование COVID-19 во время беременности связано с повышенным риском развития острых и долгосрочных неврологических нарушений у новорождённых [9]. Особое внимание уделяется психотравматизации взрослых и детей в условиях эпидемии COVID-19 [4, 5]. При этом указывается, что дети и подростки относятся к одной из самых уязвимых по психосоциальным последствиям пандемии групп населения и нуждаются в комплексном сопровождении [10].

Метаанализ данных психологического состояния детей в период пандемии позволяет утверждать, что наряду с неопределённым будущим и страхом за своё здоровье и благополучие близких в качестве типичных стрессоров у детей и подростков было резкое изменение образа жизни. Значимое уменьшение физической ак-

тивности, увеличение продолжительности сна, бесконтрольное пребывание в интернете часто коррелировали с увеличением тревоги и депрессии [11]. Значительную дополнительную эмоциональную нагрузку испытывали дети-пациенты «красной зоны» и их родители, когда опасения за их здоровье и жизнь подтверждались выраженными симптомами, обусловленным тяжёлым состоянием, экстренной госпитализацией и пребыванием в нестандартных условиях [12]. В связи с этим возникает необходимость в мониторинге психологического состояния и психолого-педагогическом сопровождении пациентов и их родителей в процессе лечения в «красной зоне» [13].

Различные последствия перенесённой COVID-19 у детей остаются недостаточно изученными, хотя их решение является актуальным для организации реабилитации, дальнейшего наблюдении за детьми и психологической помощи.

Цель работы — определить медико-социальные последствия COVID-19 у российских детей для обоснования организационных принципов комплексной реабилитации больных, перенёсших COVID-19.

Материалы и методы

Для изучения медико-социальных последствий COVID-19 у детей различных возрастных групп в 2020–2022 гг. было проведено выборочное исследование — опрос законных представителей несовершеннолетних. Дизайн исследования: одноцентровое, нерандомизированное, неконтролируемое.

Репрезентативная выборка определена по таблице с допущением 5% ошибки [14]. Генеральная совокупность случаев заболеваемости COVID-19 детского населения России в 2020 г. составляла 441,7 тыс. человек, в 2021 г. — 1,2 млн человек, в 2022 г. — 2 млн человек (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»). Была определена позиция, где объём генеральной совокупности составлял «бесконечная», которой соответствует выборочная совокупность 400 человек. В исследование были включены 11 025 детей в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст 8,4 ± 7,5 года), перенёсших COVID-19, из 5 федеральных округов Российской Федерации (Центральный, Южный, Приволжский, Уральский и Сибирский). Дети в возрасте 0–4 года составляли 26%, 5–9 лет — 31,5%, 10–14 лет — 30,4%, 15–17 лет — 12,1%. На долю мальчиков приходилось 50,5%, девочек — 49,5%.

Критерии включения: наличие у ребёнка в анамнезе подтверждённого заболевания COVID-19, возраст 0–17 лет, информированное согласие законных представителей несовершеннолетних, отсутствие психических заболеваний и личностных особенностей респондентов, которые могли бы повлиять на правильность и адекватность ответов.

Анкета для опроса родителей детей и подростков разработана в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России на основе адаптации на русский язык шкалы «Опросник для детей, перенёсших COVID-19 или другие острые респираторные инфекции», любезно предоставленной международной рабочей группой «Консорциум по наблюдению за COVID-19 у детей» (Глобальный центр поддержки ISARIC)/«Paediatric COVID-19 follow-up consortia» (ISARIC Global Support Centre) и утверждена независимым локальным этическим комитетом. Анкета состояла из следующих блоков вопросов: состояние здоровья наблюдаемых детей до заболевания COVID-19; симптоматика при COVID-19; функционирование детей после перенесённой COVID-19; характеристика симптомов, появившихся у детей после COVID-19. Для удобства респондентов анкета была переведена в электронную форму. При изучении заболеваемости детей использовалась Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра[1].

Все полученные данные обработаны с использованием пакета статистических программ «Statistica v. 6.1» и «Microsoft Office Excel 2010» («StatSoft Inc.»). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1 | Table 1

Распределение детей по возрасту, %
Distribution of children by age, %

Возраст Age	Всего Total	Год | Year		
		2020	2021	2022
Число детей Number of children	11 025	1009	3479	3998
0–4 года | years	26,0	20,1	27,8	25,5
5–9 лет | years	31,5	29,6	30,9	32,0
10–14 лет | years	30,4	32,3	29,8	30,9
15–17 лет | years	12,1	18,0	11,5	11,6
0–17 лет | years	100,0	100,0	100,0	100,0
Средний возраст, лет, $M \pm m$ Average age, years, $M \pm m$	8,4 ± 7,5	9,3 ± 8,1	8,2 ± 7,3	8,4 ± 7,7

Результаты

При распределении детей по возрасту установлено, что по годам наблюдения оно было практически идентичным и значимые доли приходились на возрастные группы 5–9 и 10–14 лет (**табл. 1**).

До заболевания COVID-19 хроническая патология была выявлена у 31,4% детей: в 2020 г. — у 35,6%, в 2021 г. — у 32,3%, в 2022 г. — у 32,6%. В её структуре первое место занимали болезни органов дыхания (34,9 на 100 ответивших). В основном это был аллергический ринит (30,2) и бронхиальная астма (4,7; **табл. 2**).

На втором месте находились болезни эндокринной системы (20,0 на 100 ответивших), в том числе сахарный диабет (0,9), избыточный вес и ожирение (9,5), дефицит массы тела (5,9). Третье место занимали болезни кожи и подкожной клетчатки, которые были прежде всего представлены атопическим дерматитом (14,4). Анкетирование выявило распространённость у детей болезней ор-

[1]Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (краткий вариант). 1999. URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71591

ганов пищеварения (12,6), нервной (7,2) и мочеполовой (5,8) систем, а также психических расстройств и расстройств поведения (2,9 на 100 опрошенных). Учитывая идентичность групп детей по годам, возрасту и заболеваемости ($p > 0,05$), далее они анализировались в целом.

До заболевания COVID-19 у большинства детей (74,6% случаев) самочувствие обычно было хорошим, реже — удовлетворительным (23,7%), в единичных случаях — плохим (1,7%). Привычное настроение оценивалось как хорошее у 78,9% детей, удовлетворительное — у 19,9%, плохое — у 1,2%. При этом помощь невролога или психиатра получали только 11,4% детей.

Основная часть наблюдаемых детей заболела COVID-19 в 2021 г. (40,4%) и в 2022 г. (46,4%). У 93,6% детей с COVID-19 у отмечалась разнообразная симптоматика. Самыми частыми симптомами были повышение температуры тела более 38°С (72,2 на 100 ответивших), насморк (57,2), боль в горле (47,6), головная боль (45,5), кашель (43,0). Для многих больных были характерны усталость, боль в мышцах, потеря или извращение запахов, потеря или извращение вкуса. В единичных случаях отмечалось нарушение сознания (спутанность, затуманенность) (**рис. 1**).

Госпитализация по поводу COVID-19 потребовалась 4% детей. Из них 11,9% больных проходили лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Кислородная поддержка была необходима 18,8% пациентов. Повторная госпитализация была выявлена в 21,9% случаев: 1 раз — у 63% детей, 2 раза — у 25%, 3 раза — у 9,8%, 4 и более раз — у 2,2%.

По мнению 73,4% родителей, их ребёнок после перенесённой COVID-19 восстановился полностью, 24,3% — не полностью, 2,3% — совсем не восстановился. При этом чаще всего восстановление состояния здоровья детей происходило через 1–2 нед (в 37,2% случаев; $p < 0,05$) и более 6 мес (в 23,4%; $p < 0,05$; **рис. 2**). Следует отметить, что после заболевания получали помощь различных специалистов 17,8% детей.

О появлении различных симптомов у детей после COVID-19 сообщили 40,3% родителей. Чаще всего это были заложенность носа/насморк (43,5 на 100 ответивших), головная боль (25,8), плохой аппетит (18,5), устойчивый кашель (16,9; **табл. 3**). Распространены были нарушения сна (бессонница, трудности засыпания) (11,3), хроническая усталость (11,3), боль в животе (10,2), головокружение (8,8).

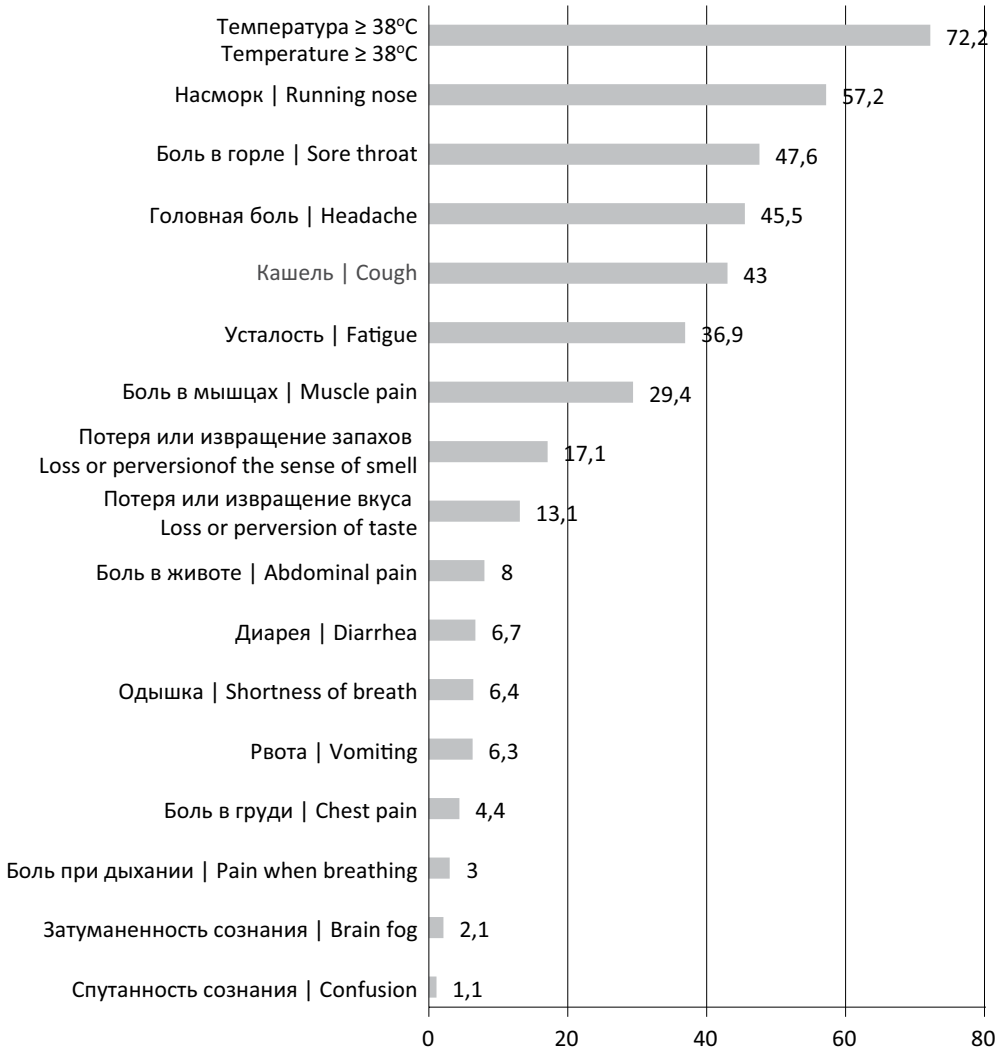


Рис. 1. Ранговое распределение симптомов у детей при заболевании COVID-19 (на 100 ответивших).
Fig. 1. Rank distribution of symptoms in COVID-19 children (per 100 responders).

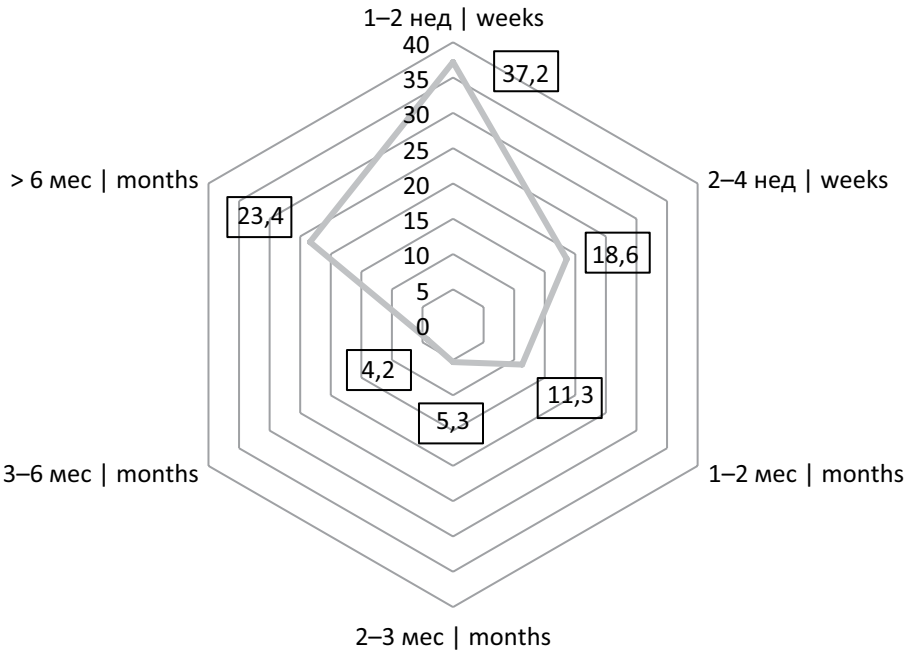


Рис. 2. Сроки восстановления состояния здоровья детей, перенёсших COVID-19, %.

Fig. 2. Recovery time of children suffered from COVID-19, %.

Таблица 2 | Table 2

Структура хронической патологии у наблюдаемых детей до COVID-19 (на 100 ответивших)
Structure of chronic pathology in observed children before COVID-19 (per 100 responders)

Классы МКБ-10 | ICD-10 classes	Всего Total	Год | Year		
		2020	2021	2022
Новообразования Neoplasms	0,4	0,3	0,4	0,3
Болезни крови и кроветворных органов Diseases of blood and hematopoietic organs	3,6	3,3	3,8	2,8
Болезни эндокринной системы Diseases of the endocrine system	20,0	21,4	20,4	19,2

Наряду с изложенными выше специфическими последствиями COVID-19 следует отметить снижение психофизического функционирования и таких его показателей, как физическая активность (40,2%), работоспособность (39,6%), память и настроение (с характерной лабильностью, пониженными эмоциональным тонусом и состоянием тревоги; **табл. 4**). Сочетание таких обратимых изменений состояния детей, перенёсших COVID-19, как ухудшение аппетита, нарушение сна и увеличение его продолжительности, вялость, адинамия, ухудшение работоспособности (повышенная утомляемость и низкая продуктивность целенаправленной деятельности, в большей степени интеллектуальной), снижение настроения, лабильность, ухудшение памяти, могут свидетельствовать об истощении адаптационных механизмов у ребёнка [17].

В ответах лишь некоторых родителей отмечаются изменения в образе жизни детей в возрастных видах деятельности (учебная — 4,4% и занятия любимым делом — 8,1%), в отношениях с родителями (4,4%), общение с родственниками (9,2%), со сверстниками — очное (10,3%) и онлайн (9%), что свидетельствует о несоответствии социальных условий, воспитательных требований их актуальным психофизическим возможностям в восстановительный период (**табл. 5**).

Нами установлено, что у 14,7% детей после перенесённой COVID-19 отмечались некоторые нарушения в состоянии здоровья. Ряд из них рассматривались как специфические последствия COVID-19. Самими распространёнными среди них были астенический синдром (63,4 на 100 ответивших), дыхательная недостаточность (14,3), бронхиальная астма (13,6), нарушения со стороны мочеполовой системы (13,4) и снижение функции лёгких (12,2; **рис. 3**). У 27,8% детей уже после заболевания COVID-19 отмечался такой неспецифичный синдром, как лихорадка.

