



# Pediatrician (St. Petersburg)

Том (Volume) 13  
Выпуск (Issue) 4  
2022

ISSN 2079-7850 (Print)  
ISSN 2587-6252 (Online)

# Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

<https://journals.eco-vector.com/pediatr>



Редакционная коллегия

**Дмитрий Олегович Иванов** (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Р.А. Насыров** (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Ю.С. Александрович** (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.Г. Васильев** (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**М.А. Пахомова** (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**В.А. Аверин** — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**В.Г. Арсентьев** — доктор медицинских наук, доцент. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

**В.Г. Баиров** — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

**А.А. Баранов** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

**Д. Венто** — доцент (Италия).

**А.В. Губин** — доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ (Москва).

**В.А. Илюхина** — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

**Е.Н. Имянитов** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Е.А. Корниенко** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Е.И. Краснощекова** — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

**Л.С. Намазова-Баранова** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

**В.И. Орел** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**И.Б. Осипов** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**В.Н. Панферов** — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

**С.Т. Посохова** — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

**Н.В. Скрипченко** — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

**Dmitry O. Ivanov** (Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**R.A. Nasyrov** (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**Yu.S. Alexandrovich** (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.G. Vasilev** (Leading Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**M.A. Pakhomova** — Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.A. Averin** — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.G. Arsentiev** — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

**V.G. Bairov** — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

**A.A. Baranov** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

**G. Vento** — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

**A.V. Gubin** — Prof., MD, PhD (medicine), Director. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

**V.A. Ilukhina** — Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

**E.N. Imyanitov** — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.A. Kornienko** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.I. Krasnoshekova** — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

**L.S. Namazova-Baranova** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

**V.I. Oryol** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**I.B. Osipov** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.N. Panferov** — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

**S.T. Posokhova** — Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

**N.V. Skripchenko** — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал

**ПЕДИАТР**

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Выходит 6 раз в год

Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» <https://www.pressa-rf.ru>  
подписной индекс  
70479 — на полугодие  
81557 — на год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI\*.

**Издатель, учредитель:**

ООО «Эко-Вектор»

**Шепин Е.В.** (генеральный директор)

**Репьева Н.Н.** (выпускающий редактор)

**Смирнова И.В.** (корректор)

**Еленин В.А.** (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел: (812) 784-97-51, e-mail: nl@eco-vector.com

**Address for correspondence:**

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,

Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

**Проект реализован при финансовой под-**

**держке Комитета по науке и высшей школе**

**Правительства Санкт-Петербурга**

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,75.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-8193-IV.

Подписано в печать 30.09.2022

Выход в свет 25.11.2022

**Полное или частичное воспроизведение**

**материалов, содержащихся в настоящем**

**издании, допускается только с письменно-**

**го разрешения редакции.**

**Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.**

\* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертаций, в рецензируемых изданиях привираются публикации... в научных изданиях, индексируемых в научометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

**В.Н. Тимченко** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.Д. Харазова** — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

**В.Г. Часник** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

### Редакционный совет

**Г. Алиев** — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли». Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

**Ф. Бистони** — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

**В.В. Бржеский** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Е.М. Булатова** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**И.А. Горьковая** — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А. Гром** — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

**В.И. Гузева** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**М.Д. Дидур** — доктор медицинских наук, проф., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бектеревой РАН (Санкт-Петербург).

**П.Дж.Дж. Зауэр** — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

**З.В. Земцовский** — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Н.Р. Карелина** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Д.С. Коростовцев** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Ю.В. Лобзин** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

**С.А. Лытава** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Г.Л. Микиртичан** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.В. Микляева** — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

**Ю.В. Наточин** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

**С. Нехай** — проф., Университет Говарда (США).

**Г.А. Новик** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.Б. Пальчик** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Ф.П. Романюк** — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Н.Д. Савенкова** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.С. Симаходский** — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

**И.Г. Солдатова** — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

**С.Л. Соловьев** — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**М.В. Столярова** — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Г.А. Суслова** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Н. Татевиан** — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

**Н.П. Шабалов** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

**В.К. Юрьев** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**V.N. Timchenko** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.D. Harazova** — Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

**V.G. Chasnyk** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

### Editorial Council

**G. Aliev** — Prof., PhD (biology), President and CEO “GALLY” International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

**F. Bistoni** — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

**V.V. Brzhesky** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.M. Bulatova** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**I.A. Gorkovaya** — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A. Grom** — Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children’s Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

**V.I. Guzeva** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**M.D. Didur** — Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

**P.J.J. Sauer** — Prof., MD, PhD. Beatrix Children’s Hospital, University Medical Center (Netherlands).

**E.V. Zemtsovsky** — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

**N.R. Karelina** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**D.S. Korostovtsev** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**Yu.V. Lobzin** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children’s Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

**S.A. Lytaev** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**G.L. Mikirtichan** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.V. Mikliaeva** — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

**Yu.V. Natochin** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

**S. Nekhai** — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

**G.A. Novik** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.B. Pal’chik** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**F.P. Romanuik** — Prof., PhD (medicine). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

**N.D. Savenkova** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.S. Simakhodskiy** — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**I.G. Soldatova** — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

**S.L. Solovieva** — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

**M.V. Stolyarova** — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**G.A. Suslova** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**N. Tatevian** — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

**N.P. Shabalov** — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

**V.K. Yuryev** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

## ◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская*

- Лизосомные болезни накопления.  
Сфинголипидозы — сфингомиелиновый липидоз,  
или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана ..... 5

## ◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Е.А. Шеварева, А.М. Савичева, Л.А. Федорова,  
К.В. Шалепо, Г.В. Гриненко, О.В. Невмержицкая*

- Риски микробной колонизации новорожденных, родившихся  
у матерей с хориоамнионитом ..... 29

*Е.С. Яковлева, А.В. Диордиеv, Е.А. Адкина,  
Р.В. Шагурин, С.В. Яковлев, Ю.М. Кулагина,  
Н.А. Головинская*

- Сравнительное исследование микробной колонизации  
катетеров для продленной регионарной анестезии при  
разных способах их фиксации ..... 41

*И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль*

- Клиническо-функциональные особенности хронического  
пиелонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани ..... 53

*Т.Л. Настаушева, А.В. Хан, Е.Н. Кулакова,  
Г.Г. Волосовец, Е.М. Чичуга, Т.В. Чубаров,  
О.В. Гурович, И.В. Гребенникова*

- Мочевые биомаркеры у детей с заболеваниями почек  
с учетом ожирения ..... 65

## ◆ ОБЗОРЫ

*В.Д. Куликов, О.А. Суховская, М.А. Смирнова,  
Н.А. Кузубова, О.Н. Титова*

- Хронические обструктивные заболевания легких как  
фактор риска тяжелого течения COVID-19 (обзор) ..... 75

## ◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.Р. Зарипова, Е.А. Мусс, В.Г. Арсентьев*

- Клинический случай выявления плевропульмональной  
blastomы у ребенка 8 лет ..... 83

*В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова,  
Т.В. Мелашенко, Л.В. Курдынко, М.А. Выгогов*

- Эфферентная терапия у беременных с угрозой очень ранних  
преждевременных родов при излитии околоплодных вод.  
Два клинических наблюдения ..... 93

*В.В. Базылев, М.П. Чупров, К.Т. Щеглова,  
Д.А. Бофанов, С.Е. Щеглов*

- Клинический случай успешной коррекции коарктации аорты  
с гипоплазией дистальной дуги аорты у недоношенного ребенка  
с очень низкой массой тела при рождении ..... 101

## ◆ EDITORIAL

*V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia*

- Lysosomal storage diseases.  
Sphingolipidoses — sphingomyelin lipidoses,  
or Niemann–Pick disease, Wolman disease ..... 5

## ◆ ORIGINAL STUDIES

*E.A. Shevareva, A.M. Savicheva, L.A. Fedorova,  
K.V. Shalepo, G.V. Grinenko, O.V. Nevmerzhitskaya*

- Risks of microbial colonization in newborn born to mothers  
with chorioamnionitis ..... 29

*E.S. Yakovleva, A.V. Diordiev, E.A. Adkina,  
R.V. Shagurin, S.V. Yakovlev, Yu.M. Kulagina,  
N.A. Golovinskaya*

- Comparative study of microbial colonization of catheters  
for prolonged regional anesthesia when using different fixation  
methods ..... 41

*I.I. Ivanova, N.Yu. Koval*

- Clinical and functional features of chronic pyelonephritis  
in children with connective tissue dysplasia ..... 53

*T.L. Nastausheva, A.V. Khan, E.N. Kulakova,  
G.G. Volosovets, E.M. Chichuga, T.V. Chubarov,  
O.V. Gurovich, I.V. Grebennikova*

- Urinary biomarkers in children with kidney diseases taking  
into account obesity ..... 65

## ◆ REVIEWS

*V.D. Kulikov, O.A. Sukhovskaya, M.A. Smirnova,  
N.A. Kuzubova, O.N. Titova*

- Chronic obstructive lung diseases as a risk factor for severe  
COVID-19 (Review) ..... 75

## ◆ CLINICAL OBSERVATION

*Yu.R. Zaripova, E.A. Muss, V.G. Arsentyev*

- Pleuropulmonary blastoma:  
case report in a child 8 years old ..... 83

*V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova,  
T.V. Melashenko, L.V. Kurdynko, M.A. Vyugov*

- Efferent therapy in pregnant women with the threat  
of very early premature birth with premature effusion  
of amniotic fluid. Two clinical observations ..... 93

*V.V. Bazylev, M.P. Chuprov, K.T. Shcheglova,  
D.A. Bofanov, S.E. Shcheglov*

- Clinical case of successful correction of aortic coarctation  
with hypoplasia of the distal aortic arch in a premature infant  
with very low birth weight ..... 101

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>A.H. Колесников, Ю.Н. Поляхова</i><br/>Клинический случай микст-инфекции центральной нервной системы стафилококковой и туберкулезной этиологии у двухлетнего ребенка ..... 107</p> <p><b>◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ</b></p> <p><i>A.M. Шишкива, В.В. Бочаров,<br/>А.М. Твердохлебова, Ю.С. Черная,<br/>А.Я. Вукс, В.А. Михайлов, Н.А. Сивакова</i><br/>Взаимосвязь психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией ..... 115</p> <p><b>◆ ИНФОРМАЦИЯ</b></p> <p>Правила для авторов ..... 129</p> | <p><i>A.N. Kolesnikov, Yu.N. Polyakhova</i><br/>A clinical case of the central nervous system mixed infection (staphylococcal and tuberculosis) in a two-year-old boy..... 107</p> <p><b>◆ CLINICAL PSYCHOLOGY</b></p> <p><i>A.M. Shishkova, V.V. Bocharov,<br/>A.M. Tverdokhlebova, Ju.S. Chernaya,<br/>A.Ja. Vuks, V.A. Mikhailov, N.A. Sivakova</i><br/>Interrelationship of psychological distress, basic beliefs and perceptions of family relationships in informal caregivers of children and adults with epilepsy ..... 115</p> <p><b>◆ INFORMATION</b></p> <p>Rules for authors ..... 129</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



# ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1345-27>

Научная статья

## ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. СФИНГОЛИПИДОЗЫ – СФИНГОМИЕЛИНОВЫЙ ЛИПИДОЗ, ИЛИ БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА, БОЛЕЗНЬ ВОЛЬМАНА

© В.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Н.В. Бучинская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 5–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1345-27>

Представлены эпидемиология, клиническая биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика гликосфинголипидозов, сопровождающихся нарушением метаболизма и избыточным накоплением в различных паренхиматозных органах, костном и головном мозге не только сфинголипидов, но и свободного холестерина. Прежде всего, это сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, – клинически полиморфная и генетически гетерогенная группа редких моногенных заболеваний. Различающиеся по дебюту и тяжести течения типы А и В являются аллельными заболеваниями и обусловлены присутствием рецессивных мутаций в гене лизосомной кислой сфингомиелиназы (*SMPD1*). Тип А – это классическая острая нейронопатия, при которой в 85 % случаев болезнь дебютирует до 6 мес., смерть наступает в возрасте до 3 лет. Причиной заболевания становятся мутации с преждевременной терминацией трансляции или тяжелыми нарушениями каталитической активности фермента. При типе В чаще обнаруживаются миссенс-мутации. Это хроническая висцеральная форма, при которой неврологическая симптоматика, как правило, отсутствует, и больные доживают до подросткового возраста. Юношеские и взрослые формы хронической нейронопатии типа С генетически гетерогенны. В 95 % случаев они обусловлены мутациями в гене *NPC1* (тип С1) и в 5 % – в гене *NPC2* (тип С2). Продукты этих генов – трансмембранные белки, отвечающие за транспорт холестерина и других липидов. Болезнь накопления эфирам холестерина, или болезнь Вольмана, обусловлена наследственной недостаточностью лизосомной кислой липазы А. Обсуждается возможность ранней диагностики этих заболеваний на базе неонatalного скрининга с целью повышения эффективности их профилактики и лечения. Подчеркнуто значение экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработка различных терапевтических подходов, таких как трансплантация костного мозга, ферментная заместительная терапия и субстратредуцирующая терапия. Представлен клинический пример болезни Ниманна – Пика типа С.