Обсуждение

Ухудшение психофизического функционирования детей после перенесённой COVID-19 можно рассматривать как первичное негативное влияние болезни на психологическую сферу ребёнка в силу истощения регуляторных систем, что нередко наблюдается при острых инфекционных заболеваниях, проявляется в виде адаптационной реакции организма и может привести к развитию ряда патологических состояний. Несвоевременное оказание комплексной медико-психолого-педагогической помощи может привести к развитию вторичных и третичных отклонений в ви-

Таблица 3 | Table 3

Рейтинг симптомов, появившихся у детей после COVID-19 (на 100 ответивших)
Ranking of symptoms experienced by children after COVID-19 (per 100 respondents)

Симптомы | Symptoms	На 100 ответов Per 100 responses	Симптомы | Symptoms	На 100 ответов Per 100 responses
Заложенность носа/насморк Nasal congestion/nasopharyngitis	43,5	Устойчивая мышечная боль Persistent muscle pain	4,5
Головная боль Headache	25,8	Непривычное изменение в ощущении вкуса/потеря вкуса Unusual change in the sense of taste/loss of taste	4,5
Плохой аппетит Poor appetite	18,5	Непривычное изменение в ощущении запаха/потеря обоняния Unusual change in the sense of smell/loss of sense of smell	4,3
Устойчивый кашель Persistent cough	16,9	Запор Constipation	3,9
Нарушение сна (бессонница, трудности засыпания) Sleep disturbance (insomnia, difficulty falling asleep)	11,3	Боль в груди Chest pain	3,6
Хроническая усталость Chronic fatigue	11,3	Боль/отёки суставов Joint pain/swelling	3,6
Боль в желудке/животе Stomach/abdominal pain	10,2	Диарея Diarrhea	3,3
Головокружение Dizziness	8,8	Изменения частоты сердечных сокращений Changes in heart rate	2,7
Кожные высыпания Skin rashes	7,8	Спутанность/недостаток концентрации/дезориентация Confusion/lack of concentration/disorientation	1,9
Повышенная сонливость или слишком длинный ночной сон Increased sleepiness or sleeping too long at night	7,7	Ощущение покалываний Tingling sensation	1,8
Проблемы со зрением/ затуманивание зрения Vision problems/blurred vision	7,2	Тошнота/непрекращающаяся рвота Nausea/continuous vomiting	1,8
Затруднённое дыхание/стеснение в груди Shortness of breath/chest tightness	5,0	Нарушение равновесия Balance disturbance	1,6
Ощущение сердцебиения Heart palpitations	4,6	Обмороки/потеря сознания Faintings/loss of consciousness	1,1

Таблица 4/Table 4

Динамика показателей психического функционирования детей после перенесённой COVID-19, %
Dynamics of children's psychophysical indicators after COVID-19, %

Признаки | Indications	Варианты ответов | Answer choices		
	хуже | worse	лучше | better	без изменений | no changes
Физическая активность | Physical activity	40,2*	1,2	58,6
Работоспособность | Workability	39,6*	0,8	59,6
Память | Memory	16,4	1,7	81,9
Память | Memory	8,8	1,9	89,3

Примечание. *$p < 0,05$ по сравнению с другими признаками.

Note. *$p < 0.05$ when compared with other signs.

де изменений мотивационно-потребностной сферы, снижения успеваемости и сужения круга социальных контактов, сокращения двигательной активности и предпочтение видов деятельности с малой энергетической нагрузкой [17]. В связи с этим выраженная астения как одно из распространённых последствий COVID-19 требует комплексной реабилитации в качестве меры профилактики развития патологических состояний, вторичных и третичных психологических последствий.

Следует отметить, что аналогичные изменения в функционировании детей наблюдались уже на фоне COVID-19. При этом психологическое состояние больных характеризовалось эмоциональными отклонениями (тревожностью, повышенным возбуждением, сниженным фоном настроения). Наблюдались также

Таблица 5 | Table 5

Динамика показателей социального функционирования детей после перенесённой COVID-19, %
Dynamics of children's social functioning indicators after COVID-19, %

Признаки Indications	Варианты ответов | Answer choices		
	хуже | worse	лучше | better	без изменений | no changes
Учебная деятельность Learning activities	4,4	4,9	90,7*
Занятия любимым делом (игры, чтение книг, хобби) Engaging in favorite activities (playing games, reading books, hobbies)	8,1	5,0	86,9
Отношения с родителями Relationship with parents	2,2	2,2	95,6*
Очное общение со сверстниками Face-to-face interaction with peers	7,7	2,6	89,7
Онлайн-общение со сверстниками Online communication with peers	3,1	5,9	91,0*
Общение с близкими (родителями, сестрами/братьями) Socializing with loved ones (parents, siblings)	3,6	4,6	91,8*

Примечание. *$p < 0,05$ по сравнению с другими признаками.

Note. *$p < 0.05$ when compared with other signs.

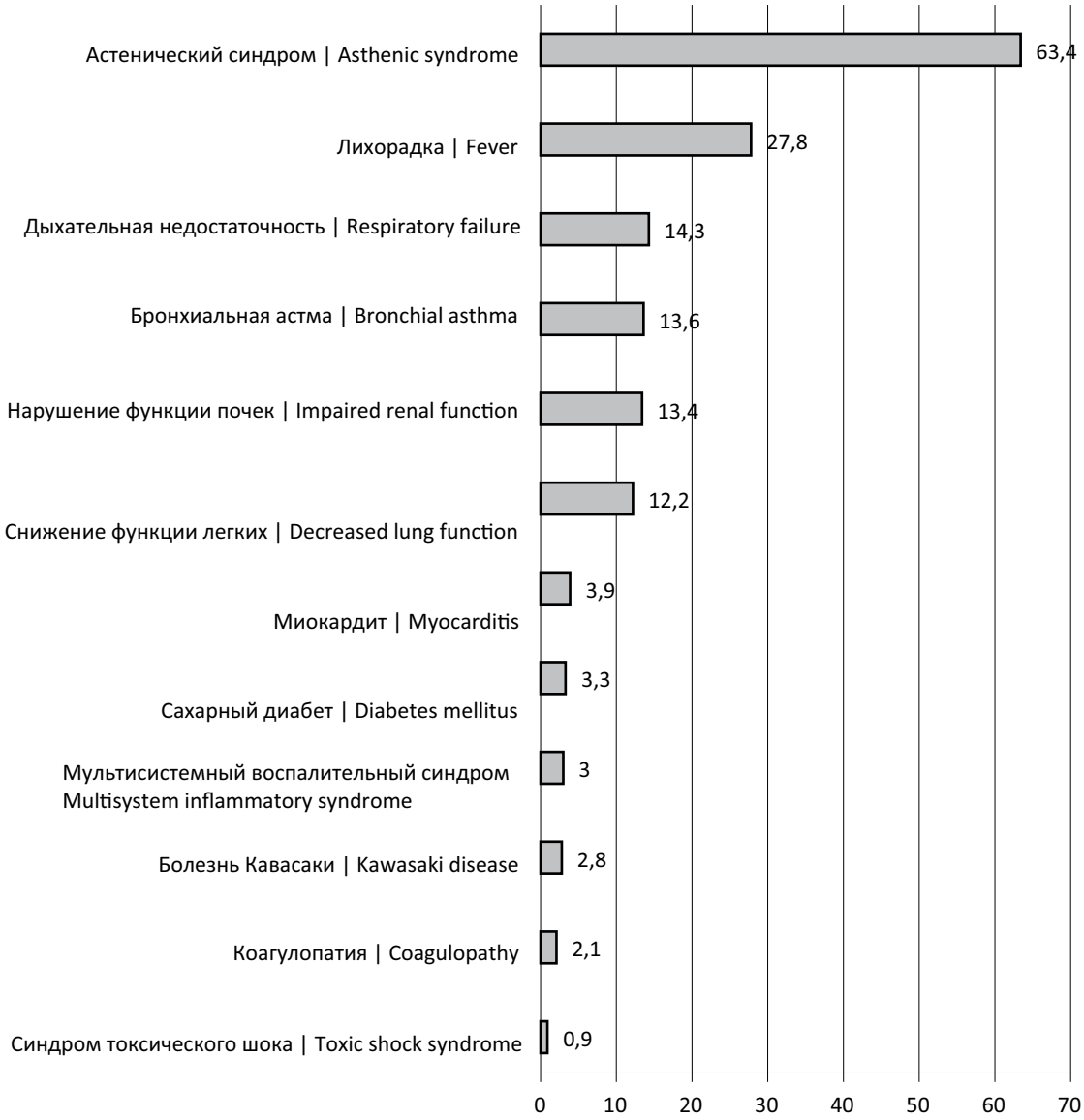


Рис. 3. Ранговое распределение нарушений в состоянии здоровья детей, рассматриваемых как специфические последствия COVID-19 (на 100 ответивших).

Fig. 3. Rank distribution of child health disorders considered as specific consequences of COVID-19 (per 100 respondents).

ситуативные трудности, сужение/снижение целенаправленности деятельности, трудности эмоционально-волевой регуляции и конфликтность в общении, тенденция к социальной изоляции в силу общей истощаемости и раздражительности [13]. Анализ данных анкетирования родителей 148 детей 6–12 лет, перенёсших COVID-19, с помощью методики «Контрольный список поведения детей» T. Achenbach и соавт.[2] показал, что выраженность психологических проблем у них была более значимой, чем у здоровых сверстников, особенно по шкалам «тревога/депрессия» (33,3% против 25%), «наличие внутриличностных проблем» (61,1% против 48,2%) и «наличие межличностных проблем» (38,9% против 35,7%). При этом отмечалась тенденция к усугублению уже имеющихся психологических проблем [15].

У наблюдаемых нами детей после перенесённой COVID-19 реже выявлялась неврологическая симптоматика, проявляющаяся нарушениями сна (бессонница, трудности засыпания), хронической усталостью, сонливостью, нарушениями зрения (затуманенность), концентрации и дезориентацией, обморочными состояниями. Неврологические нарушения описывались чаще всего в период заболевания COVID-19 (головная боль и аносмия), они были лёгкими и преходящими, существенно не осложняющими течение болезни. Однако в некоторых случаях развивались тяжёлые неврологические осложнения, которые проявлялись соответствующими изменениями при нейровизуализации, электроэнцефалографии, исследовании нервной проводимости и электромиографии. Небольшое число случаев энцефалопатии, энцефалита, центрального или периферического острого вялого паралича, острого диссеминированного энцефаломиелита, судорог, инсульта было диагностировано у детей с лабораторно подтверждённой инфекцией [16].

Заключение

Проведённое исследование позволило выявить у детей, перенёсших COVID-19, следующие медико-социальные последствия коронавирусной инфекции:

- распределение детей по возрасту по годам наблюдения было практически идентичным и бóльшие доли приходились на возрастные группы 5–9 и 10–14 лет;
- среди хронической патологии во все временные периоды первые места занимали болезни органов дыхания (аллергический ринит и бронхиальная астма), эндокринной системы (сахарный диабет, избыточный вес и ожирение), кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит);
- до заболевания COVID-19 у большинства детей отмечались хорошее настроение и самочувствие;
- при заболевании COVID-19 у большинства детей симптоматика была разнообразной, самыми частыми были повышение температуры тела более 38°С, насморк, боль в горле, головная боль и кашель;
- по данным родителей, у их детей после перенесённой COVID-19 наступало полное восстановление здоровья, которое чаще всего происходило через 1–2 нед или через 6 мес и более;
- большинство показателей функционирования детей после перенесённой COVID-19 остались без изменений. Отрицательная динамика отмечалась со стороны таких признаков, как аппетит, физическая активность и работоспособность;
- распространёнными специфическими последствиями перенесённой COVID-19 явились нарушения функции лёгких, астенический синдром и нарушения психического функционирования (физическая активность, работоспособность, память, настроение (с характерной лабильностью, депрессивной и тревожной окраской).

Выявленные специфические и неспецифические последствия COVID-19 позволяют предложить организационные принципы комплексной реабилитации данного контингента детей. Наряду с методами медицинского воздействия программа реабилитации после COVID-19 должна включать мероприятия по оптимизации режима психофизической нагрузки (консультации клинического психолога, педагога-дефектолога), в том числе просветительские беседы с родителями по разъяснению важности контроля и оптимизации психофизического функционирования детей, перенёсших COVID-19, а также курс релаксационных занятий, направленный на стабилизацию эмоционального состояния, повышение динамических характеристик высших психических функций. Особое внимание специалистам следует уделять детям «группы риска» (с тяжёлыми хроническими болезнями в анамнезе, психическими расстройствами и расстройствами поведения в анамнезе, находящимися в трудной жизненной ситуации). Для них целесообразна организация индивидуального медико-психолого-педагогического сопровождения как в процессе лечения, так и в восстановительный период.

[2]Achenbach T.M., Ruffle T.M. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. Pediatr Rev. 2000;21(8):26–271. https://doi.org/10.1542/pir.21-8-265

Литература

(п.п. 1 –9; 11; 12; 14–16 см. References)

10. Шматова Ю.Е. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19: тенденции, последствия, факторы и группы риска. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз.* 2021; 14(2): 201–24. https://doi.org/10.15838/esc.2021.2.74.13 https://elibrary.ru/wiuanh
13. Лазуренко С.Б., Венгер А.Л., Свиридова Т.В. Основы психолого-педагогической помощи детям и родителям в «красной зоне» инфекционного стационара. В кн.: Фисенко А.П., ред. *Инфекция SARS-CoV-2 у детей (опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)*. М.; 2022: 161–78.
17. Сухарева Г.Е. *Лекции по психиатрии детского возраста (Избранные главы)*. М.: Медицина; 1974.

References

1. Vasichkina E., Alekseeva D., Kudryavtsev I., Glushkova A., Starshinova A.Y., Malkova A., et al. COVID-19 heart lesions in children: clinical, diagnostic and immunological changes. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(2): 1147. https://doi.org/10.3390/ijms24021147
2. Fainardi V., Meoli A., Chiopris G., Motta M., Skenderaj K., Grandinetti R., et al. Long COVID in children and adolescents. *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 285. https://doi.org/10.3390/life12020285
3. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., Young C.C., Newhams M.M., Maamari M., et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol*. 2021; 78(5): 536–47. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0504
4. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., et al. The psychological impact of quarantine and how

to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020; 395(10227): 912–20. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8
5. Jiao W.Y., Wang L.N., Liu J., Fang S.F., Jiao F.Y., Pettoello-Mantovani M., et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J. Pediatr.* 2020; 221: 264–6.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.013
6. Lehmann S., Skogen J.C., Sandal G.M., Haug E., Bjørknes R. Emerging mental health problems during the COVID-19 pandemic among presumably resilient youth -a 9-month follow-up. *BMC Psychiatry*. 2022; 22(1): 67. https://doi.org/10.1186/s12888-021-03650-z
7. Schober M.E., Robertson C.L., Wainwright M.S., Roa J.D., Fink E.L. COVID-19 and the pediatric nervous system: global collaboration to meet a global need. *Neurocrit Care.* 2021; 35(2): 283–90. https://doi.org/10.1007/s12028-021-01269-2
8. Lindan C.E., Mankad K., Ram D., Kociolek L.K., Silvera V.M., Boddaert N., et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2021; 5(3): 167–77. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30362-X
9. Principi N., Esposito S. Are we sure that the neurological impact of COVID-19 in childhood has not been underestimated? *Ital. J. Pediatr*. 2021; 47(1): 191. https://doi.org/10.1186/s13052-021-01144-y
10. Shmatova Yu.E. Mental health of population in the COVID-19 pandemic: trends, consequences, factors, and risk groups. *Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz.* 2021; 14(2): 201–24. https://doi.org/10.15838/esc.2021.2.74.13 https://elibrary.ru/hgvvns (in Russian)
11. Chawla N., Tom A., Sen M.S., Sagar R. Psychological impact of COVID-19 on children and adolescents: a systematic review. *Indian J. Psychol. Med*. 2021; 43(4): 294–9. https://doi.org/10.1177/02537176211021789
12. Danese A., Smith P., Chitsabesan P., Dubicka B. Child and adolescent mental health amidst emergencies and disasters. *Br. J. Psychiatry*. 2020; 216(3): 159–62. https://doi.org/10.1192/bjp.2019.244
13. Lazurenko S.B., Venger A.L., Sviridova T.V. Fundamentals of psychological and pedagogical assistance to children and parents in the "red zone" of an infectious hospital. In: Fisenko A.P., ed. *Infection of SARS-CoV-2 in Children (Experience of the FSAU «NMIC of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation) [Infektsiya SARS-CoV-2 u detey (opyt FGAU «NMITs zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii)]*. Moscow; 2022: 161–78. (in Russian)
14. Paniotto V.I., Maksimenko V.S. *Statistical Analysis of Sociological Data.* Kiev: KM Academy; 2004.
15. Ahmed G.K., Elbeh K., Gomaa H.M., Soliman S.A. Does COVID-19 infection have an impact on children's psychological problems? *Middle East Curr. Psychiatry.* 2021; 28(1): 77. https://doi.org/10.1186/s43045-021-00155-z
16. News-Medical.Net. Lightfoot C. Neuropsychiatric symptoms in children and adolescents with long COVID; 2021. Available at: https://www.news-medical.net/news/20210908/Neuropsychiatric-symptoms-in-children-and-adolescents-with-long-COVID.aspx
17. Sukhareva G.E. *Lectures on Child Psychiatry (Selected Chapters) [Lektsii po psikhiatrii detskogo vozrasta (Izbrannye glavy)]*. Moscow: Meditsina; 1974. (in Russian)

Сведения об авторах:

Фисенко Андрей Петрович, доктор мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; ***Терлецкая Римма Николаевна,*** доктор мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, гл. науч. сотр., лаб. социальной педиатрии и качества жизни ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, rterletskaya@mail.ru; ***Свиридова Татьяна Васильевна,*** канд. психол. наук, зав. лаб. специальной психологии и коррекционного обучения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, teenspsy@yandex.ru; ***Тимофеева Анна Георгиевна,*** канд. мед. наук, ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Макарова Светлана Геннадиевна,*** доктор мед. наук, руководитель Центра профилактической педиатрии, заместитель директора ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по научной работе, sm27@yandex.ru

Обзоры

© БУЦКАЯ Т.В., 2023
УДК 614.2:613.2.03

Буцкая Т.В.