**Ключевые слова:** лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; болезнь Ниманна – Пика; болезнь Вольмана.

Поступила: 15.06.2022

Одобрена: 19.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1345-27>

Research Article

## LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. SPHINGOLIPIDOSES – SPHINGOMYELIN LIPIDOSIS, OR NIEMANN–PICK DISEASE, WOLMAN DISEASE

© Victoria N. Gorbunova<sup>1</sup>, Natalia V. Buchinskaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — sphingomyelin lipidosis, or Niemann–Pick disease, Wolman disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):5-27. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1345-27>

The epidemiology, clinical biochemical and molecular genetic characteristics of glycosphingolipidoses with impaired metabolism and excessive accumulation in parenchymal organs, bone and brain not only of sphingolipids, but also free cholesterol are presented. First of all, it is sphingomyelin lipidosis, or Niemann–Pick disease, a clinically polymorphic and genetically heterogeneous group of rare monogenic diseases. Types A and B, which differ in onset and severity, are allelic diseases and are caused by the presence of recessive mutations in the lysosomal acid sphingomyelinase (*SMPD1*) gene. Type A is a classic acute neuronopathy, which starts in 85% of cases before 6 months, death occurs before the age of 3 years. The cause of the disease is mutations with premature termination of translation or severe impairment of the catalytic activity of the enzyme. In type B, missense mutations are more common. This is a chronic visceral form, in which neurological symptoms are usually absent, and patients survive into adolescence. Juvenile and adult forms of chronic neuronopathy type C are genetically heterogeneous. In 95% of cases they are caused by mutations in the *NPC1* gene (type C1) and in 5% – in the *NPC2* gene (type C2). The products of these genes are transmembrane proteins responsible for the transport of cholesterol and other lipids. Cholesterol ester storage disease, or Wolman disease, is caused by hereditary deficiency of lysosomal acid lipase A. The possibility of early diagnosis of these diseases based on neonatal screening is discussed in order to increase the effectiveness of their prevention and treatment. The importance of experimental models for studying the molecular basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and developing various therapeutic approaches, such as bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and substrate-reducing therapy, is emphasized. A clinical example of Niemann–Pick disease type C is presented.

**Keywords:** lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; Niemann–Pick disease; Wolman disease.

---

Received: 15.06.2022

Revised: 19.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих номерах журнала представлена общая характеристика лизосомных болезней накопления [2], дано подробное описание мукополисахаридозов [4–6] и цереброзидозов, к числу которых относятся болезни Фабри, Гоше и Фарбера [7]. Данный обзор посвящен описанию гликосфинголипидозов, сопровождающихся нарушением метаболизма и избыточным накоплением в ретикулоэндотелиальных клетках не только сфинголипидов, но и свободного холестерина. Прежде всего, это сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, — клинически полиморфная и генетически гетерогенная группа редких моногенных заболеваний. К детской форме I относятся классический острый тип А (нейронопатия) и хронический висцеральный тип В. Оба типа являются аллельными заболеваниями и обусловлены присутствием различных рецессивных мутаций в гене *SMPD1* лизосомной кислой сфингомиелиназы (ASM) [43–45]. Юношеская и взрослая форма II, или хроническая нейронопатия тип C, — генетически гетерогенная группа заболеваний. В 95 % случаев у больных обнаруживаются мутации в гене *NPC1* (тип C1) и в 5 % — в гене *NPC2* (тип C2) [21, 30, 31]. Продуктами этих генов становятся трансмембранные белки, отвечающие за транспорт холестерина и других липидов. Болезнь накопления эфирами холестерина, или болезнь Вольмана, обусловлена наследственной недостаточностью лизосомной кислой липазы A [12, 37, 53]. Повышенный интерес к этим болезням связан с появлением и практической доступностью методов индивидуальной молекулярной диагностики, принципиальной возможностью проведения неонатального скрининга и разработкой безопасных и эффективных методов не только симптоматического, но и патогенетического лечения некоторых из этих тяжелых наследственных заболеваний.

## БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА, СФИНГОМИЕЛИНОВЫЙ ЛИПИДОЗ

### Клиника и эпидемиология

Болезнь Ниманна – Пика, или сфингомиелиновый липидоз, — это генетически гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью ферментов, участвующих в деградации сфингомиелина, а также в транспорте и метаболизме холестерина [8–10]. В основе патогенеза заболевания лежит накопление липидов, главным образом, сфингомиелина и свободного холестерина в ретикулоэндотелиальных и других типах клеток, что ведет к их избирательной гибели. Особенно чув-

ствительны к этому дефекту клетки центральной нервной системы (ЦНС).

Характерные симптомы болезни Ниманна – Пика, как группы заболеваний, — гепатосplenомегалия, задержка физического и умственного развития. Серьезные неврологические расстройства включают прогрессирующую деменцию, спастические парезы и параличи с угнетением сухожильных рефлексов и судорожным синдромом на более поздних стадиях болезни. У больных могут нарушаться зрение и слух. При исследовании глазного дна нередко отмечается вишнево-красное пятно — симптом «вишневой косточки». В пунктах костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов обнаруживаются крупные вакуолизированные клетки Пика, так называемые «пенистые» клетки.

В зависимости от времени дебюта выделяют детские, юношеские и взрослые формы. К детским формам (I) относятся классическая острая нейронопатия — тип А, и хроническая висцеральная форма — тип В. К юношеским и взрослым формам (II) относятся хроническая нейронопатия тип С и новошотландский вариант — тип D. Все формы отличаются высоким клиническим полиморфизмом.

У 85 % больных сфингомиелиновым липидозом типа А симптомы развиваются к 4–6 мес., смерть наступает в возрасте до 3 лет. Характерными симптомами болезни Ниманна – Пика типа А считаются задержка роста, дефицит веса, частые респираторные инфекции, затяжная неонатальная гипербилирубинемия. Родители могут предъявлять жалобы на рвоту, трудности при кормлении, склонность к запорам, беспричинные подъемы температуры, потерю приобретенных ранее навыков. При осмотре ребенка можно отметить выступающий живот за счет гепатосplenомегалии и слабость мышц передней брюшной стенки, диффузную мышечную гипотонию, ксантомы на коже, увеличение лимфатических узлов. Для детей характерна задержка психомоторного развития с переходом в интеллектуальный дефицит в более старшем возрасте, быстрое прогрессирование неврологической симптоматики от мышечной гипотонии и гипорефлексии к спастичности, мышечной ригидности и атетоидных движений, развитию судорожного синдрома [8]. При обследовании отмечают развитие анемии и тромбоцитопении, повышение трансаминаз, гиперлипидемию. Рентгенологически выявляют диффузные гранулярные или ретикулярные инфильтраты в легких [11].

При форме В первые симптомы заболевания отмечаются в возрасте 2–6 лет, а неврологическая симптоматика не характерна. Возможна

низкорослость. Характерны выступающий живот и гепатосplenомегалия, лимфаденопатия, частые респираторные инфекции. Для поражения легких характерно постепенное прогрессирование с развитием инфильтрации альвеол, интерстициальными и нодулярными изменениями и исходом в дыхательную недостаточность к 20–25 годам. Клиническая диагностика этой формы заболевания часто бывает затруднена. Пациенты с болезнью Ниманна – Пика типа В доживают до подросткового или взрослого возраста. Причинами летального исхода могут быть дыхательная недостаточность, цирроз печени и геморрагические симптомы как результат печеночной недостаточности и дефицита факторов свертывания крови [51].

Группы риска для выявления сфингомиелинового липидоза типа В: (1) кардиологические больные с низкими уровнями липопротеиной высокой плотности и (2) эндокринными нарушениями, сочетающимися с задержкой роста [76].

Болезнь Ниманна – Пика тип С характеризуется более поздним началом, преобладанием неврологической симптоматики в клинической картине. При юношеских формах дебют и скорость течения болезни могут значительно варьировать. При ретроспективном обследовании 70 пациентов из разных стран с типом С болезни Ниманна – Пика возраст начала клинических проявлений варьировал от неонатального периода до 55 лет. Смерть наступала в возрасте от 5 до 15 лет [87]. В зависимости от возраста манифестации выделяют следующие формы болезни типа С [9]:

- перинатальная (дебют до 3 мес.);
- ранняя младенческая (дебют в 3–24 мес.);
- поздняя младенческая (2–6 лет);
- ювенильная (6–15 лет);
- подростковая или взрослая форма (>15 лет).

Для всех форм характерны гепатосplenомегалия, задержка психомоторного развития и мышечная гипотония. Холестаз и спленомегалия без признаков портальной гипертензии являются ранним и патогномоничным симптомокомплексом болезни Ниманна – Пика типа С. Тем не менее опираться на эти симптомы возможно только в раннем возрасте, так как признаки холестаза самопроизвольно разрешаются к возрасту 6–8 мес., в то время как гепатосplenомегалия может сохраняться длительно. Висцеральные проявления обычно предшествуют симптомам со стороны нервной системы [9].

При раннем дебюте неиммунная водянка, гепатосplenомегалия и асцит развиваются внутриутробно или вскоре после рождения ребенка, в дальнейшем появляются симптомы холестаза, снижение мышечного тонуса, развивается поражение легких

(инфилтраты). У 10 % пациентов болезнь имеет фульминантное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом до возраста 1 года. Поздняя младенческая форма характеризуется появлением мозжечковых расстройств (атаксии), бульбарного и псевдобульбарного (дизартрия, дисфагия), судорожного синдромов, надъядерного пареза взора.

Поздние формы заболевания характеризуются медленным прогрессированием и дебютируют в подростковом возрасте или у взрослых. Первыми клиническими симптомами у этой группы пациентов могут быть либо большие психозы, либо офтальмоплегия или дистония с сохранением интеллектуальных функций. При ювенильной форме наблюдаются экстрапирамидные нарушения — гиперкинезы, брадикинезия, мышечная дистония, вертикальный парез взора, геластическая катаплексия. Пациенты, доживающие до подросткового или взрослого возраста, страдают когнитивными и психическими нарушениями, такими как психозы, имеют склонность к депрессии и развитию шизофреноидных расстройств [9]. Вертикальный парез взора — один из самых важных диагностических признаков заболевания. Для взрослых пациентов характерны умеренная гепатосplenомегалия и относительно небольшое накопление сфингомиелина в гепатоцитах, клетках селезенки и костного мозга.

На основании опыта наблюдения за 87 американскими пациентами с болезнью Ниманна – Пика типа С1 выявлен средний возраст диагностики — 10 лет (около 50 % пациентов — до 7 лет) [29]. Средний возраст летального исхода составил 16 лет, хотя половина из них погибла до 12,5 лет. Наиболее частыми симптомами при рождении была желтуха (52 %) с последующим увеличением селезенки (36 %) и печени (31 %); менее частыми — асциты (19 %) и мышечная гипотония (6 %). При дальнейшем развитии ребенка неуклюжесть отмечается у 87 % больных, трудности с обучением — у 87 %, атаксия — у 83 %, дисфагия — у 80 % и вертикальный парез взора — у 81 %. Эти данные положены в основу диагностики болезни Ниманна – Пика II и составления национальной компьютерной базы данных пациентов [9, 10, 65].