Актуальные аспекты поддержки грудного вскармливания и повышения информированности в вопросах питания в период кормления грудью

Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации, 103265, Москва, Россия

Грудное вскармливание (ГВ) обеспечивает значительные преимущества для здоровья новорождённого ребёнка и матери. В связи с этим создание благоприятной среды для продолжительного ГВ имеет важное социальное значение и поддерживается рядом мер на государственном уровне. Обзор посвящён различным социальным аспектам организации и поддержки ГВ и повышения информированности женщин в отношении вопросов ГВ и питания в период лактации. Неоптимальное питание в периоды беременности и лактации в условиях изменяющихся потребностей организма значительно влияет на экспрессию генов, что может отражаться на здоровье детей как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. В условиях постоянного «информационного шума» важна имплементация научных знаний в источники, доступные для беременных и кормящих женщин. Для целенаправленной политики здорового и продолжительного ГВ государственным институтам необходимо отстраивать маркетинговые методы продвижения ГВ с использованием современных средств коммуникации.

Ключевые слова: *грудное вскармливание; период лактации; дети; питание кормящей матери*

Для цитирования: Буцкая Т.В. Актуальные аспекты поддержки грудного вскармливания и повышения информированности в вопросах питания в период кормления грудью. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 284–289. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-284-289 https://elibrary.ru/geihdm

Для корреспонденции: ***Буцкая Татьяна Викторовна,*** депутат Государственной Думы VIII созыва, первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы по вопросам семьи, женщин и детей, tatiana.rodyru@gmail.com

Участие автора: сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Tatiana V. Butskaya

Actual aspects of breastfeeding support and awareness raising in nutrition issues during breastfeeding

State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow, 103265, Russian Federation

Breastfeeding (BF) is generally accepted to provide significant health benefits both for the infant and mother. In this regard, the creation of a favourable environment for breastfeeding being of great social importance is supported by a number of measures at the state level. This review focuses on various social aspects of managing and supporting BF and raising women's awareness of breastfeeding and nutrition during lactation. The results of recent studies have shown suboptimal nutrition during pregnancy and lactation in the context of changing nutrients to need significantly affects gene expression, which can affect the health of children both in the short and long term. In the context of constant "information noise", it is important to implement scientific knowledge into sources available to pregnant and lactating women. For a targeted policy of healthy and long-lasting BF, government institutions need to build up marketing methods for promoting BF, using modern types of communication.

Keywords: *breastfeeding; lactation; children; mother's nutrition*

For citation: Butskaya T.V. Actual aspects of breastfeeding support and awareness raising in nutrition issues during breastfeeding. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2023; 26(4): 284–289. (in Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-284-289 https://elibrary.ru/geihdm

For correspondence: ***Tatiana V. Butskaya,*** Deputy of the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation, the Committee on family, women and children, Moscow, 103265, Russian Federation, tatiana.rodyru@gmail.com

Information about the author:
Butskaya T.V., https://orcid.org/0000-0002-6706-1794

Contribution: collection and processing of material, writing the text, editing the text. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: May 29, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Разработка мероприятий по охране здоровья матери и ребёнка и совершенствование акушерско-гинекологической помощи остаются приоритетными направлениями в деятельности учреждений здравоохранения. Общепризнанно, что показатели здоровья матери и ребёнка должны использоваться в качестве критериев оценки социально-экономического развития общества [1].

Определение влияния питания человека на модификацию экспрессии генов через эпигенетические механизмы и геномное редактирование в последние годы прочно вошло в арсенал методов молекулярной и клеточной биологии. Установлено, что неоптимальное питание в условиях изменяющихся потребностей растущего организма значительно влияет на экспрессию генов, что может отражаться на здоровье детей как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [2, 3].

В 2013 г. исполнительный директор ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund) Э. Лейк озвучил важный тезис в изучении влияния питания на состояние здоровья детей: «1000 дней жизни ребёнка оказывают влияние на всю его дальнейшую жизнь». В докладе особое внимание уделялось питанию беременной женщины и необходимости своевременного введения детям продуктов прикорма[1]. Первые 1000 дней жизни — это 3-летний период жизни плода и ребёнка, включающий 9 месяцев беременности и первые 2 года жизни [4]. Концепция программирования питанием в первые 1000 дней формирует представление о его особой значимости в жизни человека. Полноценное питание чрезвычайно важно для правильного роста и развития организма, полноценного формирования нервной, гуморальной и иммунной систем [5, 6]. В постнатальном периоде важнейшую роль в адекватном обеспечении ребёнка питательными веществами играет грудное вскармливание (ГВ) [7].

Поддержка ГВ на государственном уровне включает комплекс социальных и медицинских мероприятий. В рамках поддержки ГВ проводится особая политика занятости кормящей женщины: отпуск по беременности и родам, особый режим работы, предусматривающий перерывы на кормление или сцеживание.

С 01.01.2020 беременным женщинам, кормящим матерям и детям в возрасте до 3 лет в некоторых областях России предоставляется ежемесячная денежная выплата на обеспечение полноценным питанием[2, 3].

Семьи должны получать качественную и объективную информацию по вопросам укрепления здоровья матери и ребёнка. Функции информирования с целью формирования навыков и мотивации по ведению здорового образа жизни и профилактики неинфекционных болезней закреплены нормативными правовыми актами за медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь согласно приказам Министерства здравоохранения[4,5,6]. Специалистами НИИ питания РАМН разработаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных и кормящих женщин [8] и начата реализация Основ законодательства РФ «Об охране здоровья граждан»[7], предусматривающих порядок обеспечения полноценным питанием беременных женщин и кормящих матерей[8]. Для женщин из малоимущих семей и женщин с нарушениями состояния здоровья (белково-калорийной недостаточностью и железодефицитной анемией предусмотрена адресная помощь [8]. В методических рекомендациях «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» предложены методы активной пропаганды, поощрения, поддержки ГВ на фоне сбалансированного здорового питания кормящей матери [7]. Однако следует признать, что популяризация ГВ по-прежнему весьма ограничена с точки зрения глубины и широты охвата, а также финансирования на фоне объ-

[1]ЮНИСЕФ. Улучшение положения дел в области питания детей: неотложная и достижимая цель в решении проблем глобального развития. URL: https://www.unicef.org/tajikistan/OpEd_in_support_of_UNICEF_global_nutrition_report_adopted_TJK_facts_RUS.pdf
[2]Приказ Министерства труда и социальной защиты Тульской области от 05.12.2019 № 4712-осн «Об утверждении административного регламента предоставления государственной услуги "Назначение и выплата ежемесячной денежной компенсации на питание детям, беременным женщинам и кормящим матерям"».
[3]Приказ правительства Московской области от 26.11.2019 № 868/41 «Об утверждении порядка предоставления ежемесячной денежной выплаты на обеспечение полноценным питанием беременных женщин, кормящих матерей, а также детей в возрасте до трех лет».
[4]Приказ Министерства здравоохранения РФ от 07.03.2018 № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям».
[5]Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 08.06.2010 № 430н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19 августа 2009 г.».
[6]Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19.08.2009 № 597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака».
[7]Федеральный закон от 22.08.2004 № 122-ФЗ «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов "О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон "Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации" и "Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации"».
[8]Письмо Минздрава России от 24.03.2017 № 28-1/10/2-1994 «Рекомендуемые нормы лечебного питания (среднесуточные наборы основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих женщин в родильных домах (отделениях) и детей различных возрастных групп в детских больницах (отделениях) Российской Федерации».

ёмов средств, которые компании, производящие детские смеси, тратят на маркетинг своей продукции [9].

Информированность медицинского персонала в отношении поддержки ГВ и питания кормящей матери определяется преимущественно интернетом — самым популярным источником информации, в том числе по вопросам правильного питания. При этом не менее важным источником информации для кормящих женщин являются медицинские работники [10]. Тем не менее знания медицинских работников зачастую бывают достаточно противоречивыми в отношении ГВ и неоднозначными в отношении сроков отлучения от груди. Недостаточная подготовленность будущих врачей в вопросах ГВ стала предметом недавнего анализа, который определял знания студентов медицинских вузов, врачей-интернов и ординаторов. Оказалось, что за последнее десятилетие на фоне снижения знаний сохраняется высокий уровень ошибочных позиций по этому вопросу [11]. Также надо учитывать, что существует недоверие к мнению медицинских работников со стороны женщин, которое связано с так называемым «тихим принуждением», оцениваемым женщинами как проявление доминирующего властного поведения со стороны медицинского персонала [12, 13].

Особенности вегетарианских рационов, всё более популярных в настоящее время, требуют дополнительных данных в отношении рекомендаций по питанию. Женщины-вегетарианки, как правило, не меняют тип питания, даже будучи беременными и кормящими. А поскольку нутритивный риск растительных диет достаточно высок, требуется особая осведомлённость самих женщин, педиатров и нутрициологов [14]. Недавно выявлен достаточно низкий уровень знаний медицинских работников по строгой растительной диете: не имеют объективных знаний 66,1% акушерок и 75,4% акушеров, и лишь 38,7% диетологов указали, что обладают адекватными знаниями для консультирования женщин-вегетарианок [15]. В 2017 г. Россия приняла участие в международном исследовании по оценке соответствия рекомендациям информационных баз данных регионального уровня. Установлено, что более высокие оценки по поддержке ГВ имели «неонатологические отделения в больницах, когда-либо аттестованных как «Больница, доброжелательная к ребенку», в сравнении с «больницами, которые никогда не проходили аттестации» [16]. На текущий момент в субъектах, внедряющих современные технологии охраны и поддержки ГВ, лежащие в основе информационных баз данных регионального уровня, отмечается положительная динамика: показатели ГВ в 1,5–2,0 раза превышают данные по России [7].

Определённую роль в поддержке ГВ играют консультанты по ГВ, которые проходят обучение и являются своеобразными посредниками между официальной медициной и пациентом. Работа консультантов позволяет женщинам чувствовать себя более уверенно в вопросах ухода за маленькими детьми, а также даёт положительные результаты по продолжительности ГВ. Показано, что женщины в группе консультативной поддержки с большей вероятностью будут кормить грудью 6 мес (75%) по сравнению с женщинами в группе, получающими обычный уход (69%) [17]. Однако нужно учитывать, что обучающие мероприятия по ГВ, проводимые медицинскими работниками и консультантами, приводят лишь к некоторому увеличению числа кормящих грудью матерей [18]. Для того, чтобы эта помощь была действенной, требуются определённая интенсивность и применение различных современных подходов, в том числе мобильных приложений [19, 20]. А для снижения рисков потери контроля требуется проведение обучения и подробный инструктаж консультантов. Также необходимо понимание всеми участниками, что оказание консультативной помощи кормящей женщине — это работа в команде [17].

Повышение информированности женщин в вопросах ГВ и организации питания в период лактации возможно с помощью мобильных телефонов, что определяет необходимость использования специальных приложений для смартфонов. Интерактивные программы помогают повысить уровень осведомлённости женщин по вопросам ГВ, обеспечивая круглосуточную консультативную поддержку [21]. Так, в Австралии проводится тестирование мобильной версии информационной программы «Млечный путь» [19]. В Великобритании существует практичный, эффективный и доступный помощник — мобильное приложение «Baby Buddy», которое значительно улучшает знания и повышает уверенность женщин [22]. Специалисты обратили внимание на необходимость задействования электронных ресурсов здравоохранения как полезных носителей информации [23]. За рубежом активно создаются и тестируются различные электронные ресурсы по вопросам ГВ, получившие положительные оценки со стороны родителей и профессионального сообщества [24, 25]. Доказано влияние социальных сетей на ГВ, их «интегрирование в культурный, географический и социальный контексты жизни матери» [26]. Также установлен факт положительного опыта рассылки SMS-сообщений по вопросам здоровья матери и ребёнка [27]. Повышению уверенности матерей в отношении ГВ могут способствовать ресурсы телефонных линий доверия и телемедицины. Однако действенность такой помощи зависит в первую очередь от стиля взаимодействия между участниками коммуникации и, безусловно, требует профессиональной подготовки специалиста линии [28]. Вместе с тем доказательства полезности телефонных звонков с целью установления коммуникаций между женщинами и медицинскими работниками пока отсутствуют [29].

Важное значение в мотивации кормящей женщины оказывает ее социокультурная позиция и отношение общества [30].

Отрицательными факторами в отношении ГВ являются:

1) дилемма «хороший работник или хорошая мать»;

2) продолжительный период усилий, к которым современная женщина не готова;

3) сложности, связанные с индивидуальностью донесения информации;

4) социокультурная практика раннего введения прикорма;

5) страх женщины в отношении того, что ГВ не удовлетворяет потребности новорождённого;

6) воспалительные заболевания молочных желёз, лактостаз, недостаточная продукция молока [31–33].

Кроме того, женщины, которые изначально склонны считать искусственное вскармливание более удобным,

чем ГВ, чаще остаются при своём мнении даже спустя 3 мес ГВ [34].

К положительным факторам ГВ относят:

- домашний патронаж;
- возраст матери старше 35 лет;
- большее число детей;
- высокий уровень образования;
- отказ от использования пустышки;
- мотивирующее отношение окружающих, членов семьи и медицинского персонала [35–37].

В 1930-х гг. психоаналитиками было введено понятие «образ тела» для обозначения фактора восприятия собственного тела человеком как сексуально привлекательного объекта. Беспокойство о соответствующем образе тела вызывает у современных женщин тревожность, которая усиливается в связи с беременностью, родами и ГВ [38, 39]. Подавляющее большинство женщин негативно воспринимают свой образ тела в послеродовом периоде, что может отразиться на продолжительности и качестве ГВ. Однако недавнее онлайн-исследование выявило более адекватное поведение в отношении контроля массы тела среди современных кормящих женщин, что говорит о формировании совокупности убеждений о положительном образе тела кормящей женщины [40]. Установлено, что на начало и продолжительность ГВ сильно влияют мнение и поведение отцов [41, 42], причём поддержка партнёра оценивается выше, чем поддержка со стороны медицинского сообщества [43]. Именно поэтому обучить основам ГВ важно обоих родителей [23].

Характеристика информационных источников по ГВ, популярных в женской среде. Самыми востребованными веб-страницами по поиску информации о беременности, родах и послеродовому периоду среди женщин (исключая сайты профессионального сообщества) являются интернет-страницы, посвящённые ГВ. Однако качество преподносимой на них информации достаточно низкое [44]. По достоверности информации источники (без учёта профессиональных) располагались в следующем порядке по убыванию полезности: веб-сайты предприятий и компаний, сайты общественных организаций, личные блоги [10]. Есть данные, что информация, изложенная на некоммерческих сайтах, является более точной, чем информация от коммерческих организаций [45]. Однако высококачественная информация, размещённая на интернет-ресурсе, как правило, изложена сложным языком, трудно воспринимаемым непрофессиональным читателем [46–48]. Тогда как полезной считается информация, основанная на фактических данных, с отказом от сложной терминологии и включением наглядных пособий. Тем не менее веб-сайты часто используются женщинами при возникновении вопросов по ГВ и оцениваются как полезные источники информации [23]. Поэтому ресурсы электронного здравоохранения — привлекательный формат по обучению принципам здорового ГВ [24].

Выявлены 4 актуальных аспекта современного информирования по вопросам ГВ:

1) необходимость надежного онлайн-информирования о кормлении младенцев;

2) разработка специальных приложений для смартфонов;

3) доступность информации через усиление связей среди кормящих матерей в социальных сетях;

4) полезность географически отдалённой поддержки кормления младенцев через видеокоммуникационные сервисы [26, 49].

Важность имплементации научных знаний. Накопленные знания о преимуществах ГВ бесспорны. Мероприятия по поощрению ГВ активно поддерживаются по всему миру. И тем не менее усилия научного сообщества могут быть эффективнее. По-прежнему достаточно большое число женщин используют искусственное питание как более лёгкий способ кормления младенца [50]. В настоящее время дефицит данных в условиях постоянного «информационного шума» подчёркивает важность имплементации научных знаний в источники, доступные для беременных и кормящих женщин. Показано, что российские женщины имеют «нейтральное отношение к ГВ», а длительное очное обучение приводит к позитивным результатам [34]. Интересен опыт донесения уникальной пользы ГВ. Две трети матерей, имеющих негативный опыт ГВ, готовы были пересмотреть свою позицию, узнав о содержании стволовых клеток в грудном молоке [51].

Таким образом, для целенаправленной политики здорового и продолжительного ГВ государственным институтам необходимо отстраивать маркетинговые методы продвижения ГВ. К ним относятся инвестиции, направленные в развитие политики, нормативной правовой базы и среды знаний, и активная имплементация с использованием современных средств коммуникации. Первые 1000 дней жизни — окно возможностей для реализации различных сценариев. И нутритивный компонент, посредством воздействия на эпигенетические механизмы роста и развития ребёнка, играет ведущую роль в реализации позитивного итога. В этой связи имплементация научных знаний в практику и повышение информированности как медицинских работников, так и населения может значительно изменить существующее положение.

Литература

(п.п. 1; 2; 4; 6; 9–11; 15–30; 34–36; 38–48; 50; 51 см. References)

3. Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 г. *Финансовая аналитика: проблемы и решения.* 2013; (16): 57–68. https://elibrary.ru/pyydvh
5. Нетребенко О.К., Грибакин С.Г. *Программирование питанием на ранних этапах развития.* Lambert Academic Publishing; 2019.
7. *Методические рекомендации «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации».* М.; 2019.
8. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Подзолкова Н.М., Коровина Н.А., Скворцова В.А., Скворцова М.Ю. и др. *Особенности питания беременных и кормящих женщин*. М.; 2015.
12. Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К., Фурцев В.И., Щербак В.А., Щербак Н.М., Лобанов Ю.Ф. и др. Знания будущих врачей (студентов старших курсов, интернов, ординаторов) по вопросам грудного вскармливания: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(4): 292–309. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2285 https://elibrary.ru/bbcicl
13. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Ладодо О.Б., Чумбадзе Т.Р. Первые тысяча дней и вегетарианство. *Медицинский алфавит*. 2021; (21): 33–7. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-33-37 https://elibrary.ru/pjijoi
14. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от грудного вскармливания. *Социальные аспекты*

здоровья населения. 2019; 65(2): 5. https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-2-5 https://elibrary.ru/bmubyz
31. Пастбина И.М., Игнатова О.А., Меньшикова Л.И. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорождённых. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; (4): 7. https://elibrary.ru/uwuiek
32. Киосов А.Ф. Поддержка лактации, профилактика и лечение гипогалактии. *Лечащий врач.* 2019; (6): 7. https://doi.org/10.26295/OS.2019.82.82.001 https://elibrary.ru/pswdnm
33. Зубков В.В. Профилактика и коррекция гипогалактии у кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2016; (12): 138–40. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-138-140 https://elibrary.ru/yfiizj
37. Басаргина М.А., Фисенко А.П., Бомбардирова Е.П., Смирнов И.Е., Харитонова Н.А., Илларионова М.С. Моделирование саногенетической развивающей среды и стартовая немедикаментозная абилитация недоношенных младенцев. *Российский педиатрический журнал.* 2019; 22(6): 380–7. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-380-387 https://elibrary.ru/cbrlkw

References

1. Forecast of long-term socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2030. *Finansovaya analitika: problemy i resheniya.* 2013; (16): 57–68. https://elibrary.ru/pyydvh
2. Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F., et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 2014; 6(4): 1711–24. https://doi.org/10.3390/nu6041711
3. UNICEF. Improving Child Nutrition: The achievable imperative for global progress; 2013. Available at: https://data.unicef.org/resources/improving-child-nutrition-the-achievable-imperative-for-global-progress/
4. Agosti M., Tandoi F., Morlacchi L., Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr. Med. Chir*. 2017; 39(2): 157. https://doi.org/10.4081/pmc.2017.157
5. Netrebenko O.K., Gribakin S.G. *Nutrition Programming at the Early Stages of Development [Programmirovanie pitaniem na rannikh etapakh razvitiya]*. Lambert Academic Publishing; 2019. (in Russian)
6. Schwarzenberg S.J., Georgieff M.K. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics.* 2018; 141(2): e20173716. https://doi.org/10.1542/peds.2017-3716
7. Methodological recommendations «The program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation». Moscow; 2019. (in Russian)
8. Zakharova I.N., Borovik T.E., Podzolkova N.M., Korovina N.A., Skvortsova V.A., Skvortsova M.Yu., et al. *Nutrition Features of Pregnant and Lactating Women [Osobennosti pitaniya beremennykh i kormyashchikh zhenshchin]*. Moscow; 2015. (in Russian)
9. Hernández-Cordero S., Pérez-Escamilla R., Zambrano P., Michaud-Létourneau I., Lara-Mejía V., Franco-Lares B. Countries' experiences scaling up national breastfeeding, protection, promotion and support programmes: Comparative case studies analysis. *Matern. Child Nutr.* 2022; 18(Suppl. 3): e13358. https://doi.org/10.1111/mcn.13358
10. Scott J.A. The first 1000 days: A critical period of nutritional opportunity and vulnerability. *Nutr. Diet*. 2020; 77(3): 295–7. https://doi.org/10.1111/1747-0080.12617
11. Duarte M.L., Dias K.R., Ferreira D.M.T.P., Fonseca-Gonçalves A. Knowledge of health professionals about breastfeeding and factors that lead the weaning: a scoping review. *Cien. Saude Colet.* 2022; 27(2): 441–57. https://doi.org/10.1590/1413-81232022272.35672020
12. Yakovlev Ya.Ya., Manerov F.K., Furtsev V.I., Shcherbak V.A., Shcherbak N.M., Lobanov Yu.F., et al. Knowledge of future doctors (senior students, interns, residents) on breastfeeding: cross-sectional study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2021; 20(4): 292–309. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2285 https://elibrary.ru/bbcicl (in Russian)
13. Alianmoghaddam N., Phibbs S., Benn C. Resistance to breastfeeding: A Foucauldian analysis of breastfeeding support from health professionals. *Women Birth*. 2017; 30(6): 281–91. https://doi.org/10.1016/j.wombi.2017.05.005
14. Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Ladodo O.B., Chumbadze T.R. First thousand days of life and vegetarian diets. *Meditsinskiy alfavit*. 2021; (21): 33–7. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-33-37 https://elibrary.ru/pjijoi (in Russian)
15. Meulenbroeks D., Versmissen I., Prins N., Jonkers D., Gubbels J., Scheepers H. Care by midwives, obstetricians, and dietitians for pregnant women following a strict plant-based diet: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2394. https://doi.org/10.3390/nu13072394
16. Abolyan L.V., Haiek L.N., Pastbina I.M., Maastrup R. Compliance with the «Baby-friendly hospital initiative for neonatal wards» in Russian hospitals. *J. Hum. Lact.* 2021; 37(3): 521–31. https://doi.org/10.1177/08903344211002754
17. Chang Y.S., Beake S., Kam J., Lok K.Y., Bick D. Views and experiences of women, peer supporters and healthcare professionals on breastfeeding peer support: A systematic review of qualitative studies. *Midwifery.* 2022; 108: 103299. https://doi.org/10.1016/j.midw.2022.103299
18. Balogun O.O., O'Sullivan E.J., McFadden A., Ota E., Gavine A., Garner C.D., et al. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 11(11): CD001688. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001688.pub3
19. Meedya S., Win K., Yeatman H., Fahy K., Walton K., Burgess L., et al. Developing and testing a mobile application for breastfeeding support: The Milky Way application. *Women Birth*. 2021; 34(2): e196–203. https://doi.org/10.1016/j.wombi.2020.02.006
20. Vural F., Vural B., Cakiroglu Y. The effect of combined antenatal and postnatal counselling on postpartum modern contraceptive use: prospective case-control study in Kocaeli, Turkey. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(4): QC04–7. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16931.7641
21. Litterbach E.K., Russell C.G., Taki S., Denney-Wilson E., Campbell K.J., Laws R.A. Engagement and behavioral determinants of infant feeding in an mHealth program: qualitative evaluation of the growing healthy program. *JMIR mHealth uHealth*. 2017; 5(12): e196. https://doi.org/10.2196/mhealth.8515
22. Musgrave L.M., Baum A., Perera N., Homer C.S., Gordon A. Baby buddy app for breastfeeding and behavior change: retrospective study of the app using the behavior change wheel. *JMIR mHealth uHealth*. 2021; 9(4): e25668. https://doi.org/10.2196/25668
23. Abbass-Dick J., Sun W., Newport A., Xie F., Godfrey D., Goodman W.M. The comparison of access to an eHealth resource to current practice on mother and co-parent teamwork and breastfeeding rates: A randomized controlled trial. *Midwifery*. 2020; 90: 102812. https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102812
24. Abbass-Dick J., Xie F., Koroluk J., Alcock Brillinger S., Huizinga J., Newport A., et al. The Development and piloting of an eHealth breastfeeding resource targeting fathers and partners as co-parents. *Midwifery.* 2017; 50: 139–47. https://doi.org/10.1016/j.midw.2017.04.004
25. Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2020 Dietary. Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services; 2020.
26. Alianmoghaddam N., Phibbs S., Benn C. "I did a lot of Googling": A qualitative study of exclusive breastfeeding support through social media. *Women Birth*. 2019; 32(2): 147–56. https://doi.org/10.1016/j.wombi.2018.05.008
27. Unger J.A., Ronen K., Perrier T., DeRenzi B., Slyker J., Drake A.L., et al. Short message service communication improves exclusive breastfeeding and early postpartum contraception in a low- to middle-income country setting: a randomised trial. *BJOG*. 2018; 125(12): 1620–9. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15337
28. Gallegos D., Cromack C., Thorpe K.J. Can a phone call make a difference? Breastfeeding self-efficacy and nurse responses to mother's calls for help. *J. Child Health Care.* 2018; 22(3): 433–46. https://doi.org/10.1177/1367493518757066
29. Palmer M.J., Henschke N., Bergman H., Villanueva G., Maayan N., Tamrat T., et al. Targeted client communication via mobile devices for improving maternal, neonatal, and child health. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020; 8(8): CD013679. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013679
30. Alianmoghaddam N., Phibbs S., Benn C. Reasons for stopping exclusive breastfeeding between three and six months: a qualitative study. *J. Pediatr. Nurs*. 2018; 39: 37–43. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.01.007
31. Yur'ev V.K., Moiseeva K.E., Alekseeva A.V. The main reasons for refusing breastfeeding. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2019; 65(2): 5. https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-2-5 https://elibrary.ru/bmubyz (in Russian)

32. Pastbina I.M., Ignatova O.A., Men'shikova L.I. Organizational context of exclusive breastfeeding of healthy newborns. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2018; (4): 7. https://elibrary.ru/uwuiek (in Russian)
33. Kiosov A.F. Lactation support, prevention and treatment of hypogalactia. *Lechashchiy vrach.* 2019; (6): 7. https://doi.org/10.26295/OS.2019.82.82.001 (in Russian)
34. Yu J., Wei Z., Lukoyanova O., Borovik T., Fewtrell M.S. Maternal infant-feeding attitudes, infant eating behaviors, and maternal feeding choice at 3 and 6 months postpartum: a comparative multicenter international study. *Breastfeed. Med*. 2020; 15(8): 528–34. https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0066
35. Santana G.S., Giugliani E.R.J., Vieira T.O., Vieira G.O. Factors associated with breastfeeding maintenance for 12 months or more: a systematic review. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2018; 94(2): 104–22. https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.013
36. Silva V.A.A.L., Caminha M.F.C., Silva S.L., Serva V.M.S.B.D., Azevedo P.T.A.C.C., Filho M.B. Maternal breastfeeding: indicators and factors associated with exclusive breastfeeding in a subnormal urban cluster assisted by the Family Health Strategy. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2019; 95(3): 298–305. https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.01.004
37. Zubkov V.V. Hypogalactia prevention and correction in lactating women. *Meditsinskiy sovet*. 2016; (12): 138–40. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-138-140 https://elibrary.ru/yfiizj (in Russian)
38. Dryer R., Chee P., Brunton R. The role of body dissatisfaction and self-compassion in pregnancy-related anxiety. *J. Affect. Disord*. 2022; 313: 84–91. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.068
39. Chan C.Y., Lee A.M., Koh Y.W., Lam S.K., Lee C.P., Leung K.Y., et al. Associations of body dissatisfaction with anxiety and depression in the pregnancy and postpartum periods: A longitudinal study. *J. Affect. Disord*. 2020; 263: 582–92. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.032
40. Gillen M.M., Markey C.H., Rosenbaum D.L., Dunaev J.L. Breastfeeding, body image, and weight control behavior among postpartum women. *Body Image*. 2021; 38: 201–9. https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2021.04.006
41. Crippa B.L., Consales A., Morniroli D., Lunetto F., Bettinelli M.E., Sannino P., et al. From dyad to triad: a survey on fathers' knowledge and attitudes toward breastfeeding. *Eur. J. Pediatr*. 2021; 180(9): 2861–9. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04034-x
42. de Jongh T.E., Gurol-Urganci I., Allen E., Zhu N.J., Atun R. Integration of antenatal care services with health programmes in low- and middle-income countries: systematic review. *J. Glob. Health*. 2016; 6(1): 010403. https://doi.org/10.7189/jogh.06.010403
43. Tadesse K., Zelenko O., Mulugeta A., Gallegos D. Effectiveness of breastfeeding interventions delivered to fathers in low- and middle-income countries: A systematic review. *Matern. Child. Nutr*. 2018; 14(4): e12612. https://doi.org/10.1111/mcn.12612
44. Artieta-Pinedo I., Paz-Pascual C., Grandes G., Villanueva G. An evaluation of Spanish and English on-line information sources regarding pregnancy, birth and the postnatal period. *Midwifery*. 2018; 58: 19–26. https://doi.org/10.1016/j.midw.2017.12.002
45. Sidnell A., Nestel P. UK Internet antenatal dietary advice: a content accuracy and readability analysis. *Br. J. Nutr*. 2020; 124(10): 1061–8. https://doi.org/10.1017/S0007114520002135
46. Hirsch M., Woytaszewska A., Saridogan E., Mavrelos D., Barker C., Duffy J.M.N. Googling fibroids: A critical appraisal of information available on the internet. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 250: 224–30. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.004
47. Hirsch M., Aggarwal S., Barker C., Davis C.J., Duffy J.M.N. Googling endometriosis: a systematic review of information available on the Internet. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017; 216(5): 451–8. e1. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1007
48. Storr T., Maher J., Swanepoel E. Online nutrition information for pregnant women: a content analysis. *Matern. Child. Nutr*. 2017; 13(2): e12315. https://doi.org/10.1111/mcn.12315
49. Basargina M.A., Fisenko A.P., Bombardirova E.P., Smirnov I.E., Kharitonova N.A., Illarionova M.S. Modeling of the sanogenetic developing environment and starting non-drug habilitation of premature infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2019; 22(6): 380–7. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-380-387 https://elibrary.ru/cbrlkw (in Russian)
50. Pérez-Escamilla R. Breastfeeding in the 21st century: How we can make it work. *Soc. Sci. Med.* 2020; 244: 112331. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.05.036
51. Witkowska–Zimny M., Majczyna D. How knowledge about stem cells influences attitudes towards breastfeeding: case study of Polish women. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(5): 2382. https://doi.org/10.3390/ijerph18052382

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.98:578.834.1-036.21]-06:616.12-009.7-053.3/.6

Кожевникова О.В., Блажеевская Т.О., Рахимова А.Н., Ахмедова Э.Э., Абашидзе Э.А.