Окуломоторные нарушения зачастую являются ключевыми признаками, позволяющими заподозрить болезнь Ниманна – Пика типа С. Обычно они начинаются в старшем младенческом возрасте с нарушения саккадических движений глаз. Симптомы могут быть пропущены при клиническом осмотре, если не оцениваются самопроизвольные движения глазных яблок. Первыми нарушаются вертикальные движения глаз, затем

появляются нарушения движений по горизонтали. На начальных стадиях нарушаются самопроизвольные саккадические движения, при сохранении нормальных плавных движений глаз. С течением времени глазные симптомы прогрессируют до полного вертикального пареза взора [9].

С генетической точки зрения болезнь Ниманна – Пика делится на 3 типа. Детские формы сфингомиелинового липидоза типов А и В являются аллельными заболеваниями, так как обусловлены присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в одном и том же гене *SMPD1* лизосомной кислой сфингомиелиназы (ASM) [43–45].

Юношеские и взрослые формы II генетически гетерогенны [9, 10]. У 95 % пациентов с клиническим типом С обнаружаются мутации в гене *NPC1*, вовлеченному в контроль внутриклеточного перемещения холестерина и других липидов. Это генетический тип С1, к которому относится также и новошотландский клинический тип D. У 5 % пациентов с юношескими и взрослыми формами болезни Ниманна – Пика обнаруживаются мутации в другом гене *NPC2*, белковый продукт которого участвует в связывании и транспорте холестерина. Это генетический тип С2. Точные взаимоотношения между белками, кодируемыми генами *NPC1* и *NPC2*, до сих пор изучены недостаточно. Клиническая диагностика двух генетических типов сфингомиелинового липидоза С1 и С2 практически невозможна. Она может быть осуществлена только с привлечением данных молекулярно-генетического анализа [3, 20, 26].

Болезнь Ниманна – Пика относится к числу редких аутосомно-рецессивных заболеваний. Однако в некоторых этнических группах и генетических изолятах ее частота достаточно велика. Так, в 40 % всех случаев она встречается среди евреев-ашкеназов, и в этой популяции ее частота составляет 1 : 40 000. Необычно высокая частота висцеральной формы болезни зарегистрирована на севере Африки в Марокко, Алжире и Тунисе [84]. В других популяциях частота детских типов А и В болезни Ниманна – Пика оценивается как 1 : 250 000, а юношеских форм типа С — 1 : 100 000–120 000 [10]. Юношеский тип D заболевания с высокой частотой встречается в Новой Шотландии среди населения французского происхождения. Так, в одном из районов страны частота больных достигает 1 %, а частота гетерозигот колеблется в пределах от 10 до 26 % [30, 91].

При обобщении результатов параллельного экзомного секвенирования, выполненного в четырех независимых исследованиях, были получены несме-

щенные оценки частоты болезни Ниманна – Пика типа С и вариантов С1 и С2. Они составляют 1,12, 1,08 и 0,03 на 100 000 новорожденных соответственно. При этом происходит недооценка вариантов С1 с поздним началом, и требуется их дополнительный скрининг в группах высокого риска [90].

## БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА I, ТИПЫ А И В

### Биохимические основы патогенеза

Первичный биохимический дефект при детских формах болезни типов А и В — отсутствие или снижение активности лизосомной сфингомиелиназы, катализирующей расщепление сфингомиелина, выполняющего функцию стабилизатора клеточных мембран, до фосфорилхолина и церамида. В результате нарушения катаболизма сфингомиелина происходит его накопление в лизосомах клеток многих органов больного. Одновременно происходит накопление других фосфолипидов и холестерина, также являющегося основным структурным компонентом мембран. Гистологически это выявляется в появлении «пенистых» клеток.

### Картирование и идентификация гена *SMPD1*

Определение аминокислотной последовательности фрагмента экстрагированной из мочи ASM позволило искусственно синтезировать смесь олигонуклеотидов, с помощью которых был проведен скрининг двух тканеспецифических библиотек генов фибробластов и плаценты человека с целью изоляции кДНК-овых последовательностей гена ASM — *SMPD1* [68]. С использованием методов соматической гибридизации ген *SMPD1* был картирован в коротком плече хромосомы 11 [67]. Его локализация в области 11p15 доказана методом гибридизации *in situ*. Ген *SMPD1* расположен в импринтированной области генома и экспрессируется преимущественно с материнской хромосомы [72].

Отобранные кДНК-последовательности были использованы в дальнейшем в качестве зондов для изоляции геномной ДНК и анализа его экспрессии. Определена полная нуклеотидная последовательность гена ASM, а также достаточно протяженных районов, flankирующих ген с двух сторон [73]. Кодирующая часть гена разделена на 6 экзонов, величина которых варьирует от 77 до 773 пар оснований. Самый крупный экзон 2 кодирует 258 аминокислот, что составляет 44 % зрелого полипептида. Ген *SMPD1* повсеместно экспрессируется, то есть относится к числу генов «домашнего хозяйства». Оказалось, что в различных тканях, в частности, в фибробластах и плаценте, в результате альтернативного сплайсинга образуются различные изоформы сфингомиелиназы.

### Мутации в гене *SMPD1*

Идентификация мутаций в гене *SMPD1* у пациентов с детскими формами сфингомиелинового липидоза послужила доказательством его причастности к развитию болезни [43, 80]. В настоящее время описано более 100 мутаций в гене *SMPD1*. Показано, что тяжелые мутации, такие как небольшие делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, нонсенс-мутации и аминокислотные замены, полностью разрушающие каталитическую активность сфингомиелиназы, обнаруживаются у пациентов с типом А болезни Ниманна – Пика. У пациентов с типом В найдены миссенс-мутации и делеции, не сопровождающиеся сдвигом рамки считывания. В опытах по сайт-направленному мутагенезу было показано, что при миссенс-мутациях сохраняется остаточная активность фермента.

Для детских форм заболевания характерно также присутствие мажорных мутаций, специфичных для различных этнических групп. Так, суммарная частота трех мутантных аллелей среди больных типом А евреев-ашкеназов сфингомиелинового липидоза достигает 65 %, что является основанием для скрининга гетерозиготных носителей мутаций в данной этнической группе [43–45]. Две из этих мутаций — L302P и делеция одного нуклеотида в 330-й позиции гена — полностью разрушают каталитическую активность фермента. Эти мутации не найдены у пациентов нееврейского происхождения или у пациентов с типом В заболевания. Третья мутация — R496L, является мажорной среди больных сфингомиелиновым липидозом типа А, но и в этом случае ее частота среди пациентов еврейского происхождения составляет 32 %, а нееврейского — только 5 % [44].

Частой среди пациентов с висцеральной формой заболевания в этнической группе евреев-ашкеназов является делеция трех нуклеотидов, приводящая к отсутствию аргинина в 608-м положении сфингомиелиназы — delR608 [44]. Эту мутацию гораздо реже находят у пациентов с типом В, принадлежащих к другим национальностям, за одним очень важным исключением. Оказалось, что в странах, расположенных в северо-западной части Африки, частота delR608 среди мутантных аллелей гена *SMPD1* составляет около 80 % [84]. Удивительным можно рассматривать тот факт, что гомозиготы по delR608 характеризуются различной каталитической активностью сфингомиелиназы и варьирующей тяжестью течения сфингомиелинового липидоза. По-видимому, на проявление этой мутации могут оказывать влияние какие-то другие генетические или средовые факторы.

### Экспериментальные модели

Создана трансгенная «нокаут»-линия с направленно разрушенным геном *Astm* мыши [60]. У гомозиготных мутантов наблюдались массивные накопления сфингомиелина в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки, костного мозга, легких и ЦНС. Ганглиозный слой клеток Пуркинье мозжечка к 4 мес. оказался полностью разрушен, что на фенотипическом уровне проявлялось в виде тяжелого нарушения нейромоторики. В целом клиническая картина была сходна с нейровисцеральной формой сфингомиелинового липидоза А. Аналогичные результаты были получены на другой ASM-дефицитной «нокаут»-линии мышей [33]. Эти модели успешно используются для разработки ферментной заместительной терапии (ФЗТ) пациентов с болезнью Ниманна – Пика I [74].

С использованием новой технологии сконструирована еще одна трансгенная «нокаут»-линия мышей, в которой стабильно сохранялся низкий уровень фракция лизосомной сфингомиелиназы (L-SM) и полностью отсутствовала секреторная сфингомиелиназа (S-SM) [52]. В различных органах мутантных животных активность L-SM колебалась в пределах 1–14 %, и к 8 мес. уже присутствовали патологические накопления сфингомиелина. В мозге активность L-SM составляла от 11,5 до 18,2 %, однако клетки Пуркинье мозжечка были полностью сохранны. Этого было достаточно, чтобы даже при отсутствии S-SM у мутантных мышей не развивались тяжелые неврологические проявления сфингомиелинового липидоза, улучшалась общая жизнеспособность и увеличивалась продолжительность жизни по сравнению с *Astm*-мутантами.

### Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика заболевания основана на оценке клинических проявлений сфингомиелинового липидоза в сочетании с наличием «пенистых» клеток в пунктуре костного мозга и печени, снижением активности сфингомиелиназы в лейкоцитах и накоплением холестерина, сфингомиелина и других фосфолипидов в биоптате печени. Подтверждением диагноза болезни Ниманна – Пика I является идентификация мутаций в гене *SMPD1*.

В качестве перспективного направления лечения пациентов с болезнью Ниманна – Пика I одной из первых была предложена фармакологическая шаперонотерапия, основанная на изучении молекулярных механизмов коррекции проницаемости лизосомных мембран, возникающей под влиянием различных форм стресса. Нарушение стабильности лизосом — один из главных маркеров стресс-индукцируемой клеточной гибели.

При типах А и В болезни Ниманна – Пика, обусловленной наследственной недостаточностью ASM, также наблюдается заметное увеличение проницаемости лизосом. При стрессе происходит транслокация на лизосомы небольшого белка теплового шока Hsp70 и его связывание с одним из кофакторов лизосомного сфингомиелинового метаболизма (BMP), что в конечном счете и приводит к стабилизации лизосомных мембран [36]. Искусственное ингибирование взаимодействия Hsp70 с BMP с помощью антител к BMP или введения Trp90Phe-замены в Hsp70, так же как фармакологическое или генетическое ингибирование ASM, предотвращает Hsp70-опосредованную стабилизацию лизосомных мембран. Эти результаты открывают возможность для разработки новой стратегии лечения сфингомиелинового липидоза и других лизосомных болезней накопления с помощью рекомбинантной формы Hsp70. Однако этот подход не нашел пока дальнейшего продолжения.

Доказана безопасность и эффективность ФЗТ ненейронопатической формы болезни Ниманна – Пика типа В с помощью внутривенных инъекций рекомбинантной кислой сфингомиелиназы (rhASM) — олипудазы альфа [89]. Разработаны и прошли первую фазу клинических испытаний оптимальные схемы индивидуального лечения больных в отношении необходимых доз и периодичности введения препарата, приводящие к устойчивому снижению накопления сфингомиелина и периодическому появлению церамида — продукта катаболизма сфингомиелина, уменьшению объема селезенки и печени в сочетании с улучшением общих показателей качества жизни [54].

Однако ФЗТ не может быть использована для лечения нейронопатической формы болезни Ниманна – Пика, так как вводимые препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Это ограничение может быть преодолено с помощью генотерапии. На приматах показана безопасность прямой инъекции в церебелломедуллярную цистерну гена ASM человека в составе аденоассоциированного вектора, серотип 9 — AAV9-hASM [71]. Терапевтический эффект этой процедуры был оценен на модельной «нокаут»-линии мышей ASM-KO. После введения AAV9-hASM наблюдали длительную экспрессию трансгена во многих клетках головного и спинного мозга животных без появления каких-либо признаков токсичности или воспалительных реакций. Спустя 2 мес. после проведенной процедуры в мозге мышей не наблюдали свойственные этой линии проявления нейронопатического сфингомиелинового липидоза, такие как ухудшение моторики и памяти, накопление сфин-

гомиелина, увеличение размеров лизосом и гибель нейронов. Активность ASM появлялась не только в мозге, но и в плазме крови, наряду с уменьшением накопления сфингомиелина и снижением воспаления в печени. Найдена минимальная доза трансгена, способная оказывать подобный терапевтический эффект [79]. Эти результаты показывают перспективность генотерапии для лечения болезни Ниманна – Пика типа А.