Электрокардиограмма при COVID-19 у детей

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Описаны различные варианты клинических проявлений коронавирусной инфекции, отражающие тяжесть течения заболевания — от лёгких форм до тяжёлого острого респираторного синдрома, развития мультисистемного гипервоспалительного синдрома с высокой вероятностью летального исхода. Появилось понимание того, что, наряду с вирусной инфекцией, COVID-19 является кардиореспираторным заболеванием. При поражении дыхательной системы часто регистрируются нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы. Поражения сердца выявляются в 17–75% случаев и связаны с повреждением миокарда вирусом SARS-CoV-2. Информативным и доступным методом обследования при COVID-19 у детей является электрокардиография (ЭКГ), которая применялась в комплексе с телемедицинскими технологиями. Длительно сохраняющиеся изменения структуры и функции сердца в период реконвалесценции требуют индивидуального подхода к реабилитации. В обзоре представлены анализ и интерпретация данных об изменениях ЭКГ у детей, больных COVID-19, обсуждаются закономерности электрофизиологических нарушений при COVID-19 у детей и взрослых.
Заключение. Эффективные методы диагностики поражений сердца у детей не определены, а применяемые ЭКГ и эхокардиография не имеют специфических маркеров для диагностики патологии сердца при COVID-19. Поэтому необходимо использовать имеющиеся знания для оптимизации алгоритмов реабилитации детей в период реконвалесценции.

Ключевые слова: *дети; сердце; коронавирусная инфекция; электрокардиография; ранняя диагностика; нарушения ритма сердца*

Для цитирования: Кожевникова О.В., Блажеевская Т.О., Рахимова А.Н., Ахмедова Э.Э., Абашидзе Э.А. Электрокардиограмма при COVID-19 у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 290–295. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-290-295 https://elibrary.ru/msggtk

Для корреспонденции: ***Кожевникова Ольга Викторовна*****,** доктор мед. наук, зав. отд-нием инструментальной диагностики, гл. науч. сотр. лаб. лучевой и инструментальной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, fd@nczd.ru

Участие авторов: Кожевникова О.В. — концепция и дизайн исследования; Блажеевская Т.О., Рахимова А.Н., Ахмедова Э.Э., Абашидзе Э.А. — сбор и обработка материала; Кожевникова О.В., Блажеевская Т.О. — написание текста; Кожевникова О.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.06.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Olga V. Kozhevnikova, Tamara O. Blazheevskaya, Anna N. Rakhimova, Elina E. Akhmedova, Eka A. Abashidze

Electrocardiogram in COVID-19 children

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation

There are described various variants of the clinical manifestations of coronavirus infection, reflecting the severity of the course of the disease from mild forms to severe acute respiratory syndrome, the development of a multisystem hyperinflammatory syndrome with a high probability of death. There is an understanding that, along with a viral infection, COVID-19 is a cardiorespiratory disease. With the defeat of the respiratory system, violations of the functioning of the cardiovascular system are often recorded. Heart lesions detected in 17–75% of cases are associated with myocardial damage by the SARS-CoV-2 virus. An informative and accessible method of examination for COVID-19 in children is electrocardiography (ECG), used in combination with telemedicine technologies. Long-lasting changes in the structure and function of the heart during convalescence require an individual approach to rehabilitation. The review presents the analysis and interpretation of data on ECG changes in COVID-19 children, discusses the patterns of electrophysiological disorders in COVID-19 children and adults.
Conclusion. Effective methods for diagnosing heart lesions in children have not been defined, and the ECG and echocardiography used do not have specific markers for diagnosing cardiac pathology in COVID-19. Therefore, it is necessary to use the available knowledge to optimize the algorithms for the rehabilitation of children in the period of convalescence.

Keywords: *children; heart; coronavirus infection; electrocardiography; early diagnosis; cardiac arrhythmias*

For citation: Kozhevnikova O.V., Blazheevskaya T.O., Rakhimova A.N., Akhmedova E.E., Abashidze E.A. Electrocardiogram in COVID-19 children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2023; 26(4): 290-295. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-290-295 https://elibrary.ru/msggtk

For correspondence: ***Olga V. Kozhevnikova,*** MD, PhD, DSci, Head of the department of instrumental Diagnostics, chief researcher of the Laboratory of radiation and instrumental diagnostics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, fd@nczd.ru

Contribution: Kozhevnikova O.V. — concept and design of the study; Blazhievskaya T.O., Rakhimova A.N., Akhmedova E.E., Abashidze E.A. — collection and processing of the material; Kozhevnikova O.V., Blazhievskaya T.O. — writing the text; Kozhevnikova O.V. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Kozhevnikova O.V., https://orcid.org/0000-0001-8562-6851
Blazheevskaya T.O., https://orcid.org/0009-0000-7391-7598
Abashidse E.A., https://orcid.org/0000-0002-5366-894X
Akhmedova E.E., https://orcid.org/0000-0002-7529-2541

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 05, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Несмотря на объявление Всемирной организацией здравоохранения об окончании пандемии, вирус не ушёл из популяции и продолжает угрожать здоровью населения. В литературе описаны различные варианты клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которые меняются на фоне появления новых штаммов вируса и отражают тяжесть состояния — от лёгких форм острой респираторной инфекции до тяжёлого острого респираторного синдрома, развития мультисистемного гипервоспалительного синдрома (MIS-C) с высокой вероятностью летального исхода [1–3]. Последующие штаммы после варианта дельта SARS-CoV-2 вызывают более лёгкие формы заболевания [4]. С начала пандемии COVID-19 было принято считать, что COVID-19 у детей протекает преимущественно в лёгкой форме. Однако на фоне описанных ранее симптомов поражения дыхательной системы кардиальные поражения отмечали в 17–75% случаев, но эти данные недостаточно надёжны вследствие ограничения применения высокотехнологичной диагностики в «красной зоне» в группах больных высокого риска [5, 6]. Специалисты продолжают бороться за здоровье и жизнь пациентов разного возраста при заболеваниях, ассоциированных с SARS-CoV-2, а отсроченные последствия перенесённой инфекции, даже в лёгкой форме, и реинфекций разными штаммами вируса изучены недостаточно [7, 8].

COVID-19 — кардиореспираторное заболевание

Данные когортного европейского исследования в начале пандемии COVID-19 показали, что 80% пациентов с MIS-C нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [9, 10]. При этом выявлялись значительные сердечно-сосудистые поражения: шок, аритмии, перикардиальный выпот и аневризмы коронарных артерий [11, 12]. Так начал накапливаться опыт диагностики не только лёгочных, но и сердечно-сосудистых нарушений при COVID-19. У детей и взрослых клинические проявления при COVID-19 затрагивали в первую очередь верхние и/или нижние дыхательные пути, на фоне чего в начале пандемии считалось, что сердечно-сосудистая система поражается в меньшей степени. Однако затем было показано, что у взрослых при тяжёлых формах COVID-19 вследствие наличия изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) нередко требуется дифференциальная диагностика с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом. В 2019 г. появились данные о неспецифическом повышении уровня тропонина при COVID-19 [13].

Для уточнения диагноза и исключения острого коронарного синдрома указывается на необходимость проведения ЭКГ [14]. ЭКГ в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам с COVID-19. Это исследование не содержит специфической информации, однако вирусная инфекция и пневмония увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз [15, 16]. Кроме того, определённые изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала *QT*) требуют внимания при оценке кардиотоксичности некоторых антибактериальных препаратов (респираторные фторхинолоны, макролиды) [17]. При прямом повреждении миокарда вирусом и развивающейся затем системной воспалительной реакции, которые увеличивали риск нарушений ритма и острого коронарного синдрома, необходимо его своевременное выявление, что существенно изменяет прогноз болезни.

Патофизиология повреждений миокарда при прямом воздействии SARS-CoV-2 у детей недостаточно изучена, несмотря на возросшую частоту выявления вовлечённости сердца в патологический процесс. Возможные причины нарушений сердечной деятельности при COVID-19 описаны достаточно подробно: гипоксически-ишемические повреждения, поражение коронарных микрососудов, острый миокардит, синдром системной воспалительной реакции [18, 19]. При этом выявляются повышенный уровень провоспалительных цитокинов как проявление иммунного воспалительного ответа; инвазия вируса SARS-CoV-2 в кардиомиоциты (ангиотензинпревращающий фермент 2 является рецептором для вируса и выраженно экспрессируется в клетках миокарда) [20]. Немаловажное значение в патогенезе этих нарушений имеет лёгочная недостаточность, вызывающая тканевую гипоксию и окислительный стресс. Основные морфологические проявления повреждений миокарда у больных COVID-19: формирование эндотелита, дисплазия и активация эндотелиоцитов, тромбоз интрамуральных артерий, некроз стенки коронарных микрососудов и миокарда [21].

В последние годы сформулирована гипотеза, что SARS-CoV-2 может инициировать новый вид миокардита: с множественными сочетанными механизмами возникновения — прямым вирусным повреждением миокарда, системным воспалением, выраженной гипоксемией и побочными эффектами действия лекарственных средств, используемых против SARS-CoV-2 [22].

Электрокардиография взрослых пациентов в «красной зоне»

Анализ данных 150 ЭКГ 75 больных, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2, осложнённой внебольничной пневмонией, показал высокую частоту встречаемости у них различных паттернов ЭКГ [23,

24]. Осложнения течения инфекции приводили к доминированию признаков перегрузки правых отделов сердца. При этом к частым ЭКГ-признакам нарушений функционирования правых отделов сердца относятся выявление правопредсердной фазы зубца *P* (41,3%), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (42,6%), ЭКГ типа $S_{I}Q_{III}T_{III}$ (33,3%), характерного для тромбоэмболических осложнений, и признаков гипертрофии правого желудочка, в основном, в виде увеличения зубца $S_{V5–V6}$ (14,7%). Эти изменения сочетаются с признаками напряжения миокарда правого желудочка (16%) либо выявляются на фоне признаков диффузной гипоксии в виде высоких положительных остроконечных зубцов *T* в большинстве отведений (28%) [23, 25].

Вместе с тем при анализе данных 42 799 ЭКГ была выявлена высокая частота фибрилляции предсердий, наджелудочковой экстрасистолии, перегрузки правых отделов сердца. У 46 (0,11%) больных этой группы диагностированы явные жизнеугрожающие аритмии (фибрилляция желудочков, синдром Фредерика и др.). Остальные изменения ЭКГ характеризовались значительно меньшей распространённостью, что, однако, не снижает их клинического значения с учётом той опасности, которую они могут представлять для здоровья и качества жизни пациентов [26, 27].

ЭКГ остаётся достаточно удобным методом оценки патологии сердечно-сосудистой патологии у детей с COVID-19, что объясняется её технической и экономической доступностью, а также возможностью удалённого анализа получаемых данных [28, 29]. При этом любая информация об особенностях ЭКГ на фоне этого острого инфекционного заболевания представляется значимой [30]. Так, описан случай изменений ЭКГ в виде появления зубца Осборна (паттерн ранней реполяризации желудочков) на фоне острого течения COVID-19 [31]. Можно полагать, что изменения ЭКГ, сходные с зубцом Осборна, могут быть отражением дисфункции кальциевых каналов кардиомиоцитов на фоне оксидативного стресса. Появление у больной зубца Осборна высотой до 2 мм (на фоне повышения уровня тропонина), альтернация *QRS* и зубца Осборна в отведении aVF, элевация *ST* могут быть связаны с нарушением внутрижелудочковой проводимости (на фоне пневмонии и приёма гидроксихлорохина), что повышает риск внезапной сердечной смерти.

Электрокардиография при COVID-19 у детей

В 2020 г. было установлено, что у 16–20% предварительно практически здоровых детей на фоне COVID-19 (штамм дельта) выявлялась клинически значимая аритмия. Дети с тяжёлым течением COVID-19 имели такие нарушения ритма, как наджелудочковая тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада первой степени и неполная блокада правой ветви пучка Гиса [32]. При этом у детей с COVID-19 часто отмечались нарушения процесса реполяризации разной степени выраженности, а также удлинение интервала *QTc* [33]. Пневмония, осложнённая аритмией сердца, у ребёнка с COVID-19 (штамм омикрон) сопровождалась развитием атриовентрикулярной блокады 1–2 степени с проведением 2 : 1, 3 : 1 с последующим при выздоровлении купированием аритмии, но сохраняющимся эктопическим ритмом, брадикардией, признаками синдрома слабости синусового узла [34].

У 34% детей, госпитализированных в отделения интенсивной терапии с COVID-19, выявлены признаки сердечной недостаточности. Случаи подтверждённого повреждения миокарда были отмечены во всех возрастных группах, начиная с новорождённых, и, возникнув, часто приводили к внезапной сердечной смерти [35]. Среди 294 детей с клиникой острой инфекции (средний возраст 9,0 ± 5,9 года, 60% мальчиков) у 85 (28%) были выявлены различные паттерны сердечных нарушений, начиная от изолированных аномалий на ЭКГ и заканчивая поражением миокарда с выраженной систолической дисфункцией. У 76 (26%) детей зафиксированы отклонения на ЭКГ: у 83% пациентов — нарушения реполяризации желудочков с плоскими или отрицательными зубцами *T* в нижнелатеральных отведениях (нормальные для возраста изменения в V1–V3 не учитывались), у 17% — удлинение интервала *QTc* и брадикардия, у 3% из них развилась неустойчивая желудочковая тахикардия, у 7% — желудочковые экстрасистолы, у 1% — фибрилляция предсердий. По показаниям 98 (33%) больным была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ): у 55% из них были обнаружены нарушения, в том числе у 27 (50%) — систолическая дисфункция левого желудочка, у 42 (78%) — перикардиальный выпот, у 16 (30%) — гиперэхогенность или лёгкая дилатация коронарных артерий [36]. Изменения ЭКГ и/или ЭхоКГ отмечались у детей как с наличием, так и с отсутствием MIS-C. Нарушения ЭКГ и/или ЭхоКГ у больных с отсутствием MIS-C сопровождались повышением концентраций в крови мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина I (8% и 2% соответственно) [37]. Таким образом, в этой когорте больных была обнаружена высокая распространённость поражения сердца, при этом ранняя диагностика способствовала хорошему эффекту лечения.

По нашим данным, у 124 детей, госпитализированных в стационар с подтверждённой инфекцией COVID-19 (штамм дельта), при анализе категориальных (частота сердечных сокращений, нарушение внутрижелудочкового проведения, изменения уровня сегмента *ST*, формы зубца *T*, наличие признаков ранней реполяризации желудочков, волна Осборна [31], электрическая ось сердца; форма и амплитуда зубца *P* в отведении V1) и количественных (продолжительность и амплитуда *P*, *R*, *S*, *T*, *QRS*, *PQ*, индекс Макруза (*P*/сегмент *PQ*), QT_{max} (мс), QT_{min} (мс), QTc_{max} (мс), QTc_{min} (мс), Δ*QT*, Δ*QTc*, *TpTe*, $TpTe/QTc_{max}$, $TpTe/QT_{max}$) паттернов ЭКГ отмечались значимые различия показателей проводимости и возбудимости миокарда левых отделов сердца на фоне внебольничной пневмонии: при этом были значимо шире *P*, *QRS*, выше *R* в отведении aVL, глубже *S* в отведении III. При развитии дыхательной недостаточности отмечено присоединение изменений маркеров правых отделов сердца. Показатели ЭКГ, которые относят к проаритмогенным, были значимо изменены при внебольничной пневмонии (Δ*QTc*, QTc_{min}) и при дыхательной недостаточности ($TpTe/QT_{max}$). Поскольку эти изменения сопровождались значимой динамикой маркеров воспаления (повышение уровня С-реактивного белка в крови и снижение абсолютного числа лимфоцитов), ав-

торы указывают на вовлечение миокарда в инфекционный воспалительный процесс при среднетяжёлом течении заболевания [38].

Как было отмечено выше, признаками поражения миокарда при данной инфекции являются повышение в сыворотке крови уровня тропонина I и тропонина T, а также повышение уровня С-реактивного белка и NT-proBNP [37]. При этом было установлено, что миокардит, ассоциированный с SARS-CoV-2, имеет более высокие уровни С-реактивного белка и NT-proBNP по сравнению с миокардитами другой этиологии [39].

Для диагностики кардиальных проявлений COVID-19 эффективно используется ЭКГ, по показаниям — ЭхоКГ, магнитно-резонансная и компьютерная томография [40, 41]. Использование компьютерной томографии с ангиографией при MIS-C выявило более чем у 50% больных детей эктазии коронарных артерий [42]. Нужно отметить, что при ЭхоКГ более чем в 50% случаев аневризмы коронарных артерий у этих детей не выявляются. Чувствительность ЭКГ и ЭхоКГ при диагностике патологии миокарда значительно уступает по чувствительности магнитно-резонансной томографии (режимы T1, T2) [41]. Да и не всем пациентам технически возможно проведение ЭхоКГ в острый период. На ЭхоКГ часто определяют признаки дисфункции миокарда — 30–100%, поражения коронарных артерий при MIS-C — 9–75% [43, 44].