## **БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА II, ЮВЕНИЛЬНЫЕ ФОРМЫ, ТИПЫ С1 И С2**

Опыты по межаллельной комплементации, выполненные на культурах фибробластов больных, показали, что тип С болезни Ниманна – Пика II генетически неоднороден [78]. В небольшом проценте семей прослеживается сцепление заболевания с цитогенетическими маркерами длинного плеча хромосомы 14, а не 18q11.2, в которой расположен ген *NPC1* [83]. Новый генетический вариант болезни Ниманна – Пика был обозначен как тип С2, а соответствующий мутантный ген — *NPC2*, в отличие от типа С1, обусловленного мутациями в гене *NPC1*.

### **Биохимические основы патогенеза**

95 % юношеских форм болезни Ниманна – Пика типа С и новошотландский вариант тип Д вместе составляют генетический тип С1, обусловленный наследственной недостаточностью большого мембранныго гликопротеина, локализованного на поверхности лизосом и эндосом [85]. Основная функция этого высоко консервативного связанного с мембраной белка, кодируемого геном *NPC1*, — высвобождение холестерина и других гликолипидов из лизосом и эндосом, при этом он действует как трансмембранныя молекулярная помпа [82]. Белок NPC1 состоит из 1278 аминокислот, содержит 13 трансмембранных доменов, 5 из которых формируют стеролчувствительную область, и 3 большие гидрофильные цитоплазматические петли с дилейциновыми мотивами, определяющими ассоциацию белка с эндосомами [20, 34]. Прослежена гомология белка NPC1 с некоторыми другими белками, участвующими во внутриклеточном гомеостазе холестерина, а также с морфогенетическим рецептором «*Patched*», дефектным у пациентов с синдромом базально-клеточных невусов.

С использованием методов иммуногистохимии, световой и электронной микроскопии показано, что в мозге мышей ген *Npc1* экспрессируется в клетках глии и астроцитах и его продукт участвует в пресинаптических процессах, происходящих в нервных окончаниях [64]. Причем у трансгенных

мышей с инактивированным геном *Npc1* именно терминальные области дендритов и аксонов как первичные сайты нейродегенерации предшествуют появлению неврологических и поведенческих аномалий.

Сфингомиелиназная активность у больных, как правило, снижена и составляет в среднем около 38 % нормы. Однако при слиянии культивируемых клеток, полученных от пациентов с болезнью Ниманна – Пика типа С, с клетками пациентов типа А или В происходит восстановление сфингомиелиназной активности, то есть в гетерокарионах происходит комплементация исходных дефектов.

Более чем у 90 % больных, включая все тяжелые случаи, наблюдается очень низкая скорость эстерификации холестерина, вследствие чего неэстерифицированный холестерин в высокой концентрации накапливается в клетках. Полученные результаты были подтверждены в совместных межлабораторных исследованиях, выполненных на 70 пациентах с болезнью Ниманна – Пика типа С [87]. Авторы показали, что в культивируемых фибробластах больных резко понижена эстерификация холестерина при выращивании этих клеток в среде с добавлением чистых липопротеинов низкой плотности (ЛНП) человека. Промежуточная скорость эстерификации наблюдается в культивируемых фибробластах гетерозигот. Клинический фенотип очевидно коррелирует с уровнем биохимического дефекта. Неэстерифицированный холестерин накапливается не только в лизосомах, но на ранней стадии и в аппарате Гольджи [17]. Показано, что сфингомиелиназная недостаточность в фибробластах пациентов может быть скорректирована при удалении из культуральной среды липопротеиновой фракции [81]. Эти данные согласуются с предположением, что первый дефект при типе С болезни Ниманна – Пика связан с клеточным транспортом и/или процессингом свободного холестерина. Снижение активности сфингомиелиназы происходит вследствие внутриклеточного накопления холестерина, то есть является вторичным признаком болезни. Четкой корреляции между характером нарушений холестеринового гомеостаза и клиническими проявлениями болезни не прослеживается, и у некоторых пациентов наблюдаются лишь небольшие изменения в клеточном транспорте холестерина — так называемый вариантный биохимический фенотип.

Продукт гена *NPC2* — консервативный среди млекопитающих секреторный гликопротеин с молекулярной массой 25–27 кД, состоящий из 151 аминокислот, 19 из которых представляют собой сигнальный пептид. При субклеточном фрак-

ционировании было показано, что этот гликопротеин оказался лизосомным белком, участвующим в связывании холестерина. Определена кристаллическая структура NPC2-белка и охарактеризованы его лигандные свойства [27]. При кислом и нейтральном pH белок связывает аналог холестерина — дигидроэргостерол. В дальнейшем было показано, что очищенный продукт гена *NPC2* — это секреторный растворимый белок, специфично связывающий холестерин [39]. Оба белка — NPC2 и NPC2 — ответственны за выход холестерина из поздних эндосом и лизосом.

### Картирование генов *NPC1* и *NPC2*

Картированию гена *NPC1* человека способствовала идентификация мутантного гена в генетической линии мышей C57BL/Ks, характеризующейся сниженной активностью сфингомиелиназы и внутриклеточным накоплением избытка сфингомиелина [57]. Предполагалось, что линия C57BL/Ks — это генетическая модель детских форм сфингомиелиоза типов А и В. Оказалось, что это не так. Локус *Spm*, мутантный в линии C57BL/Ks, был картирован в хромосоме 18 мыши в области, синтетической участке двух хромосом человека — 5 и 18 [70]. На большой выборке семей был проведен анализ сцепления гена *NPC1*, ответственного за развитие сфинголипидоза типа С, с микросателлитными маркерами этих двух хромосом человека [21]. Никакого сцепления с маркерами хромосомы 5 не было найдено, тогда как сильное сцепление было обнаружено с маркерами перицентромерного района хромосомы 18. Эти данные были убедительно подтверждены в опытах по восстановлению холестеринового метаболизма в ЗТЗ-мутантной линии клеток, полученной от *spm/spm*-мышей, при переносе в них фрагментов хромосомы 18 человека [41]. В дальнейших исследованиях было показано, что наиболее вероятная область локализации гена *NPC1* — 18q11.2. Методом позиционного клонирования ген *NPC1* был идентифицирован в этой цитогенетической области, что позволило изолировать его кДНК и определить ее нуклеотидную последовательность [16, 20]. Ген *NPC1* состоит из 25 экзонов, распределенных на площади более чем в 47 кб геномной ДНК [58].

При скрининге эпидидимальной тканеспецифической библиотеки генов человека был идентифицирован неизвестный ранее ген *HE1*, выделена и проклонирована его кДНК [35]. Ген *HE1* экспрессируется во всех исследованных тканях с образованием мРНК размером 0,9 кб [59]. Наивысший уровень экспрессии зарегистрирован в тестисе, почках и печени, самый низкий — в легких и мышцах.

С использованием метода радиационных гибридов ген *HE1* был картирован в области 14q24.3. Учитывая локализацию гена *HE1* и функции его продукта как лизосомного белка, участвующего в метаболизме холестерина, было высказано предположение, что мутации в этом гене ответственны за болезнь Ниманна – Пика типа С2 [59]. Оказалось, что продукт гена *HE1* отсутствует в культивируемых фибробластах пациентов с типом С2. Более того, экзогенное введение рекомбинантного белка *HE1* в фибробlastы пациентов с типом С2 приводило к заметному снижению отложений холестерина ЛНП. Таким образом была доказана идентичность генов *HE1* и *NPC2*.

### Мутации в генах *NPC1* и *NPC2*

Наиболее частый тип мутаций в гене *NPC1* — замены нуклеотидов, сопровождающиеся заменой аминокислот в белке, то есть миссенс-мутации [20, 31, 32]. Так, среди 13 идентифицированных мутаций 8 были миссенс-типа, 3 — небольшими делециями со сдвигом рамки считывания и 2 — сплайсинговыми. При этом 7 из 8 аминокислотных замен были кластерированы в одном трансмембранным домене белка, что указывает на его высокую функциональную значимость.

В другом исследовании из 13 мутаций, идентифицированных у 12 больных, 10 оказались уникальными и находились в компаунд-гетерозиготном состоянии [16]. Были найдены 2 миссенс-мутации в гомозиготном состоянии у 4 неродственных пациентов, имеющих одинаковый гаплотип по внутригенным полиморфным маркерам, что указывает на возможность участия «эффекта основателя» в их распространении.

Проведено сопоставление спектра мутаций в гене *NPC1* с уровнем иммунореактивных форм кодируемого этим геном белка в кожных фибробластах 30 неродственных пациентов с типом С1 болезни Ниманна – Пика, 9 из которых имели «вариантный» биохимический фенотип [55, 56]. У 14 больных обнаружены гомозиготные мутации. 32 идентифицированные мутации затрагивали практически все домены белка *NPC1*, но 11 из них были кластерированы в консервативном цистеин-богатом районе цитоплазматической петли. 3 миссенс-мутации, сопровождающиеся заменой аминокислот в стерол-чувствительном домене белка *NPC1*, а также мутации с преждевременной терминацией трансляции встречались исключительно у пациентов с ранней неврологической формой заболевания и классическими, то есть тяжелыми нарушениями в клеточном транспорте холестерина. У пациентов со взрослыми неневрологическими формами

и/или «вариантным» биохимическим фенотипом были идентифицированы другие миссенс-мутации. Четкой корреляции между генотипом и фенотипом в этом случае не наблюдалось, хотя все 5 миссенс-мутаций, ассоциированных с «вариантным» биохимическим фенотипом, включая рекуррентную мутацию P1007A, приводили к аминокислотным заменам в цитоплазматическом районе белка.

При проведении молекулярно-генетического анализа в выборке из 143 неродственных пациентов с типом С болезни Ниманна – Пика мутантные аллели были идентифицированы в 88 % случаев, из них 114 различных мутаций в гене *NPC1* и 7 — в гене *NPC2* [62]. Наиболее частой была замена I1061T, которая составила 18 % всех мутантных аллелей гена *NPC1*. Район между кодонами 1038 и 1253, имеющий 35 % гомологии с соответствующим геном *Patched*, является «горячей» точкой мутагенеза. «Вариантный» биохимический фенотип часто встречается среди португальских больных [69]. В этой этнической группе у пациентов с тяжелым «классическим» фенотипом были найдены 2 сплайсинговые мутации. Все 3 миссенс-мутации (C177Y, R978C и P1007A), которые в различных комбинациях встречались у пациентов с «вариантным» биохимическим фенотипом, сопровождались аминокислотными заменами в цитоплазматических районах белка *NPC1*. В Испании при формах болезни с ранней неврологической симптоматикой часто встречается миссенс-мутация Q775P, а при детской форме с поздним началом преобладающая миссенс-мутация C177Y [25]. В Японии мажорной является сплайсинговая мутация 1553G-A [92].

Обнаружение у одного из больных нонсенс-мутации E20X в гене *NPC2*, которая нарушила связывание холестерина и поддержание его нормального внутриклеточного содержания, рассматривали как окончательное доказательство причастности этого гена к развитию болезни Ниманна – Пика типа С2 [38]. Эта мажорная мутация составляет по разным данным от 34 до 56 % всех мутантных аллелей в гене *NPC2* [55, 56, 88]. Идентификация этой и других мутаций в гене *NPC2* позволила определить функционально значимые районы белка [62]. Из 16 идентифицированных мутантных аллелей было только 5 разных мутаций — 2 нонсенс-типа (E20X и E118X) и по одной — делеция 1 нуклеотида (27delG), сплайсинговая мутация (IVS2+5G-A) и миссенс-мутация (S67P). В 7 исследованных семьях гомозиготы по мутациям E20X, E118X и S67P, а также компаунд-гетерозиготы по E20X и 27delG имели тяжелое течение заболевания, которое закончилось летальным исходом чаще всего от дыхательной недостаточности в возрасте от 6 мес. до 4 лет.

## Экспериментальные модели

Описаны спонтанные генетические линии мышей с фенотипическими аномалиями, сходными с теми, которые наблюдаются при болезни Ниманна – Пика [49]. Показано, что в одной из этих линий (BALB/c) произошла инактивация гена *Npc1* за счет инсерции ретропозона *Npc1*(–/–). У гомозиготных мутантов этой линии рано развивается неврологическая симптоматика, наблюдается заметная потеря веса, стерильность и ранняя гибель животных. Трансгенное введение мышам этой линии нормального гена *NPC1* человека с обеспечением его избирательной экспрессии в ЦНС предотвращает процесс нейродегенерации [48]. У трансгенных мышей восстанавливается плодовитость и значительно увеличивается продолжительность жизни. Однако полной коррекции неврологического фенотипа не наблюдается, так как в некоторых нейронах и клетках глии сохраняется избыточное накопление GM2- и GM3-гангиозидов. У трансгенных животных наблюдается также коррекция висцеральных нарушений в печени и селезенке. Авторы делают вывод, что неврологические аномалии при болезни Ниманна – Пика первично обусловлены недостаточностью белка *NPC1* в ЦНС, а не являются вторичным эффектом висцеральных нарушений.

В ряде работ показано, что нарушение внутриклеточного транспорта ЛНП-холестерина приводит к снижению синтеза оксистерола и стероидов. В связи с этим на мышиной *Npc1*(–/–)-модели были проведены испытания возможности использования нейростероида аллопрегнанолона (*allopregnanolone*) и синтетического лиганда оксистерола для лечения болезни Ниманна – Пика [42]. Назначение этих препаратов мутантным животным увеличивает продолжительность их жизни и заметно отодвигает появление неврологической симптоматики.

Путем направленного трансгеноза сконструирована условно нулевая модельная линия мышей, у которых ген *Npc1* инактивирован только в зрелых клетках Пуркинье мозжечка [25]. У таких животных наблюдается возрастзависимое ухудшение двигательных функций, включая атаксию, нарушение равновесия, появление круговых движений. Однако вес и продолжительность жизни условных мутантов сохраняются в пределах нормы. При гистологическом исследовании выявляется прогрессирующая потеря клеток Пуркинье в определенной области мозжечка, причем пространственно-временные характеристики этой селективной нейродегенерации сходны с теми, которые наблюдаются у полных нулевых мутантов. Субпопуляция клеток Пуркинье, расположенных в заднем отделе мозжечка, устойчива к клеточной гибели, несмотря на отсутствие

продукта гена *Npc1*. Таким образом, атаксический фенотип нулевых мутантов по гену *Npc1* определяется селективной гибелю клеток Пуркинье, а не их дисфункцией.

Некоторые синтетические препараты (U18666A) способны индуцировать изменения внутриклеточного метаболизма, сходные с теми, которые наблюдаются при болезни Ниманна – Пика [47]. Эти изменения сопровождаются лизосомными накоплениями сфингозина и уменьшением уровня лизосомного кальция. Сфингозин сам по себе способен индуцировать нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция концентрационно-зависимым образом. При этом накопление холестерина, сфингиомиэлина и глицеросфинголипида вторично. Введение *Npc1*(–/–)-мышам препарата циркумина, способного повышать содержание кальция в цитоплазме, на 35 % увеличивает продолжительность жизни мутантных животных и на три недели замедляет развитие болезни. Авторы предполагают, что продукт гена *NPC1* участвует в высвобождении сфингозина из лизосом. Накопление сфингозина в лизосомах при болезни Ниманна – Пика изменяет внутриклеточную концентрацию кальция, что, в свою очередь, приводит к нарушению эндцитозного транспорта.

Для исследования функций белка *NPC2* и его возможных взаимодействий с белком *NPC1* созданы мышиные гипоморфные модели, в которых уровень экспрессии гена *NPC2* в различных тканях составлял от 0 до 4 % [77]. Фенотипы нулевых мутантов по одному из генов *NPC1* или *NPC2*, так же как двойных мутантов, были сходны по началу болезни, ее развитию, вовлечению нервной системы и характеру липидных накоплений. Это доказывает, что функции обоих белков связаны с транспортом липидов от лизосом к другим внутриклеточным сайтам.

## Лабораторная диагностика и лечение

Клиническая и биохимическая диагностика болезни Ниманна – Пика II такая же, как и при форме I. Лучшие диагностические тесты, наряду с регистрацией характерных неврологических расстройств, — дефектная индукция этерификации холестерина и накопление холестерина в везикулах, регистрируемое цитохимически после окрашивания клеток филиппином [86]. Дифференциальная диагностика болезни Ниманна – Пика типов C1 и C2 возможна только при идентификации мутаций в соответствующих генах *NPC1* или *NPC2*.

Первый препарат, который был предложен для лечения болезни Ниманна – Пика типа C — это мигlustат (*Zavesca, Brazaves*) — небольшой ими-

носахар, участвующий в обратном регулировании синтеза глюкоцерамида, который катализирует первый шаг в синтезе гликосфинголипидов. Миглустат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и потенциально может использоваться для лечения неврологических нарушений [50, 66]. Миглустат может также опосредованно участвовать в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция путем влияния на концентрацию глюкозилцерамида и накопление сфингозина — предполагаемого пускового фактора в патогенезе заболевания [9]. Безопасность и эффективность миглустата была показана на экспериментальных моделях болезни Ниманна – Пика типа С, что позволило перейти к клиническим испытаниям. В различных независимых исследованиях показано, что при ежедневном приеме препарата происходит стабилизация или улучшение многих неврологических проявлений заболевания, прежде всего исчезает вертикальный парез взора, который служит одним из маркеров прогрессирования заболевания. Наиболее часто при приеме препарата отмечаются нежелательные явления: умеренная диарея, метеоризм, потеря веса и трепет. Все эти проявления имеют тенденцию к снижению со временем и успешно контролируются.

В последние годы во всем мире интенсивно развивается трансляционная медицина, направленная на внедрение современных научных достижений в практику здравоохранения. Так, в Национальном Институте Здоровья (NIH) США создана программа лечения редких и запущенных болезней (Therapeutics for Rare and Neglected Diseases — TRND), цель которой состоит в объединении усилий академической науки, непрофильных организаций, фармацевтических и биотехнологических компаний для разработки новых терапевтических подходов и лечения тяжелых наследственных заболеваний. Одной из первых задач этой программы был поиск и испытание препаратов для лечения пациентов с болезнью Ниманна – Пика типа С [61]. Основанием для исследования служили результаты успешного применения нейростероида аллопрегнанолона и его синтетического лиганда оксистерола для коррекции свойственных мышам трансгенной линии *Npc1(–)* неврологических нарушений, сходных с клиническими проявлениями типа С1 болезни Ниманна – Пика [42]. Оказалось, что при использовании только одного лиганда — 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HP $\beta$ CD) — лечение происходит более эффективно по сравнению с комбинированной терапией [22]. При систематическом введении HP $\beta$ CD мышам, моделирующим типы С1 и С2 болезни Ниманна – Пика, наблюда-

ется значительное снижение во многих органах мутантных животных лизосомного накопления холестерина, замедление процесса нейродегенерации и значительное увеличение продолжительности жизни. При введении препарата непосредственно в ЦНС *Npc1(–)*-мышей процесс нейродегенерации полностью прекращается [46].

Описан новый биомаркер — N-пальмитоил-О-фосфохолинэзерин (PPCS) — для диагностики болезни Ниманна – Пика типа С и оценки эффективности лечения этого заболевания с использованием препарата 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрена (HP $\beta$ CD) [75]. Для определения содержания HP $\beta$ CD в плазме и спинномозговой жидкости разработан высокочувствительный метод жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии. При содержании PPCS в плазме выше 248 нг/мл чувствительность диагностики составляет 100 % и специфичность — 96,6 %. При болезни Ниманна – Пика типа С1 содержание PPCS в спинномозговой жидкости достоверно повышено и это повышение коррелирует с тяжестью неврологических проявлений заболевания. При лечении путем интракраниального введения HP $\beta$ CD содержание PPCS не меняется, в то время как при внутривенном введении (IV клинические испытания) у всех больных плазменные уровни PPCS достоверно снижаются.

### Клинические примеры болезни Ниманна – Пика типа С

В настоящий момент в медико-генетическом центре Санкт-Петербурга наблюдаются 4 пациента с болезнью Ниманна – Пика типа С в возрасте от 13 до 24 лет (см. таблицу).

Подробно мы остановимся на описании пациента № 2. Это молодой мужчина 24 лет. Первые симптомы заболевания отмечались с возраста 2 лет. Мальчика беспокоили боли в мышцах. В связи с неспецифичностью жалоб подробного исследования предпринято не было. В младшем школьном возрасте возникли трудности в обучении (со 2-го класса). В 13–14 лет обращали на себя внимание «растянутая речь», неловкость движений, спленомегалия (по данным ультразвукового исследования). С 16 лет начали беспокоить: головокружения, запрокидывание головы, неловкость движений. В связи с данными жалобами инициировано неврологическое обследование, выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой выявили умеренные атрофические изменения вещества головного мозга, признаки гипоплазии червя мозжечка. Мальчик был консультирован в Медико-генетическом центре, первоначально была заподозрена атаксия Фридreichа.

Таблица / Table

Характеристика пациентов с болезнью Ниманна – Пика типа С  
Characteristics of patients with Niemann–Pick type C disease

| Пациент, возраст / Patient, years       | Первые симптомы заболевания, возраст / Time of first symptoms, years old | Возраст диагностики, лет / Time of diagnosing, years old | Особенности клинических проявлений на момент установления диагноза / Symptoms at the time of diagnosing                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Молекулярно-генетическое исследование / Genetic base                                                                                                           | Дифференциальный диагноз / Differential diagnosis                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пациент № 1, 13 лет / Patient 1, 13 YO  | 2 года / 2 YO                                                            | 8,5                                                      | Атаксия, дизартрия, вертикальный парез взора / Ataxia, dysarthria, vertical gase paresis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 20/22 экзоны гена <i>NPC1</i> (c.3019C>G/c.3325delA) / 20/22 exons <i>NPC1</i> gene (c.3019C>G/c.3325delA)                                                     | –/NA                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Пациент № 2, 24 года / Patient 2, 24 YO | 2 года / 2 YO                                                            | 20                                                       | Дизартрия, скандированная речь, дизграфия, снижение памяти и внимания, атаксия, мышечная гипотония, интенционный трепор, брадикинезия, вертикальный парез взора, психозы, нарушение походки / Dysarthria, scanned speech, dysgraphia, decreased memory and attention, ataxia, muscle hypotonia, intentional tremor, bradykinesia, vertical gase paresis, psychosis, gait disturbance                              | Экзоны 19/12 гена <i>NPC1</i> c.2861C>T (p.Ser954Leu)/ c.1883A>G (p.Tyr628Cys) / 19/12 exons <i>NPC1</i> gene c.2861C>T (p.Ser954Leu)/ c.1883A>G (p.Tyr628Cys) | Атаксия Фридрайха. Резидуально-органическое поражение центральной нервной системы: атрофические изменения головного мозга, гипоплазия червя мозжечка / Ataxia Friedreich. Residual organic lesion of the central nervous system: atrophic changes in the brain, hypoplasia of the cerebellar vermis |
| Пациент № 3, 23 года / Patient 3, 23 YO | 5–6 лет / 5–6 YO                                                         | 20                                                       | Атаксия, периодические падения, неразборчивая смазанная речь, дисфагия. Мышечная слабость. Вертикальный парез взора. Оживление сухожильных рефлексов, патологические стопные знаки, деформация стоп, нарушение походки / Ataxia, intermittent falls, slurred speech, dysgraphia, muscle hypotonia, vertical gase paresis, increased tendon reflexes, pathological foot reflexes, foot deformity, gait disturbance | Ген <i>NPC1</i> p.Gly992Arg/p.Arg1059Term / <i>NPC1</i> gene p.Gly992Arg/p.Arg1059Term                                                                         | Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (болезнь Шарко – Мари). Спастическая параплегия Штрюмпеля / Hereditary motor-sensory neuropathy (Charcot–Marie’s disease). Strumpel’s spastic paraplegia                                                                                                |
| Пациент № 4, 26 лет / Patient 4, 26 YO  | 15 лет / 15 YO                                                           | 24                                                       | Дисфагия, дисфония, дизартрия. Атаксия. Вертикальный парез взора. Повышение сухожильных рефлексов. Нарушение походки / Dysphagia, dysphonia, dysarthria, ataxia, vertical gase paresis, increased tendon reflexes, gait disturbance                                                                                                                                                                               | Ген <i>NPC1</i> , экзон 0 c.3019C>G (p.Pro1007Ala) в гомозиготном состоянии / <i>NPC1</i> gene, exon 0 c.3019C>G (p.Pro1007Ala) in the homozygous state        | Атаксия неясного генеза, спиноцеребеллярная атаксия? При магнитно-резонансной томографии картина церебеллярной атрофии / Ataxia of unknown origin, spinocerebellar ataxia? MRI picture of cerebellar atrophy                                                                                        |