В то же время необходимо помнить об ограничениях диагностических возможностей этих методов. При трансторакальной ЭхоКГ установлено, что инфекция SARS-CoV-2 влияла на ремоделирование левого желудочка у 26% детей, несмотря на бессимптомное или лёгкое течение острого инфекционного заболевания [45]. Клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19 могут не подтверждаться методами ЭКГ и ЭхоКГ у 3,8–80,0% детей [46].

Самыми частыми находками на ЭКГ являются синусовая тахикардия (у подростков часто брадикардия), инверсия зубца *T*, аномалии сегмента *ST*, отклонение оси сердца вправо, удлинение корригированного *QT*, различные аритмии и нарушения проводимости, включая остановку синусового узла [38, 47]. Ретроспективный анализ ЭКГ у 82 не госпитализированных детей в возрасте 1–18 лет, перенёсших бессимптомный, лёгкий или среднетяжёлый COVID-19, показал, что у 21% детей были выявлены изменения на ЭКГ: у 12% — пограничные, у 9% — значимые. В большинстве случаев тяжесть заболевания не коррелировала с изменениями на ЭКГ. У всех больных, кроме 2 (2,4%) детей, изменения ЭКГ купировались при выздоровлении [29]. После выздоровления сохранение нарушений ритма и проводимости сердца отмечалось в 2–4% случаев.

При обследовании 46 детей после перенесённой COVID-19 с впервые возникшими кардиологическими жалобами было установлено, что тяжёлых нарушений ритма и проводимости, а также изменений структуры сердца (по данным ЭхоКГ), как правило, нет, но у 2 (4%) детей при холтеровском мониторировании ЭКГ были зарегистрированы значимые аритмии: у мальчика 14 лет — впервые возникшие короткие пароксизмы предсердной полиморфной тахикардии, трепетания-фибрилляции предсердий днём и ночью; у мальчика 16 лет (спортсмен, впервые отмечалась потеря сознания в бассейне) — резкая брадикардия с признаками синдрома слабости синусового узла (синдром тахи-бради). При этом рутинная ЭКГ и ЭхоКГ у этих детей были без значимых изменений [38].

При определении этапов медицинской реабилитации детей, перенёсших COVID-19, указывается на необходимость внимательного обследования пациентов для планирования индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) и оценки безопасности планируемых реабилитационных мероприятий. Рекомендуемые инструментальные и лабораторные исследования: ЭКГ, по показаниям — суточное мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ. При этом ИПМР детей школьного возраста по набору методик реабилитации существенно не отличается от соответствующих ИПМР для взрослых [48, 49].

Заключение

Обзор современных данных показывает, что сердечно-сосудистая система у детей, перенёсших COVID-19, может повреждаться как при лёгком течении заболевания, так и при MIS-C, когда наблюдаются тяжёлые повреждения миокарда и коронарных артерий [50]. Поражение структурных элементов коронарных сосудов отмечены при выраженных гипоксических изменениях: при дыхательной недостаточности с поражением лёгких, с развитием тяжёлого острого диффузного альвеолярного поражения, а также при клеточно-опосредованном иммунном ответе с поражением миокарда. Повреждения сердца часто сопутствуют поражению дыхательной системы и могут способствовать развитию тяжёлого состояния у пациентов, в связи с чем COVID-19 определяют как кардиореспираторное заболевание [38]. Выявляемые нарушения кровообращения не только в острый период заболевания, но и длительно в период восстановления требуют внимательного динамического контроля и индивидуального подхода к реабилитации. ЭКГ и ЭхоКГ не имеют специфических маркеров для диагностики сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. Двенадцатиканальная ЭКГ и холтеровское мониторирование ЭКГ в период реабилитации после COVID-19 могут помочь выявить значимые нарушения функции сердца.

Литература

(п.п. 1–22; 24–27; 29; 30; 32–37; 39–50 см. References)

23. Рябыкина Г.В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19. *Кардиология.* 2020; 60(8): 16–22. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1192 https://elibrary.ru/hcbqhh
28. Кожевникова О.В., Смирнов И.Е. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз. *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18(4): 36–42. https://elibrary.ru/umbikd
31. Мусин Т.И., Багманова З.А., Павлов В.Н., Гумеров Р.М., Тюрин А.В., Талипова Х.М. и др. Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(S1): 68–73. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4254 https://elibrary.ru/vjzzva
38. Кожевникова О.В., Абашидзе Э.А., Фисенко А.П., Ахмедова Э.Э., Логачева О.С., Балабанов А.С. и др. Особенности электрокардиограммы при COVID-19 у детей школьного возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2021; 24(6): 372–80. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-372-380 https://elibrary.ru/aedgmh

References

1. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(3): 211. https://doi.org/10.3390/vaccines9030211
2. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6): 1088–95. https://doi.org/10.1111/apa.15270
3. Vasichkina E., Alekseeva D., Karev V., Podyacheva E., Kudryavtsev I., Glushkova A., et al. Cardiac involvement in children affected by COVID-19: Clinical features and diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 13(1): 120. https://doi.org/10.3390/diagnostics13010120
4. Kurosaki S., Otani A., Senoo S., Hataya H., Horikoshi Yu. A child with the Omicron variant coronavirus disease 2019 pneumonia complicated with arrhythmia. *Pediatr. Int*. 2022; 64(1): e15299. https://doi.org/10.1111/ped.15299
5. Rav-Acha M., Orlev A., Itzhaki I., Zimmerman S.F., Fteiha B., Bohm D., et al. Cardiac arrhythmias amongst hospitalised Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: Prevalence, characterisation, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75(4): e13788. https://doi.org/10.1111/ijcp.13788
6. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2020; 31(5): 1003–8. https://doi.org/10.1111/jce.14479
7. Pellegrino R., Chiappini E., Licari A., Galli L., Marseglia G.L. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur. J. Pediatr*. 2022; 181(12): 3995–4009. https://doi.org/10.1007/s00431-022-04600-x
8. Pasternack D., Singh R.K., Minocha P.K., Farkas J.S., Ramaswamy P., Better D., et al. Characteristics of cardiac abnormalities in pediatric patients with acute COVID-19. *Cureus*. 2023; 15(3): e36093. https://doi.org/10.7759/cureus.36093
9. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F., et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383(4): 334–46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680
10. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J., Theocharis P., Chikermane A., Di Filippo S., et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021; 143(1): 21–32. https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050065
11. Shehab N., English R.F. Describing our experience with the effects of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 on the cardiovascular system. *Cardiol. Young*. 2023; 1–3. https://doi.org/10.1017/S1047951123000173
12. Kamel S., Raynor A., Zozor S., Lacape G., Brunel V., Nivet-Antoine V., et al. Myocardial injury in coronavirus disease 19 (Covid-19): main pathophysiological mechanisms and clinical utility of cardiac biomarkers. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2021; 79(3): 219–31. https://doi.org/10.1684/abc.2021.1642
13. Sandoval Y., Januzzi J.L. Jr., Jaffe A.S. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020; 76(10): 1244–58. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068
14. Gartenberg A.J., White T.J., Dang K., Shah M., Paridon S.M., Elias M.D. Assessing the utility of screening electrocardiograms in paediatric patients following COVID-19. *Cardiol. Young*. 2022; 32(5): 711–7. https://doi.org/10.1017/S1047951121003012
15. Long B., Brady W.J., Bridwell R.E., Ramzy M., Montrief T., Singh M., et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med*. 2021; 41: 96–103. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.060
16. Avcu G., Arslan A., Bal Z.S., Ay O., Levent E., Ozkinay F., et al. Electrocardiographic changes in hospitalised children with COVID-19. *Cardiol. Young*. 2023; 33(4): 525–31. https://doi.org/10.1017/S1047951123000100
17. Shmueli H., Shah M., Ebinger J.E., Nguyen L.C., Chernomordik F., Flint N., et al. Left ventricular global longitudinal strain in identifying subclinical myocardial dysfunction among patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2021; 32: 100719. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100719
18. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020; 324(8): 782–93. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839
19. Salabei J.K., Asnake Z.T., Ismail Z.H., Charles K., Stanger G.T., Abdullahi A.H., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: an update. *Am. J. Med. Sci*. 2022; 364(2): 139–47. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.01.022
20. Gordon J.S., Drazner M.H. Biomarkers of cardiac stress and cytokine release syndrome in COVID-19: A review. *Curr. Heart Fail Rep*. 2021; 18(3): 163–8. https://doi.org/10.1007/s11897-021-00505-2
21. Centurión O.A., Scavenius K.E., García L.B., Torales J.M., Miño L.M. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19. *Crit. Pathw. Cardiol*. 2021; 20(1): 44–52. https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000227
22. Patel T., Kelleman M., West Z., Peter A., Dove M., Butto A., et al. Comparison of multisystem inflammatory syndrome in children-related myocarditis, classic viral myocarditis, and COVID-19 vaccine-related myocarditis in children. *J. Am. Heart Assoc*. 2022; 11(9): e024393. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024393
23. Ryabykina G.V. ECG changes in COVID-19. *Kardiologiya*. 2020; 60(8): 16–22. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1192 https://elibrary.ru/hcbqhh (in Russian)
24. Thakkar S., Arora S., Kumar A., Jaswaney R., Faisaluddin M., Ammad Ud Din M., et al. A systematic review of the cardiovascular manifestations and outcomes in the setting of Coronavirus-19 disease. *Clin. Med. Insights Cardiology.* 2020; 14: 1179546820977196. https://doi.org/10.1177/1179546820977196
25. Minocha P.K., Phoon C.K.L., Verma S., Singh R.K. Cardiac findings in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2021; 60(2): 119–26. https://doi.org/10.1177/0009922820961771
26. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2020; 31(5): 1003–8. https://doi.org/10.1111/jce.14479
27. Rav-Acha M., Orlev A., Itzhaki I., Zimmerman S.F., Fteiha B., Bohm D., et al. Cardiac arrhythmias amongst hospitalised Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: Prevalence, characterisation, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75(4): e13788. https://doi.org/10.1111/ijcp.13788
28. Kozhevnikova O.V., Smirnov I.E. Risk factors for cardiovascular pathology in children: the properties of blood vessels and atherosclerosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(4): 36–42. https://elibrary.ru/umbikd (in Russian)
29. Heching H.J., Goya A., Harvey B., Malloy-Walton L., Follansbee C., Mcintosh A., et al. Electrocardiographic changes in non-hospitalised children with COVID-19. *Cardiol. Young*. 2022; 32(12): 1910–6. https://doi.org/10.1017/S1047951121005138
30. Gartenberg A.J., White T.J., Dang K., Shah M., Paridon S.M., Elias M.D. Assessing the utility of screening electrocardiograms in paediatric patients following COVID-19. *Cardiol. Young.* 2022; 32(5): 711–7. https://doi.org/10.1017/S1047951121003012
31. Musin T.I., Bagmanova Z.A., Pavlov V.N., Gumerov R.M., Tyurin A.V., Talipova Kh.M., et al. Osborn wave in a patient with COVID-19: a case report. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021; 26(S1): 68–73. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4254 https://elibrary.ru/vjzzva (in Russian)
32. Joshi K., Kaplan D., Bakar A., Jennings J.F., Hayes D.A., Mahajan S., et al. Cardiac dysfunction and shock in pediatric patients with COVID-19. *JACC Case Res.* 2020; 2(9): 1267–70. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.082
33. Sirico D., Di Chiara C., Costenaro P., Bonfante F., Cozzani S., Plebani M., et al. Left ventricular longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic paediatric patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2022; 23(8): 1083–9. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab127
34. Shrestha L.B., Foster C., Rawlinson W., Tedla N., Bull R.A. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev. Med. Virol*. 2022; 32(5): e2381. https://doi.org/10.1002/rmv.2381
35. Rodriguez-Gonzalez M., Castellano-Martinez A., Cascales-Poyatos H.M., Perez-Reviriego A.A. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J. Clin. Cases*. 2020; 8(21): 5250–83. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5250

36. Cantarutti N., Battista V., Adorisio R., Cicenia M., Campanello C., Listo E., et al. Cardiac manifestations in children with SARS-COV-2 infection: 1-year pediatric multicenter experience. *Children*. 2021; 8(8): 717. https://doi.org/10.3390/children8080717
37. Ozenen G., Kara A., Kiymet A., Boncuoglu E., Sahinkaya S., Cem E., et al. The evaluation of Troponin I levels and myocarditis in children with COVID-19: A pediatric single-center experience. *Pediatr. Cardiol*. 2023; 44(4): 873–81. https://doi.org/10.1007/s00246-022-03017-5
38. Kozhevnikova O.V., Abashidze E.A., Fisenko A.P., Akhmedova E.E., Logacheva O.S., Balabanov A.C., et al. Features of electrocardiogram in school-age children with COVID-19. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2021; 24(6): 372–80. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-372-380 https://elibrary.ru/aedgmh (in Russian)
39. Lara D., Young T., Del Toro K., Chan V., Ianiro C., Hunt K., et al. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 2020; 146(2): e20201509. https://doi.org/10.1542/peds.2020-1509
40. Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H., Sumitomo N., Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric. Pulmonol*. 2021; 56(5): 837–48. https://doi.org/10.1002/ppul.25245
41. Kelle S., Bucciarelli-Ducci C., Judd R.M., Kwong R.Y., Simonetti O., Plein S., et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2020; 22(1): 61. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00656-6
42. Petersen S.E., Friedrich M.G., Leiner T., Elias M.D., Ferreira V.M., Fenski M., et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022; 15(4): 685–99. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.021
43. Cau R., Bassareo P., Saba L. Cardiac involvement in COVID-19-assessment with echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *SN Compr. Clin. Med*. 2020; 2(7): 845–51. https://doi.org/10.1007/s42399-020-00344-7
44. Marrone A.C., Morrow G., Kelleman M.S., Lipinski J., Border W., Sachdeva R. Impact of the COVID pandemic on quality measures in a pediatric echocardiography lab. *Prog. Pediatr. Cardiol*. 2022; 67: 101549. https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2022.101549
45. Das B.B., Akam-Venkata J., Abdulkarim M., Hussain T. Parametric mapping cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of myocarditis in children in the era of COVID-19 and MIS-C. *Children (Basel)*. 2022; 9(7): 1061. https://doi.org/10.3390/children9071061
46. Peck D., Beaton A., Nunes M.C., Ollberding N., Hays A., Hiremath P., et al. Early triage echocardiography to predict outcomes in patients admitted with COVID-19: a multicenter study. *Echocardiography.* 2023; 40(5): 388–96. https://doi.org/10.1111/echo.15567
47. Hamedi K.R., Loftus G., Traylor L., Goodwin R., Arce S. Comparison of COVID-19 vaccine-associated myocarditis and viral myocarditis pathology. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11(2): 362. https://doi.org/10.3390/vaccines11020362
48. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G., Bensmaïl D., Bianchi F., Deltombe T., et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63(6): 554–6. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.001
49. Khan F., Amatya B. Medical rehabilitation in pandemics: towards a new perspective. *J. Rehabil. Med*. 2020; 52(4): jrm00043. https://doi.org/10.2340/16501977-2676
50. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7): 831–40. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286

Сведения об авторах:

Кожевникова Ольга Викторовна, доктор мед. наук, зав. отд-нием инструментальной диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Блажеевская Тамара Олеговна,*** врач-ординатор, отд-ние инструментальной диагностики по специальности функциональная диагностика, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Рахимова Анна Николаевна***, канд. мед. наук, врач-кардиолог, консультативно-диагностический центр, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Ахмедова Элина Эльдаровна,*** врач функциональной диагностики, отд-ние инструментальной диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ***Абашидзе Эка Амирановна,*** канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач функциональной диагностики, отд-ние инструментальной диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.72-002-053.6

Плахотникова С.В., Санталова Г.В., Порецкова Г.Ю.

Лейкоз у ребёнка под маской юношеского артрита

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Самара, Россия

Представлен клинический случай диагностики дебюта лейкоза у ребёнка 8 лет, который начался с костно-суставного синдрома и был единственным в начале болезни. Это существенно затруднило своевременную постановку диагноза. Кроме выраженности суставного синдрома в дебюте болезни, отмечался полиморфизм первичных клинических проявлений, что явилось причиной обследования ребёнка в детских отделениях разного профиля. Диагностический поиск занял 4 мес, т.к. лабораторные изменения у больного наблюдались позже клинических симптомов. Именно отсутствие эффекта от проводимой терапии суставного синдрома определило необходимость исключения острого лейкоза. Первым проявлением острого лейкоза у данного больного был костно-суставной синдром, обусловленный инфильтрацией костного мозга и надкостницы. Относительная редкость онкологических заболеваний у детей, около 95% которых представлены острым лейкозом, приводит к снижению настороженности врачей как первичного звена, так и узких специалистов к этим формам патологии и определяет необходимость дифференцированного подхода не только к имеющимся синдромам, но и их сочетаниям. Междисциплинарный подход к диагностике острого лейкоза с осуществлением комплексной оценки течения заболевания позволяет своевременно направить больного на консультацию к детскому гематологу-онкологу.