В 20 лет клиническая картина состояла в следующем: дизартрия, скандированная речь, дизграфия, снижение памяти и внимания, шаткость походки, интенционный тремор, «полые стопы», у молодого человека появились психозы (периодически стал «забывать, как жевать пищу», появилась дисфагия при попытке проглотить плохо пережеванную пищу, замкнутость, страхи, расширение зрачков). При осмотре отмечались: вертикальный парез взора, редкие мигания, диффузная мышечная гипотония, глубокие сухожильные рефлексы были оживлены, с расширенными зонами. Брадикинезия, движения размашистые. Походка атактическая. Координационные пробы — грубые интенционные движения. Для исключения болезни Ниманна — Пика типа С проведено исследование: биохимическая диагностика лизосфингомиелин-509 6,23 MoM (норма 0,15–3,7 MoM), 7-кетохолестерин 181 нг/мл (норма 10–75 нг/мл), триол 76,6 нг/мл (норма 2–50 нг/мл). В связи с положительной биохимической диагностикой проведена молекулярно-генетическая диагностика. Выявлены 2 патогенных варианта в гене *NPC1* в компаунд-гетерозиготном состоянии: в экзоне 19 с.2861C>T (р.Ser954Leu) и экзоне 12 с.1883A>G (р.Tyr628Cys). С возраста 20 лет молодой человек начал получать субстрат-редуцирующую терапию препаратом мигlustat. Основным побочным эффектом терапии является периодическая тромбоцитопения с быстрым восстановлением при пропуске нескольких приемов препарата. К возрасту 24 лет (4 года субстрат-редуцирующей терапии) в клинической картине сохраняются: дизартрия, скандированная речь, дизграфия, дизлексия, шаткость походки, тремор. Психозы на фоне терапии стали реже, возникают только в весенний и осенний периоды, не требуют специальной медикаментозной коррекции. Снизился уровень тревожности, пациент может оставаться дома один. При объективном осмотре не отмечается гепатосplenомегалия, сохраняется вертикальный парез взора, атаксия, шаткость походки, неточность при выполнении координационных проб. У молодого человека оформлена 2-я группа инвалидности, но остаются проблемы с трудоустройством в связи с невозможностью самостоятельного передвижения по городу, речевыми проблемами, нарушениями мелкой моторики (письмо, точность движений). Сохраняется атаксия, повышена травматизация в быту. В настоящий момент получает лечение гипсовой лонгетой из-за падения дома и получения травмы связок голеностопного сустава. Таким образом, можно отметить проблемы ранней диагностики болезни Ниманна — Пика типа С в клинической практике. Только у одного

пациента диагноз был установлен в детском возрасте. Кроме того, клинически мы не видим значимого эффекта субстрат-редуцирующей терапии. Состояние пациентов в целом стабилизировалось, но недостаточно для осуществления социальной интеграции в общество и возможности полной независимости от ухаживающих родственников.

## БОЛЕЗНЬ ВОЛЬМАНА, БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА

### Клиника и эпидемиология

Болезнь Вольмана — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомной кислой липазы А. Основной патогенетический механизм связан с нарушением гомеостаза липидов и отложением большого количества нерастворимых эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах клеток большинства тканей. При этом размеры и количество лизосом резко возрастают, что приводит к гибели клеток и нарушению функций соответствующих тканей. При гистологическом анализе в большинстве тканей наблюдается вакуолизация клеток, появление «пенистых» клеток. Дополнительно развивается кальцификация надпочечников. Основные клинические проявления заболевания выражаются в дисфункции печени и дислипидемии вследствие накопления эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени, сосудах и ретикулоэндотелиальной системе. Особенно чувствительны к накоплению липидов печень, почки, селезенка, надпочечники, лимфоидная ткань, стенки тонкого кишечника и сосудов, а в нервной системе — области активной миелинизации. Наблюдается массивная инфильтрация этих органов макрофагами, нагруженными эфирами холестерина и триглицеридами. В зависимости от начала заболевания выделяют две клинические формы — неонатальную и более позднюю, которую называют болезнью накопления эфиров холестерина.

При классической неонатальной форме болезнь развивается вскоре после рождения или в течение первого полугодия жизни и проявляется в виде гепатосplenомегалии, персистирующей рвоты, диареи, стеатореи, прогрессирующей анемии. Возможны приступы субфебрильной лихорадки. Наблюдается выраженная задержка физического и психомоторного развития. Рентгенологически выявляется кальцификация и увеличение надпочечников. Больные чаще всего погибают в первом полугодии жизни, иногда в начале второго года от кахексии, рекуррентных инфекций, прогрессирующих неврологических расстройств.

Болезнь накопления эфиров холестерина характеризуется поздним началом, варьирующим в диапазоне от 2 до 10 лет, а иногда до более чем 20 лет. Течение заболевания прогредиентное, медленно прогрессирующее. Неврологическая симптоматика, как правило, отсутствует. Основное, а иногда единственное проявление заболевания — гепатомегалия, обусловленная инфильтрацией печени макрофагами, нагруженными эфирами холестерина. Следствием гепатомегалии может быть фиброз и цирроз печени. Пациенты могут предъявлять жалобы на рецидивирующие боли в животе. Гиперхолестеринемия наблюдается практически у всех больных. У части больных развиваются спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, носовые или кишечные кровотечения, почечная недостаточность. Накопление нейтральных жиров и эфиров холестерина в артериях предрасполагает к развитию атеросклероза. Хотя общий витальный прогноз благоприятный, некоторые пациенты могут погибать во второй или третьей декаде жизни от острой почечной недостаточности.

Суммарная частота болезни Вольмана не превышает 1 : 350 000 новорожденных.

### **Биохимические основы патогенеза**

Кислая липаза А — одна из лизосомных гидролаз. Ее основная функция состоит в гидролизе в лизосомах эфиров холестерина, связанных с ЛНП. Высвобождение холестерина супрессирует его дальнейший синтез и стимулирует эстерификацию.

Активность кислой липазы А полностью отсутствует или снижена более чем в 200 раз у пациентов с неонатальной формой болезни Вольмана и от 50 до 100 раз при болезни накопления эфиров холестерина [18]. Таким образом, различия в характере течения этих двух аллельных заболеваний определяются остаточной активностью фермента.

### **Картирование гена LIPA**

Методом соматической гибридизации ген лизосомной кислой липазы А человека — *LIPA* — был картирован в длинном плече хромосомы 10 [39]. В дальнейшем с использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* было показано, что ген *LIPA* расположен в области 10q23.31 [13]. Он состоит из 10 экзонов, распределенных на площади в 36 кб геномной ДНК [14]. Изоляция и секвенирование кДНК гена *LIPA* позволили определить аминокислотную последовательность кислой липазы А [12].

### **Мутации в гене LIPA**

Окончательным доказательством аллельной природы неонатальной болезни Вольмана и болезни

накопления эфиров холестерина стало обнаружение мутаций в гене *LIPA* у пациентов с каждым из этих двух заболеваний. Из 6 идентифицированных в гене *LIPA* мутаций 3 приводят к преждевременному прекращению синтеза белка, 2 нарушают процесс сплайсинга и 1 сопровождается заменой аминокислоты, разрушающей структуру альфа-спирали белка [1, 12, 15, 28, 37, 53]. Причем последняя мутация Leu179Pro, так же как инсерция одного нуклеотида 1-BP INS, 634T, в компаунде с другими мутациями была найдена как при неонатальной болезни Вольмана, так и при болезни накопления эфиров холестерина. Одна из сплайсинговых мутаций, сопровождающаяся в 97 % случаев ошибочным вырезанием экзона 8, по-видимому, является мажорной, так как часто обнаруживается у неродственных пациентов с болезнью накопления эфиров холестерина [15]. В 3 % случаев сплайсинг оказывается не нарушенным, и синтезируется нормальный фермент. Осточная активность кислой липазы А у больных, несущих эту мутацию, может достигать 9 %, что объясняет мягкое течение заболевания.

### **Экспериментальные модели**

Путем направленного разрушения гена *Lip1* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с нулевой активностью лизосомной кислой липазы А — Lal(—/—) [23]. У гетерозиготных животных активность кислой липазы составляла около 50 % и не наблюдалось накопления липидов. Гомозиготные мутанты развивались нормально, несмотря на массивные, в 30 раз превосходящие норму накопления эфиров холестерина и триглицеридов во многих органах. В возрасте 21 дня печень животных была вдвое больше нормы и имела желто-оранжевую окраску. При этом мутантные самцы и самки сохраняли плодовитость. Эта линия мышей Lal(—/—) фенотипически моделирует болезнь накопления эфиров холестерина человека, хотя биохимически и гистопатологически она в большей степени похожа на болезнь Вольмана.

На этой модели показана возможность генной коррекции основных клинических проявлений болезни накопления эфиров холестерина. Введение 2-месячным мутантным Lal(—/—) мышам путем инъекции в хвостовую вену нормального гена *LIPA* человека в составе экспрессирующего вектора (phLAL) и обеспечение его доставки в лизосомы с помощью рецептора M6 приводило после 30 дней лечения к исчезновению желто-оранжевой окраски печени и снижению ее веса на 36 % [24]. При этом содержание эфиров холестерина и триглицеридов в печени уменьшилось на 50 %, в селезенке — на 69 % и в тонком кишечнике — на 50 %.

## Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика заболевания основана на определении активности кислой лизосомной липазы в сочетании с клиническими проявлениями заболевания и биохимическими показателями накопления эфиров холестерина и триглицеридов. С привлечением специалистов различных медицинских профилей — клинических генетиков, гепатологов, гастроэнтерологов, кардиологов и гастроэнтерологов — разработана международная программа для раннего выявления больных с недостаточностью кислой лизосомной липазы, их мониторинга и определения клинических критериев прогноза заболевания [40]. Цель этой программы — развитие междисциплинарного подхода для оказания интегрированной медицинской помощи взрослым пациентам с накоплением эфиров холестерина.