Ключевые слова: *острый лейкоз; ювенильный идиопатический артрит; дети; клиника; диагностика*

Для цитирования: Плахотникова С.В., Санталова Г.В., Порецкова Г.Ю. Лейкоз у ребёнка под маской юношеского артрита. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 296–299. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-296-299 https://elibrary.ru/nvkjiu

Для корреспонденции: ***Плахотникова Светлана Валентиновна***, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, s.v.plahotnikova@samsmu.ru

Участие авторов: Санталова Г.В. — концепция и дизайн клинического случая; Плахотникова С.В., Санталова Г.В. — сбор и обработка материала; Плахотникова С.В., Санталова Г.В. — написание текста; Плахотникова С.В., Порецкова Г.Ю. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Svetlana V. Plahotnikova, Galina V. Santalova, Galina Yu. Poretskova

Leukemia in a child under the guise of juvenile arthritis

Samara State Medical University, Samara, 443099, Russian Federation

A clinical case of diagnosis of the onset of leukemia in an 8-year-old child, began with a bone-joint syndrome and was the only one at the beginning of the disease, is presented. This made it much more difficult to make a timely diagnosis. In addition to the severity of the articular syndrome at the onset of the disease, polymorphism of primary clinical manifestations was the reason for the examination of the child in children's departments of various profiles. The diagnostic search took 4 months, since laboratory changes in the patient were observed later than clinical symptoms. It was the lack of effect from the ongoing therapy of the articular syndrome that made it necessary to exclude acute leukemia. The first manifestation of acute leukemia in this patient was osteoarticular syndrome caused by infiltration of the bone marrow and periosteum. The relative rarity of oncological diseases in children, about 95% of which are represented by acute leukemia, leads to a decrease in the alertness of doctors, both primary care and narrow specialists to these forms of pathology and determines the need for a differentiated approach not only to the existing syndromes, but also their combinations. A multidisciplinary approach to the diagnosis of acute leukemia with the implementation of a comprehensive assessment of the course of the disease allows the patient to be referred to a pediatric hematologist-oncologist in a timely manner.

Keywords: *acute leukemia; juvenile idiopathic arthritis; children; clinic; diagnosis*

For citation: Plahotnikova S.V., Santalova G.V., Poretskova G.Yu. Leukemia in a child under the guise of juvenile arthritis. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2023; 26(4): 296–299. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-296-299 https://elibrary.ru/nvkjiu

For correspondence: ***Svetlana V. Plakhotnikova,*** MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russian Federation, s.v.plahotnikova@samsmu.ru

Contribution: Santalova G.V. — concept and design of a clinical case; Plakhotnikova S.V., Santalova G.V. — collection and processing of material; Plakhotnikova S.V., Santalova G.V. — writing the text; Plakhotnikova S.V., Poretskova G.Yu. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Plahotnikova S.V., https://orcid.org/0000-0003-0693-7737
Santalova G.V., https://orcid.org/0000-0002-6078-2361
Poretskova G.Yu., https://orcid.org/0000-0002-3131-1368

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 29, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Актуальность ранней диагностики и дифференцированного подхода к онкогематологическим болезням у детей не вызывают сомнений. Полиморфизм и неспецифичность начальных симптомов острого лейкоза порой заставляют врачей «идти по ложному следу», что может приводить к неправильной тактике ведения пациента, потерям драгоценного времени для своевременной диагностики и раннего начала лечения. Во многом это связано со сложностью распознавания начальных симптомов, отличающихся полиморфизмом и, как известно, скрывающихся под «масками» других болезней [1, 2]. Настораживает распространённость новообразований в детском возрасте. Так, по данным Росстата, число впервые в жизни установленных новообразований у детей в возрасте от рождения до 14 лет составляет 87,2 на 100 тыс. детского населения, 42% из которых представлены гемобластозами (опухоли кроветворной системы); общая частота лейкозов — 3,2–4,4 на 100 тыс. детского населения, среди которых преобладает острый лимфоидный лейкоз (75–85%) [3, 4]. Среди начальных симптомов острого лейкоза, особенно лимфоидного, следует отметить костно-суставные, наличие которых описано в литературе уже достаточно давно [5–8]. Анализ течения острого лейкоза у детей позволил определить частоту поражения костей — у каждого третьего ребёнка [9, 10]. Особую трудность в диагностике представляют случаи, когда костные поражения проявляются в самом начале и являются единственным симптомом заболевания [11].

Учитывая возраст пациента, у его родителей было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

Описание клинического случая

Больной М., 8 лет, поступил в детское ревматологическое отделение с жалобами на боли в области поясничного отдела позвоночника, левого плечевого, правого локтевого суставов, во 2-м пальце левой стопы, повышение температуры тела до 38,7°С, снижение массы тела, боли в левой икроножной мышце. Из анамнеза стало известно, что суставной синдром появился 4 мес назад и проявлялся болями только в правом плечевом суставе. Для лечения родители использовали противовоспалительные мази, что приносило некоторое облегчение. Через 1 мес появились боли пульсирующего характера и отёк в правом локтевом суставе с ограничением объёма движений, симптомы интоксикации, повышение температуры тела до 38,4°С.

Мальчик был направлен в детское гнойное хирургическое отделение областной клинической больницы с диагнозом «Острый гнойный артрит правого локтевого сустава». Проведена артротомия с дренированием правого локтевого сустава (выделено 2 мл мутного отделяемого); получал антибактериальные препараты, иммуноглобулин человеческий, нестероидные противовоспалительные препараты. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, без жалоб. Через 2 нед стали отмечаться подъёмы температуры тела до 39°С, появились боли в пальцах правой стопы в области поясницы, чувство нехватки воздуха, боли в груди. Учитывая сохраняющийся суставной синдром, присоединение поражения новых суставов, ребёнок направлен на консультацию в областной клинический кардиологический диспансер, где было принято решение о госпитализации с предварительным диагнозом: ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), полиартикулярный вариант.

При поступлении было обращено внимание на плохое самочувствие; выраженность симптомов интоксикации; землистый оттенок кожных покровов; тахикардию; увеличение шейных, подмышечных лимфатических узлов, не спаянных с подкожной жировой клетчаткой, безболезненных; увеличение печени на 1,5 см. Со стороны костно-суставной системы отмечались отёк грудино-ключичного соединения справа, резкая болезненность в левом плечевом суставе при движении, боли с ограничением движений в правом локтевом суставе. Данные общего анализа крови: гемоглобин 83 г/л; эритроциты $3,2 \times 10^{12}$; СОЭ 68 мм/ч; лейкоциты $6,2 \times 10^{12}$; сегментоядерные гранулоциты 24%; лимфоциты 70%; эозинофилы 1%; палочкоядерные гранулоциты 4%; моноциты 1%; тромбоциты 203×10^{12}; Данные биохимического анализа крови: общий белок 72 г/л; билирубин общий 4,2 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза 14,5 МЕ/л; аспартатаминотрансфераза 29 МЕ/л; мочевина 2,6 ммоль/л; креатинин 79,9 мкмоль/л; глюкоза 5,01 ммоль/л; креатинфосфокиназа 116 МЕ/л; антистрептолизин-О 97 МЕ/мл; щелочная фосфатаза 192 МЕ/л; ревматоидный фактор 0,8 МЕ/л; С-реактивный белок 72 мг/л; фибриноген 10 г/л. LE-клетки не обнаружены. Прокальцитониновый тест: 0,5. При МРТ правого локтевого сустава выявлена МР-картина септического артрита правого локтевого сустава. При электрокардиограмме ритм синусовый; ЧСС 105 уд/мин; электрическая ось сердца не отклонена, вольтаж удовлетворительный. При эхокардиографии не выявлено нарушений внутрисердечной гемодинамики. Фракция выброса 67%. При УЗИ органов брюшной полости: дискинезия жёлчевыводящих путей. Рентгенограмма груд-

ной клетки без патологии. При рентгенографии тазобедренных и коленных суставов костно-деструктивных изменений не выявлено. Протромбин по Квику 84%.

Проведено лечение: внутрь: бифидумбактерин, нимесулид, хлоропирамин. Местно: аппликации с мазью диклофенак на болезненные суставы. Внутримышечно: диклофенак, цефтриаксон, амикацин, тавегил при болях. Внутривенно: преднизолон 90 мг N 3. После проведённой терапии суставной синдром несколько уменьшился, но оставались ночные боли.

При анализе течения заболевания были выделены симптомы, требующие дифференцированного подхода: выраженный болевой синдром в области поражённых суставов, особенно в ночное время, в сочетании с лихорадкой, наличием гнойного артрита. Болевой синдром требует, в частности, исключения рецидивирующего мультифокального остеомиелита [12, 13]. Нетипичными для ЮИА у данного больного являются наличие асимметричного олигоартрита в первые 2 мес заболевания, сопровождающегося лихорадкой, бледностью, ночными болями [14]; анемический синдром, который, возможно, обусловливал проявления плохого самочувствия, бледность, тахикардию, боль в груди; нейтропения в сочетании с лихорадкой, на фоне которой возможно развитие рецидивирующей инфекции [15]; интоксикационный синдром, сопровождающийся потерей массы тела; лимфопролиферативный синдром; отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию, которую проводили больному при диагностике септического артрита [16].

Комплексная оценка клинических и лабораторных данных позволила нам усомниться в диагнозе ЮИА. Мальчик был направлен на консультацию к гематологу-онкологу. После анализа костномозговой пункции был выставлен диагноз: «Острый лейкоз» и больной был переведён в гематологическое отделение. Подводя итоги, можно отметить, что первым проявлением острого лейкоза у данного ребёнка был костно-суставной синдром, обусловленный инфильтрацией костного мозга и надкостницы, высокая частота которого отмечается многими авторами [8, 9, 14]. Имеющееся увеличение печени, селезёнки, лимфатических узлов можно объяснить инфильтрацией этих органов лейкозными клетками [8, 10].

Следует отметить, что, как и во многих случаях острого лейкоза, лабораторные изменения у пациента наблюдались позже клинических симптомов, в связи с чем он не сразу был госпитализирован в специализированный гематологический стационар [17]. Кроме выраженности суставного синдрома в дебюте заболевания, отмечался полиморфизм первичных клинических проявлений, что и явилось причиной обследования ребёнка в детских отделениях разного профиля. Именно отсутствие эффекта от проводимой терапии суставного синдрома обусловило необходимость исключения острого лейкоза.

Заключение

На современном этапе дифференциальный диагноз острого лейкоза с поражением костно-суставной системы по-прежнему вызывает значительные трудности. Приведённый случай показывает, что при некупируемой клинике суставного синдрома, характерного для ЮИА, нужно проводить дифференциальную диагностику с острым лейкозом [18, 19]. Необходим междисциплинарный подход к диагностике острого лейкоза с осуществлением комплексной оценки течения заболевания, что позволит своевременно направить больного на консультацию к детскому гематологу-онкологу.

Литература

(п.п. 1; 5–9; 11; 12; 14–16; 18; 19 см. References)

2. Одинец Ю.В., Панфилова Е.А., Панфилов К.В. Дебютные «маски» острых лейкозов у детей. *Здоровье ребёнка*. 2008; (3): 37–41. https://elibrary.ru/philrb
3. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. *Онкопедиатрия.* 2017; 4(3): 159–76. https://doi.org/10.15690/onco.v4i3.1747 https://elibrary.ru/zeorhh
4. Рыков М.Ю. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2011–2016 гг. *Российский онкологический журнал.* 2017; 22(6): 322–8. https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-322-328 https://elibrary.ru/ynjnpm
10. Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5): 87–92. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92 https://elibrary.ru/uitjrw
13. Жолобова Е.С., Попова Е.Ю. Современный взгляд на хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98(3): 234–41. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-234-241 https://elibrary.ru/smfkrs
17. Юдицкий А.Д., Ожегов А.М. Полиморфизм клинико-гематологических проявлений острого лимфобластного лейкоза у детей. *Практическая медицина*. 2015; (7): 22–5. https://elibrary.ru/vcjiut

References

1. Abla O., Stimec J., Abdelhaleem M., Howard A. Paediatric acute lymphoblastic leukaemia mimicking Langerhans cell histiocytosis of bone. *Br. J. Haematol*. 2015; 168(6): 770. https://doi.org/10.1111/bjh.13263
2. Odinets Yu.V., Panfilova E.A., Panfilov K.V. “Masks” of the initial stage of acute leukemia in children. *Zdorov’e rebenka*. 2008; (3): 37–41. https://elibrary.ru/philrb (in Russian)
3. Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Ancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. *Onkopediatriya*. 2017; 4(3): 159–76. https://doi.org/10.15690/onco.v4i3.1747 https://elibrary.ru/zeorhh (in Russian)
4. Rykov M.Yu. Morbidity and mortality rate from malignant tumors in children in the Russian Federation over 2011–2016. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2017; 22(6): 322–8. https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-322-328 https://elibrary.ru/ynjnpm (in Russian)
5. Pear B.L. Skeletal manifestations of the lymphomas and leukemias. *Semin. Roentgenol*. 1974; 9(3): 229–40. https://doi.org/10.1016/0037-198x(74)90020-0
6. Gallagher D., Heinrich S.D., Craver R., Ward K., Warrier R. Skeletal manifestations of acute leukemia in childhood. *Orthopedics.* 1991; 14(4): 485–92. https://doi.org/10.3928/0147-7447-19910401-14
7. Jung A., Nielsen S.M. Arthritis as first symptom of leukemia in children. *Ugeskr. Laeger.* 1998; 160(19): 2889–90. (in Danish)
8. Müller H.L., Horwitz A.E., Kühl J. Acute lymphoblastic leukemia with severe skeletal involvement: a subset of childhood leukemia with a good prognosis. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; 15(2): 121–33. https://doi.org/10.3109/08880019809167227
9. Jones O.Y., Spencer C.H., Bowyer S.L., Dent P.B., Gottlieb B.S., Rabinovich C.E. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117(5): e840–4. https://doi.org/10.1542/peds.2005-1515

10. Ulanova A.S., Grigor'eva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(5): 87–92. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92 https://elibrary.ru/uitjrw (in Russian)
11. Goto A., Iwata T., Nozawa S., Akiyama H. Humeral diaphyseal osteolytic lesion as the initial presentation of acute myeloid leukemia in a child: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2022; 14(3): e22791. https://doi.org/10.7759/cureus.22791
12. Chen Z., Cheng L., Feng G. Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22(5): 1380–6. https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14482
13. Zholobova E.S., Popova E.Yu. Modern view on chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(3): 234–41. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-234-241 https://elibrary.ru/smfkrs (in Russian)
14. Koolman A.H., Kamphuis S.S., Weggelaar N.M., van den Bos C., Wulffraat N.M., Révész T. Children with fever peaks and bone and joint pain: systemic juvenile idiopathic arthritis or acute lymphoblastic leukemia after all? *Ned. Tijdschr. Geneeskd*. 2002; 146(35): 1613–6. (in Dutch)
15. Husain E.H., Mullah-Ali A., Al-Sharidah S., Azab A.F., Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31(6): 575–7. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318250084a
16. Marwaha R.K., Kulkarni K.P., Bansal D., Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann. Hematol.* 2010; 89(3): 249–54. https://doi.org/10.1007/s00277-009-0826-3
17. Yuditskiy A.D., Ozhegov A.M. Polymorphism of clinical and hematological manifestations of acute lymphoblastic leukemia in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2015; (7): 22–5. https://elibrary.ru/vcjiut (in Russian)
18. Fujita Y., Kuwashima S., Kato T., Sato M., Ishikawa M., Sato Y., et al. Magnetic resonance imaging of a pediatric case of arthritis associated with acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Exp. Ther. Med.* 2022; 24(4): 624. https://doi.org/10.3892/etm.2022.11561
19. Torres Jimenez A.R., Solis Vallejo E., Cespedes Cruz A.I., Ramirez Miramontes J.V., Cortina Olvera G.D.C., Velazquez Cruz A., et al. Differences between leukemic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2023; 21(1): 50. https://doi.org/10.1186/s12969-023-00836-5

Сведения об авторах:
Санталова Галина Владимировна, доктор мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; ***Порецкова Галина Юрьевна,*** доктор мед. наук, доцент зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616-053.2

Сибирская Е.В.[1,2], Мовсесян Э.Х.[3], Шарков С.М.[4,5], Кириллова Ю.А.[2]

Синдром Аблефарона-макростомии

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия;
[2]ОСП «Российская летская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119571, Москва, Россия;
[3]ООО «Поликлиника.ру», 127051, Москва, Россия;
[4]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;
[5]ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 119049, Москва, Россия

Введение. Синдром Аблефарона-макростомии (AMS) — редкое эктодермальное диспластическое врождённое заболевание. AMS вызывает эктодермальные дисплазии — генетические нарушения, которые включают дефекты кожи, волос, ногтей, потовых желез и зубов. Типичные для AMS аномалии развиваются преимущественно в лицевой части черепа и редко в висцеральных органах. Характерными являются отсутствие или гипоплазия век, дефект рта (макростомия), аномалии ушей, сухая и грубая кожа или избыточные складки кожи, отсутствие или редкие тонкие волосы, задержка интеллектуального и моторного развития, вариабельные аномалии сосков, гениталий, синдактилия пальцев рук и ног, низкий рост.
Цель: рассмотреть на основании клинического случая AMS влияние мутаций на формирование наружных половых органов.
Материалы и методы. Представлено описание клинического случая AMS у больной 10 лет, поступившей в гинекологическое отделение. Диагноз AMS ребёнку поставлен с рождения. Пациентка наблюдается у невропатолога, офтальмолога, отоларинголога, челюстно-лицевого хирурга.
Результаты. Несмотря на характерную клиническую картину при внешнем осмотре, могут возникать сложности в дифференциальной диагностике пола в связи с возможным влиянием мутаций на строение наружных половых органов.
Заключение. Диагностировать AMS достаточно сложно. Клиническая картина может быть различной, поэтому так важно в сомнительных случаях проводить генетическое тестирование. Данный метод позволяет выявить точечные мутации.

Ключевые слова: *Аблефарона макростомия; дети; кариотип; блефаропластика; формирование пола; хромосомы; гинекология*

Для цитирования: Сибирская Е.В., Мовсесян Э.Х., Шарков С.М., Кириллова Ю.А. Синдром Аблефарона-макростомии. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 300–302. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-300-302 https://elibrary.ru/orfqyd

Для корреспонденции: ***Сибирская Елена Викторовна,*** доктор мед. наук, проф., каф. репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, гл. внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Московской области, зав. гинекологическим отд-нием ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, elsibirskaya@yandex.ru

Участие авторов: Сибирская Е.В., Шарков С.М. — концепция и дизайн исследования; Мовсесян Э.Х., Кириллова Ю.А. — сбор и обработка материала; Мовсесян Э.Х. — написание текста; Сибирская Е.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Elena V. Sibirskaya[1,2], Ella Kh. Movsesyan[3], Sergey M. Sharkov[4,5], Yuliya A. Kirillova[2]

Ablepharon-macrostomia syndrome

[1]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation;
[2]Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119571, Russian Federation;
[3]OOO «Polyclinica.ru», Moscow, 127051, Russian Federation;
[4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation;
[5]Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, 119049, Moscow, Russian Federation

Introduction. Ablepharon-macrostomia syndrome (AMS) — rare ectodermal dysplastic congenital disease. This syndrome ectodermal dysplasia due to genetic disorders includes malformations of skin, hair, nails, sweat glands, and teeth. AMS typical anomalies are mostly developed in the facial part of the skull and rarely in the internal organs. Characteristic lacks are or eyelid hypoplasia, oral defect (macrostomia), ear abnormalities, dry and rough skin, or excessive folds of skin, absence or sparse pieces of hair, delay intellectual and motor development, variable anomalies of mamillaae, genitalia, dactylion of the fingers and toes, short stature.
Aim: to consider, based on a clinical case, the effect of mutations in AMS on the formation of external genitalia.
Materials and methods. A description of a clinical case of AMS in a 10-year-old patient admitted to the gynecological department is presented. Since birth, the child has been diagnosed with AMS at the place of residence. The patient is observed by a neurologist, ophthalmologist, otolaryngologist, maxillofacial surgeon.
Results. Despite the characteristic clinical picture during external examination, difficulties may arise in the differential diagnosis for the gender due to the possible influence of mutations on the structure of the external genitalia.
Conclusion. It is quite difficult to diagnose this pathology. The clinical picture may be different, which is why it is so important to conduct genetic testing in doubtful cases. This method allows identifying point mutations.

Keywords: *Ablefaron-macrostomy; children; karyotype; blepharoplasty; sex formation; chromosomes; gynecology*

For citation: Sibirskaya E.V., Movsesyan E.Kh., Sharkov S.M., Kirillova Yu.A. Ablepharon-Macrostomia syndrome. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2023; 26(4): 300–302. (in Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-300-302 https://elibrary.ru/orfqyd

For correspondence: ***Elena V. Sibirskaya***, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of reproductive medicine and surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); chief freelance specialist gynecologist of children and youth of the Moscow region; Head of the gynecological department of the Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, elsibirskaya@yandex.ru

Contributions: Sibirskaya E.V., Sharkov S.M. — concept and design of the study; Movsesian E.Kh., Kirillova Yu.A. — collection and processing of the material; Movsesian E.Kh. — writing the text; Sibirskaya E.V. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Sibirskaya E.V., https://orcid.org/0000-0002-4540-6341
Sharkov S.M., https://orcid.org/0000-0002-9563-6815
Kirillova Yu.A., https://orcid.org/0000-0001-9057-2827
Movsesyan E.Kh., https://orcid.org/0000-0001-8937-7960

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 30, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Синдром макростомии Аблефарона (AMS) — достаточно редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, впервые описан G.T. McCarthy и C.M. West в 1977 г. [1]. В литературе нами найдены указания на менее чем 20 случаев AMS. Установлено, что AMS вызывается мутациями в гене *TWIST2*. Он тесно связан с синдромом Барбера–Сэя по фенотипическим аномалиям [2].

AMS характеризуется аномальными фенотипическими проявлениями, которые в первую очередь поражают голову и лицо, череп, кожу, пальцы и гениталии. При AMS аномальные структуры обычно происходят из эктодермы [1]. Самой заметной аномалией является недоразвитие (микроблефарон) или отсутствие век и широкий, рыбоподобный рот (макростомия). У младенцев с AMS также могут наблюдаться пороки развития брюшной стенки и сосков. У детей с AMS возникают проблемы с развитием речи и обучением, интеллектуальные нарушения [3, 4], сухость кожи (в том числе наружных половых органов), потеря слуха, синдактилия и др. [4, 5]. Основой лечения является пластическая и реконструктивная хирургия век. Хирургическую коррекцию необходимо проводить поэтапно, учитывая рост лицевого скелета. Веки следует по возможности формировать в короткие сроки после рождения для предотвращения помутнения роговицы и устранения косметического дефекта [6, 7]. В некоторых случаях хирургическое вмешательство может быть выполнено для коррекции не только глазных аномалий, но и пороков развития пальцев, некоторых кожных аномалий, пороков развития наружных половых органов и вентральных грыж [7].

Описание клинического случая

Пациентка Т., 10 лет, с AMS, дважды находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении РДКБ. Ребёнок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, носительства хронических инфекций (цитомегаловируса и краснухи), от 2-х срочных оперативных родов (по показаниям со стороны матери) в сроке 38 нед. Масса тела при рождении 3450 г, длина тела 54 см. Состояние с рождения тяжёлое. Ребёнку по месту жительства поставлен диагноз AMS. У девочки наблюдаются множественные стигмы дизэмбриогенеза и аномалии развития: гидроцефальная форма черепа, отсутствие надбровных дуг, бровей, хрящей и кожи верхних и нижних век обоих глаз, уплощённый нос, широкая переносица, макростомия, недоразвитие наружных и средних ушей, аплазия сосков, отсутствие лануго, сухая, складчатая кожа, амниотический пупок, пупочная грыжа, укороченные пальцы кистей и стоп, поперечная борозда ладоней. Определяется умственная отсталость недифференцированного сложного генеза. Выявлены несформированность всех отделов языка, гипердинамический синдром, вторичная кардиопатия. В 2013 г. больной была произведена реконструктивная пластика орбиты свободным кожным лоскутом с формированием глазной щели. Пациентка наблюдается у невролога, офтальмолога, отоларинголога, челюстно-лицевого хирурга.

Первичное обращение пациентки Т. в гинекологическое отделения РДКБ было связано с проведением цитогенетического исследования (кариотипирования) по месту жительства (при рождении), при котором был выявлен 46XY кариотип и выставлен диагноз: нарушение формирования пола. При поступлении в РДКБ осмотрена гинекологом: наружные половые органы сформированы правильно (выявлен вход во влагалище), по женскому типу. Отмечается выраженное истощение слизистой с множественными сосудистыми звездочками. По данным УЗИ органов малого таза патологии не выявлено: матка 32 × 14 × 16 мм, структура миометрия однородная, маточный угол не выражен. М-ЭХО 3 мм, шейка матки размером 22 × 15 мм, однородной структуры, цервикальный канал закрыт, левый яичник размером 31 × 13 × 14 мм, фолликулярной структуры, правый яичник размером 23 × 14 × 15 мм со скудным фолликулярным аппаратом. Исследование женского гормонального профиля по уровням фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, эстрадиола, тестостерона — в пределах референсных значений.

Учитывая собственные данные осмотра, нормальный женский гормональный профиль и результаты ультразвукового обследования больной, было решено считать сомнительным ранее проведённый кариотипи-

ческий анализ по месту жительства с результатом кариотипа 46XY. В связи с этим было проведено повторное исследование кариотипа (15 метафаз). Установлен 46XX (нормальный женский кариотип), нарушений формирования пола не выявлено. На основании клинико-лабораторных данных, повторного кариотипического анализа был установлен женский пол, развитие ребёнка согласно возрасту. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Вопросы определения нарушений полового развития достаточно актуальны при AMS. Определённые трудности в ведении пациентов данной нозологической группы представляет выбор алгоритма обследования, т.к. единого лечебно-диагностического протокола нет. Диагностическая лапароскопия и генетическое тестирование, включающее хромосомный анализ, сравнительную геномную гибридизацию, флуоресцентную гибридизацию *in situ* для определения гена *SRY* (Sex-determining Region Y), являются достаточно информативными методами диагностики, позволяющими верифицировать патологию [8]. Необходимо также помнить, что пациенты с нарушением формирования пола имеют высокий риск малигнизации гонад, что особенно значимо в связи с возросшей за последнее время частотой заболеваемости онкологическими болезнями, в том числе среди детского населения. Описано несколько пациентов AMS с нарушениями формирования пола, при этом предполагают аутосомно-доминантное сцепление признаков [9, 10]. Обнаружена доминантная мутация TWIST2, которая регулирует развитие мезенхимальных тканей и вызывает нарушение эктодермально-мезенхимальной индукции, а также дефекты в развитии проэнцефалического нервного гребня [11]. Представлены случаи аутосомно-доминантного наследования AMS от отца к дочери, у которой в 9 мес был диагностирован AMS с нормальным мужским кариотипом, с аномалиями в виде двусторонней гипоплазии век, неоднозначными гениталиями (птоз яичек), избыточной складчатостью кожи и омфалоцеле [9, 11]. Описанные случаи AMS со схожими аномалиями (отсутствие век, бровей, ресниц, алопеция, дефекты сращения рта, рудиментарные уши, нечёткие гениталии, рудиментарные соски, грубая сухая кожа с избыточными кожными складками и задержка развития речи) характеризуются частым выявлением нарушений полового развития, гермофродитизма и различных вариантов формирования кариотипа [11, 12]. AMS изучен недостаточно и редко встречается в клинической практике. Несмотря на характерную клиническую картину при внешнем осмотре, могут возникать сложности в дифференциальной диагностике пола в связи с возможным влиянием мутаций на формирование наружных половых органов.

Заключение

Диагностировать AMS достаточно сложно ввиду затруднительной дифференциальной диагностики. Клиническая картина может быть различной, как в описанном клиническом случае, поэтому так важно в сомнительных случаях проводить генетическое тестирование, которое в данном случае является самым информативным диагностическим методом. Комплексное лечение AMS должно быть направлено на постепенное устранение выраженных дефектов, в частности, пластическое хирургическое лечение [13, 14]. При клиническом наблюдении за больными с AMS необходима коллегиальная работа специалистов разных профилей, в том числе гинекологов.

Литература

(п.п. 1–5; 7; 9–14 см. References)

6. Кульбаев Н.Д., Соловьева Е.П. Формирование век при синдроме аблефарона-макростомия. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021; 16(4): 46–9. https://elibrary.ru/wnltbv
8. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М., Файзулин А.К., Медведев А.О., Минакова А.Д. Трудности диагностики нарушений формирования пола. *Детская хирургия*. 2019; 23(1): 44–7. https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-1-44-47 https://elibrary.ru/yzrxxv

References

1. Hornblass A., Reifler D.M. Ablepharon macrostomia syndrome. *Am. J. Ophthal*. 1985; 99(1): 552–6. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)77956-5
2. De Maria D.B., de Jager T., Sarubbi C., Bartsch O., Bianchi A., Brancati F., et al. Barber-say syndrome and ablepharon-macrostomia syndrome: a patient's view. *Mol. Syndromol*. 2017; 8(4): 172–8. https://doi.org/10.1159/000472408
3. Jackson I.T., Shaw K.E., del Pinal Matorras F. A new feature of the ablepharon macrostomia syndrome: zygomatic arch absence. *Br. J. Plast Surg*. 1988; 41(4): 410–6. https://doi.org/10.1016/0007-1226(88)90084-7
4. Price N.J., Pugh R.E., Farndon P.A., Willshaw H.E. Ablepharon macrostomia syndrome. *Br. J. Ophthalmol*. 1991; 75(5): 317–9. https://doi.org/10.1136/bjo.75.5.317
5. Cruz A.A., Souza C.A., Ferraz V.E., Monteiro C.A., Martins F.A. Familial occurrence of ablepharon macrostomia syndrome: eyelid structure and surgical considerations. *Arch. Ophthalmol*. 2000; 118(3): 428–30.
6. Kul'baev N.D., Solov'eva E.P. The eyelid formation in case of the ablepharon-macrostomia syndrome. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2021; 16(4): 46–9. https://elibrary.ru/wnltbv (in Russian)
7. Hollanders K., Casteels I., Vandelanotte S., Reyniers R., Segers K., Nevens T., et al. Use of the masquerade flap in ablepharon-macrostomia syndrome: a case report. *Cornea*. 2018; 37(7): 929–32. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001563
8. Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Sharkov S.M., Fayzulin A.K., Medvedev A.O., Minakova A.D. Difficulties in diagnosing disorders of sexual development. *Detskaya khirurgiya*. 2019; 23(1): 44–7. https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-1-44-47 https://elibrary.ru/yzrxxv (in Russian)
9. Rohena L., Kuehn D., Marchegiani S., Higginson J.D. Evidence for autosomal dominant inheritance of ablepharon-macrostomia syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 2011; 155A(4): 850–4. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33900
10. Kallish S., McDonald-McGinn D.M., van Haelst M.M., Bartlett S.P., Katowitz J.A., Zackai E.H. Ablepharon-macrostomia syndrome-extension of the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A*. 2011; 155A(12): 3060–2. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34287
11. Stevens C.A., Sargent L.A. Ablepharon-macrostomia syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 2012; 107(1): 30–7. https://doi.org/10.1002/ajmg.10123
12. Nwaneli E.I., Chukwuka J.O., Uju C.M., Epundu C.O. Ablepharon macrostomia syndrome: Absent prepuce in the first case report in West Africa. *Niger Postgrad. Med. J*. 2021; 28(4): 298–302. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_318_20
13. Cruz A.A.V., Quiroz D., Boza T., Wambier S.P.F., Akaishi P.S. Long-term results of the surgical management of the upper eyelids in ablepharon-macrostomia syndrome. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg*. 2020; 36(1): 21–5. https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001442
14. Kurnik N.M., Leach G.A., Singh D.J., Mansueto L.A. Ablepharon macrostomia syndrome: rib cartilage and fat grafting for lower lid reconstruction. *J. Craniofac. Surg*. 2021; 32(3): e285–6. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000007187

Сведения об авторах:

Мовсесян Элла Хажаковна, врач акушер-гинеколог ООО «Поликлиника.ру», ella_movsesyan@mail.ru; ***Шарков Сергей Михайлович,*** доктор мед. наук, проф., каф. детской хирургии и урологии-андрологии им. проф. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), руководитель Московского городского Центра репродуктивного здоровья детей и подростков, sharkdoc@mail.ru; ***Кириллова Юлия Александровна,*** врач акушер-гинеколог ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», kafa_33@inbox.ru