Предложена и прошла 3-ю фазу клинических испытаний ФЗТ для детей и взрослых с недостаточностью кислой лизосомной липазы [19]. Она основана на использовании рекомбинантного фермента — себелипазы альфа. Испытание продолжалось 20 нед., в нем приняли участие 66 пациентов. Наблюдали достоверное улучшение состояния печени, оцениваемое по содержанию уровня аланинаминотрансферазы и некоторых других патологических проявлений дислипидемии. Таким образом, себелипаза альфа рассматривается как перспективный препарат для лечения болезни накопления эфиров холестерина [63].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов и их представителей на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии. 3-е изд., доп. и перераб. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–83. DOI: 10.17816/PED12273-83
3. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная литература, 1997. 287 с.
4. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
5. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–82. DOI: 10.17816/PED12469-81
6. Горбунова В.Н. Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов – синдромы Моркио, Марото – Лами и Сляя // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 107–125. DOI: 10.17816/PED126107-125
7. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костиц М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы – болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. 2022. Т. 13, № 2. С. 61–88. DOI: 10.17816/PED13261-88
8. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. Москва: РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. 364 с.
9. Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Болезнь Ниманна – Пика тип С. Москва: МЗ РФ, 2019. 59 с.
10. Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика тип С. Москва: МЗ РФ, 2013. 29 с.
11. Семячкина А.Н., Букина Т.М., Курбатов М.Б., и др. Болезнь Ниманна – Пика типа А у детей // Российский вестник педиатрии и перинатологии. 2008. Т. 53, № 4. С. 52–57.
12. Anderson R.A., Byrum R.S., Coates P.M., Sando G.N. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease // PNAS. 1994. Vol. 91, No. 7. P. 2718–2722. DOI: 10.1073/pnas.91.7.2718

13. Anderson R.A., Rao N., Byrum R.S., et al. *In situ* localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesteryl esterase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3 // *Genomics*. 1993. Vol. 15, No. 1. P. 245–247. DOI: 10.1006/geno.1993.1052
14. Aslanidis C., Klima H., Lackner K.J., Schmitz G. Genomic organization of the human lysosomal acid lipase gene (LIPA) // *Genomics*. 1994. Vol. 20, No. 2. P. 329–331. DOI: 10.1006/geno.1994.1180
15. Aslanidis C., Ries S., Fehringer P., et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity // *Genomics*. 1996. Vol. 33, No. 1. P. 85–93. DOI: 10.1006/geno.1996.0162
16. Bauer P., Knoblich R., Bauer C., et al. NPC1: complete genomic sequence, mutation analysis, and characterization of haplotypes // *Hum Mutat*. 2002. Vol. 19, No. 1. P. 30–38. DOI: 10.1002/humu.10016
17. Blanchette-Mackie E.J., Dwyer N.K., Avene L.M., et al. Type C Niemann–Pick disease: low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol accumulation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes // *PNAS*. 1988. Vol. 85, No. 21. P. 8022–8026. DOI: 10.1073/pnas.85.21.8022
18. Burton B.K., Reed S.P. Acid lipase cross-reacting material in Wolman disease and cholesterol ester storage disease // *Am J Hum Genet*. 1981. Vol. 33. P. 203–208.
19. Burton B.K., Balwani M., Feillet F., et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373. P. 1010–1020. DOI: 10.1056/NEJMoa1501365
20. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G., et al. Niemann–Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis // *Science*. 1997. Vol. 277. P. 228–231.
21. Carstea E.D., Polymeropoulos M.H., Parker C.C., et al. Linkage of Niemann–Pick disease type C to human chromosome 18 // *PNAS*. 1993. Vol. 90, No. 5. P. 2002–2004. DOI: 10.1073/pnas.90.5.2002
22. Davidson C.D., Ali N.F., Micsenyi M.C., et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann–Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, No. 9. ID: 0006951. DOI: 10.1371/journal.pone.0006951
23. Du H., Duanmu M., Witte D., Grabowski G.A. Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholesteryl ester and triglyceride storage // *Hum Mol Genet*. 1998. Vol. 7, No. 9. P. 1347–1354. DOI: 10.1093/hmg/7.9.1347
24. Du H., Schiavi S., Levine M., et al. Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse // *Hum Mol Genet*. 2001. Vol. 10, No. 16. P. 1639–1648. DOI: 10.1093/hmg/10.16.1639
25. Elrick M.J., Pacheco C.D., Yu T., et al. Conditional Niemann–Pick C mice demonstrate cell autonomous Purkinje cell neurodegeneration // *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19, No. 5. P. 837–847. DOI: 10.1093/hmg/ddp552
26. Fernandez-Valero E.M., Ballart A., Iturriaga C., et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann–Pick type C patients: genotype-phenotype correlations // *Clin Genet*. 2005. Vol. 68, No. 3. P. 245–254. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00490.x
27. Friedland N., Liou H.-L., Lobel P., Stock A.M. Structure of a cholesterol-binding protein deficient in Niemann–Pick type C2 disease // *PNAS*. 2003. Vol. 100, No. 5. P. 2512–2517. DOI: 10.1073/pnas.0437840100
28. Fujiyama J., Sakuraba H., Kuriyama M., et al. A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease // *Hum Mutat*. 1996. Vol. 8. P. 377–380. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:4<377::AID-HUMU15>3.0.CO;2-#
29. Garver W.S., Francis G.A., Jelinek D., et al. The National Niemann–Pick C1 Disease Database: report of clinical features and health problems // *Am J Med Genet*. 2007. Vol. 143A, No. 11. P. 1204–1211. DOI: 10.1002/ajmg.a.31735
30. Greer W.L., Riddell D.C., Byers D.M., et al. Linkage of Niemann–Pick disease type D to the same region of human chromosome 18 as Niemann–Pick disease type C // *Am J Hum Genet*. 1997. Vol. 61. P. 139–142. DOI: 10.1086/513899
31. Greer W.L., Riddell D.C., Gillan T.L., et al. The Nova Scotia (type D) form of Niemann–Pick disease is caused by a 3097G-T transversion in NPC1 // *Am J Hum Genet*. 1998. Vol. 63, No. 1. P. 52–54. DOI: 10.1086/301931
32. Greer W.L., Riddell D.C., Murty S., et al. Linkage disequilibrium mapping of the Nova Scotia variant of Niemann–Pick disease // *Clin Genet*. 1999. Vol. 55, No. 4. P. 248–255. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.550406.x
33. Horinouchi K., Erlich S., Perl D.P., et al. Acid sphingomyelinase deficient mice: a model of types A and B Niemann–Pick disease // *Nat Genet*. 1995. Vol. 10. P. 288–293. DOI: 10.1038/ng0795-288
34. Ioannou Y.A. The structure and function of the Niemann–Pick C1 protein // *Mol Genet Metab*. 2000. Vol. 71, No. 1–2. P. 175–181. DOI: 10.1006/mgme.2000.3061
35. Kirchhoff C., Osterhoff C., Habben I., Ivell R. Cloning and analysis of mRNAs expressed specifically in the human epididymis // *Int J Androl*. 1990. Vol. 13, No. 2. P. 155–167. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1990.tb00972.x
36. Kirkegaard T., Roth A.G., Petersen N.H.T., et al. Hsp70 stabilizes lysosomes and reverts Niemann–Pick disease-associated lysosomal pathology // *Nature*. 2010. Vol. 463. P. 549–553. DOI: 10.1038/nature08710
37. Klima H., Ullrich K., Aslanidis C., et al. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with

- cholesteryl ester storage disease // *J Clin Invest.* 1993. Vol. 92, No. 6. P. 2713–2718. DOI: 10.1172/JCI116888
38. Ko D.C., Binkley J., Sidow A., Scott M.P. The integrity of a cholesterol-binding pocket in Niemann–Pick C2 protein is necessary to control lysosome cholesterol levels // *PNAS.* 2003. Vol. 100, No. 5. P. 2518–2525. DOI: 10.1073/pnas.0530027100
39. Koch G., Lalley P.A., McAvoy M., Shows T.B. Assignment of LIPA, associated with human acid lipase deficiency to human chromosome 10 and comparative assignment to mouse chromosome 19 // *Somat Cell Genet.* 1981. Vol. 7. P. 345–358. DOI: 10.1007/BF01538859
40. Kohli R., Ratziu V., Fiel M.I., et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group // *Mol Genet Metab.* 2020. Vol. 129, No. 2. P. 59–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004
41. Kurimasa A., Ohno K., Oshimura M. Restoration of cholesterol metabolism in 3T3 cell lines derived from the sphingomyelinosis mouse (spm/spm) by transfer of a human chromosome 18 // *Hum Genet.* 1993. Vol. 92. P. 157–162. DOI: 10.1007/BF00219684
42. Langmade S.J., Gale S.E., Frolov A., et al. Pregnane X receptor (PXR) activation: a mechanism for neuroprotection in a mouse model of Niemann–Pick C disease // *PNAS.* 2006. Vol. 103, No. 37. P. 13807–13812. DOI: 10.1073/pnas.0606218103
43. Levran O., Desnick R.J., Schuchman E.H. Niemann–Pick type B disease: identification of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/phenotype correlations in the type A and B patients // *J Clin Invest.* 1991. Vol. 88, No. 3. P. 806–810. DOI: 10.1172/JCI115380
44. Levran O., Desnick R.J., Schuchman E.H. Identification and expression of a common missense mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A Niemann–Pick disease patients // *Blood.* 1992. Vol. 80. P. 2081–2087. DOI: 10.1182/blood.V80.8.2081.bloodjournal8082081
45. Levran O., Desnick R.J., Schuchman E.H. Type A Niemann–Pick disease: a frame shift mutation in the acid sphingomyelinase gene (fsP330) occurs in Ashkenazi Jewish patients // *Hum Mutat.* 1993. Vol. 2, No. 4. P. 317–319. DOI: 10.1002/humu.1380020414
46. Liu B. Therapeutic potential of cyclodextrins in the treatment of Niemann–Pick type C disease // *Clin Lipidol.* 2012. Vol. 7, No. 3. P. 289–301. DOI: 10.2217/clp.12.31
47. Lloyd-Evans E., Morgan A.J., He X., et al. Niemann–Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium // *Nat Med.* 2008. Vol. 14. P. 1247–1255. DOI: 10.1038/nm.1876
48. Loftus S.K., Erickson R.P., Walkley S.U., et al. Rescue of neurodegeneration in Niemann–Pick C mice by a prion-promoter-driven Npc1 cDNA transgene // *Hum Mol Genet.* 2002. Vol. 11, No. 24. P. 3107–3114. DOI: 10.1093/hmg/11.24.3107
49. Loftus S.K., Morris J.A., Carstea E.D., et al. Murine model of Niemann–Pick C disease: mutation in a cholesterol homeostasis gene // *Science.* 1997. Vol. 277, No. 5323. P. 232–235. DOI: 10.1126/science.277.5323.232
50. Lyseng-Williamson K.A. Miglustat: a review of its use in Niemann–Pick disease type C // *Drugs.* 2014. Vol. 74, No. 1. P. 61–74. DOI: 10.1007/s40265-013-0164-6
51. McGovern M.M., Lippa N., Bagiella E., et al. Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease // *Genet Med.* 2013. Vol. 15, No. 8. P. 618–623. DOI: 10.1038/gim.2013.4
52. Marathe S., Miranda S.R.P., Devlin C., et al. Creation of a mouse model for non-neurological (type B) Niemann–Pick disease by stable, low level expression of lysosomal sphingomyelinase in the absence of secretory sphingomyelinase: relationship between brain intra-lysosomal enzyme activity and central nervous system function // *Hum Mol Genet.* 2000. Vol. 9, No. 13. P. 1967–1976. DOI: 10.1093/hmg/9.13.1967
53. Maslen C.L., Babcock D., Illingworth D.R. Occurrence of a mutation associated with Wolman disease in a family with cholesteryl ester storage disease // *J Inher Metab Dis.* 1995. Vol. 18, No. 5. P. 620–623. DOI: 10.1007/BF02436008
54. McGovern M.M., Wasserstein M.P., Kirmse B., et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann–Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency) // *Genet Med.* 2016. Vol. 18, No. 1. P. 34–40. DOI: 10.1038/gim.2015.24
55. Millat G., Chikh K., Naureckiene S., et al. Niemann–Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group // *Am J Hum Genet.* 2001. Vol. 69, No. 5. P. 1013–1021. DOI: 10.1086/324068
56. Millat G., Marcais C., Tomasetto C., et al. Niemann–Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop // *Am J Hum Genet.* 2001. Vol. 68, No. 6. P. 1373–1385. DOI: 10.1086/320606
57. Miyawaki S., Yoshida H., Mitsuoka S., et al. A mouse model for Niemann–Pick disease: influence of genetic background on disease expression in spm/spm mice // *J Hered.* 1986. Vol. 77, No. 6. P. 379–384. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a110265
58. Morris J.A., Zhang D., Coleman K.G., et al. The genomic organization and polymorphism analysis of the human Niemann–Pick C1 gene // *Biochem Biophys Res Commun.* 1999. Vol. 261, No. 2. P. 493–498. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1070

59. Naureckiene S., Sleat D.E., Lackland H., et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann–Pick C disease // *Science*. 2000. Vol. 290, No. 5500. P. 2298–2301. DOI: 10.1126/science.290.5500.2298
60. Otterbach B., Stoffel W. Acid sphingomyelinase-deficient mice mimic the neurovisceral form of human lysosomal storage disease (Niemann–Pick disease) // *Cell*. 1995. Vol. 81. P. 1053–1061. DOI: 10.1016/S0092-8674(05)80010-8
61. Ottinger E.A., Kao M.L., Carrillo-Carrasco N., et al. Collaborative development of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin for the treatment of Niemann–Pick type C1 disease // *Curr Top Med Chem*. 2014. Vol. 14, No. 3. P. 330–339. DOI: 10.2174/1568026613666131127160118
62. Park W.D., O'Brien J.F., Lundquist P.A., et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann–Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1 // *Hum Mutat*. 2003. Vol. 22, No. 4. P. 313–325. DOI: 10.1002/humu.10255
63. Pastores G.M., Hughes D.A. Lysosomal acid lipase deficiency: therapeutic options // *Drug Des Devel Ther*. 2020. Vol. 14. P. 591–601. DOI: 10.2147/DDDT.S149264
64. Patel S.C., Suresh S., Kumar U., et al. Localization of Niemann–Pick C1 protein in astrocytes: implications for neuronal degeneration in Niemann–Pick type C disease // *PNAS*. 1999. Vol. 96, No. 4. P. 1657–1662. DOI: 10.1073/pnas.96.4.1657
65. Patterson M.C., Hendriksz Ch.J., Walterfang M., et al. Frits Wijburgon behalf of the NP-C Guidelines Working Group Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update // *Mol Genet Metab*. 2012. Vol. 106, No. 3. P. 330–344. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012
66. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H., et al. Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study // *Lancet Neurol*. 2007. Vol. 6, No. 9. P. 765–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70194-1
67. Da Veiga Pereira L., Desnick R.J., Adler D.A., et al. Regional assignment of the human acid sphingomyelinase gene (SMPD1) by PCR analysis of somatic cell hybrids and in situ hybridization to 11p15.1-p15.4 // *Genomics*. 1991. Vol. 9, No. 2. P. 229–234. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90246-B
68. Quintern L.E., Schuchman E.H., Levran O., et al. Isolation of cDNA clones encoding human acid sphingomyelinase: occurrence of alternatively processed transcript // *EMBO J*. 1989. Vol. 5. P. 2469–2473. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08382.x
69. Ribeiro I., Marcao A., Amaral O., et al. Niemann–Pick type C disease: *NPC1* mutations associated with severe and mild cellular cholesterol trafficking alterations // *Hum Genet*. 2001. Vol. 109. P. 24–32. DOI: 10.1007/s004390100531
70. Sakai Y., Miyawaki S., Shimizu A., et al. A molecular genetic linkage map of mouse chromo-
- some 18, including spm, Gr1, Fim-2/c-fms, and Mbp // *Biochem Genet*. 1991. Vol. 29. P. 103–113. DOI: 10.1007/BF00578243
71. Samaranch L., Pérez-Cañamás A., Soto-Huelin B., et al. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann–Pick disease type A // *Sci Transl Med*. 2019. Vol. 11, No. 506. ID eaat3738. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat3738
72. Schuchman E.H., Suchi M., Takahashi T., et al. Human acid sphingomyelinase: isolation, nucleotide sequence, and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs // *J Biol Chem*. 1991. Vol. 266, No. 13. P. 8531–8539. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)93007-3
73. Schuchman E.H., Levran O., Pireira L.V., Desnick R.J. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SPMD1) // *Genomics*. 1992. Vol. 12, No. 2. P. 197–205. DOI: 10.1016/0888-7543(92)90366-Z
74. Schuchman E.H. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease // *J Inherit Metab Dis*. 2007. Vol. 30, No. 5. P. 654–663. DOI: 10.1007/s10545-007-0632-9
75. Sidhu R., Kell P., Dietzen D.J., et al. Application of N-palmitoyl-O-phosphocholineserine for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann–Pick type C disease // *Mol Genet Metab*. 2020. Vol. 129, No. 4. P. 292–302. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.007
76. Simonaro C.M., Desnick R.J., McGovern M.M., et al. The demographics and distribution of type B Niemann–Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations // *Am J Hum Genet*. 2002. Vol. 71, No. 6. P. 1413–1419. DOI: 10.1086/345074
77. Sleat D.E., Wiseman J.A., El-Banna M., et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport // *PNAS*. 2004. Vol. 101, No. 16. P. 5886–5891. DOI: 10.1073/pnas.0308456101
78. Steinberg S.J., Ward C.P., Fensom A.H. Complementation studies in Niemann–Pick disease type C indicate the existence of a second group // *J Med Genet*. 1994. Vol. 31. P. 317–320. DOI: 10.1136/jmg.31.4.317
79. Suchi M., Denur T., Desnick R.J., et al. Retroviral-mediated transfer of the human acid sphingomyelinase cDNA: correction metabolic defect in cultured Niemann–Pick disease cells // *PNAS*. 1992. Vol. 89, No. 8. P. 3227–3231. DOI: 10.1073/pnas.89.8.3227
80. Takahashi T., Suchi M., Desnick R.J., et al. Identification and expression of five mutations in the human acid sphingomyelinase gene causing type A and B Niemann–Pick disease: molecular evidence for genetic heterogeneity in the neuronopathic and non-neuronopathic forms // *J Biol Chem*. 1992. Vol. 267, No. 18. P. 12552–12558. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)42312-5

81. Thomas G.H., Tuck-Muller C.M., Miller C.S., Reynolds L.W. Correction of sphingomyelinase deficiency in Niemann–Pick disease type C fibroblasts by removal of lipoprotein fraction from culture media // *J Inherit Metab Dis.* 1989. Vol. 12, No. 2. P. 139–151. DOI: 10.1007/BF01800716
82. Vance J.E. Lipid imbalance in the neurological disorder, Niemann–Pick C disease // *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580, No. 23. P. 5518–5524. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.06.008
83. Vanier M.T., Duthel S., Rodriguez-Lafrasse C., et al. Genetic heterogeneity in Niemann–Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis // *Am J Hum Genet.* 1996. Vol. 58. P. 118–125.
84. Vanier M.T., Ferlinz K., Rousson R., et al. Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann–Pick disease type B patients from northern Africa // *Hum Genet.* 1993. Vol. 92. P. 325–330. DOI: 10.1007/BF01247328
85. Vanier M.T., Millat G. Niemann–Pick disease type C // *Clin Genet.* 2003. Vol. 64, No. 4. P. 269–281. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00147.x
86. Vanier M.T., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R., et al. Type C Niemann–Pick disease: biochemical aspects and phenotypic heterogeneity // *Dev Neurosci.* 1991. Vol. 13, No. 4–5. P. 307–314. DOI: 10.1159/000112178
87. Vanier M.T., Wenger D.A., Comly M.E., et al. Niemann–Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification: a collaborative study on 70 patients // *Clin Genet.* 1988. Vol. 33, No. 5. P. 331–348. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03460.x
88. Verot L., Chikh K., Freydere E., et al. Niemann–Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2 // *Clin Genet.* 2007. Vol. 71, No. 4. P. 320–330. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00782.x
89. Wasserstein M.P., Jones S.A., Soran H., et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency // *Mol Genet Metab.* 2015. Vol. 116, No. 1–2. P. 88–97. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.05.013
90. Wassif C.A., Cross J.L., Iben J., et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann–Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets // *Genet Med.* 2016. Vol. 18, No. 1. P. 41–48. DOI: 10.1038/gim.2015.25
91. Winsor E.J.T., Welch J.P. Genetic and demographic aspects of Nova Scotia Niemann–Pick disease (type D) // *Am J Hum Genet.* 1978. Vol. 30. P. 530–538.
92. Yamamoto T., Nanba E., Ninomiya H., et al. NPC1 gene mutations in Japanese patients with Niemann–Pick disease type C // *Hum Genet.* 1999. Vol. 105. P. 10–16. DOI: 10.1007/s004399900059

**REFERENCES**

1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. *Meditinskije laboratornye tekhnologii. 3rd edition. Vol. 2.* Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83
3. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolеваний.* Saint Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)
4. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(30):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
5. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):69–81. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81
6. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII – Morquio, Marote–Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):107–125. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED126107-125
7. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kosistik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses – Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(2):61–88. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13261-88
8. Krasnopol'skaya KD. *Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv. Spravochnoe posobie dlya vrachei.* Moscow: ROO Tsentr sotsial'noi adaptatsii i reabilitatsii detei "Fokhat", 2005. 364 p. (In Russ.)
9. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov, Soyuz pediatrov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii. Bolezn' Nimanna-Pika tip S.* Moscow: MZ RF; 2019. 59 p. (In Russ.)
10. Novikov PV, Semyachkina AN, Voinova VYu, Zakharova EYu. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika tip S.* Moscow: MZ RF; 2013. 29 p. (In Russ.)
11. Semyachkina AN, Bukina TM, Kurbatov MB, et al. Niemann–Pick a disease in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2008;53(4):52–57. (In Russ.)
12. Anderson RA, Byrum RS, Coates PM, Sando GN. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. *PNAS.* 1994;91(7): 2718–2722. DOI: 10.1073/pnas.91.7.2718
13. Anderson RA, Rao N, Byrum RS, et al. *In situ* localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesteryl esterase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics.* 1993;15(1):245–247. DOI: 10.1006/geno.1993.1052

14. Aslanidis C, Klima H, Lackner KJ, Schmitz G. Genomic organization of the human lysosomal acid lipase gene (LIPA). *Genomics*. 1994;20(2):329–331. DOI: 10.1006/geno.1994.1180
15. Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics*. 1996;33(1):85–93. DOI: 10.1006/geno.1996.0162
16. Bauer P, Knoblich R, Bauer C, et al. NPC1: complete genomic sequence, mutation analysis, and characterization of haplotypes. *Hum Mutat*. 2002;19(1):30–38. DOI: 10.1002/humu.10016
17. Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Avende LM, et al. Type C Niemann–Pick disease: low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol accumulation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes. *PNAS*. 1988;85(21): 8022–8026. DOI: 10.1073/pnas.85.21.8022
18. Burton BK, Reed SP. Acid lipase cross-reacting material in Wolman disease and cholesterol ester storage disease. *Am J Hum Genet*. 1981;33:203–208.
19. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373:1010–1020. DOI: 10.1056/NEJMoa1501365
20. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al. Niemann–Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*. 1997;277:228–231.
21. Carstea ED, Polymeropoulos MH, Parker CC, et al. Linkage of Niemann–Pick disease type C to human chromosome 18. *PNAS*. 1993;90(5):2002–2004. DOI: 10.1073/pnas.90.5.2002
22. Davidson CD, Ali NF, Micsenyi MC, et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann–Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One*. 2009;4(9): 0006951. DOI: 10.1371/journal.pone.0006951
23. Du H, Duanmu M, Witte D, Grabowski GA. Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholestrylo ester and triglyceride storage. *Hum Mol Genet*. 1998;7(9): 1347–1354. DOI: 10.1093/hmg/7.9.1347
24. Du H, Schiavi S, Levine M, et al. Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse. *Hum Mol Genet*. 2001;10(16):1639–1648. DOI: 10.1093/hmg/10.16.1639
25. Elrick MJ, Pacheco CD, Yu T, et al. Conditional Niemann–Pick C mice demonstrate cell autonomous Purkinje cell neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. 2010;19(5):837–847. DOI: 10.1093/hmg/ddp552
26. Fernandez-Valero EM, Ballart A, Iturriaga C, et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann–Pick type C patients: genotype–phenotype correlations. *Clin Genet*. 2005;68(3):245–254. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00490.x
27. Friedland N, Liou H-L, Lobel P, Stock AM. Structure of a cholesterol-binding protein deficient in Niemann–Pick type C2 disease. *PNAS*. 2003;100(5):2512–2517. DOI: 10.1073/pnas.0437840100
28. Fujiyama J, Sakuraba H, Kuriyama M, et al. A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease. *Hum Mutat*. 1996;8:377–380. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:4<377::AID-HUMU15>3.0.CO;2-#
29. Garver WS, Francis GA, Jelinek D, et al. The National Niemann–Pick C1 Disease Database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet*. 2007;143A(11):1204–1211. DOI: 10.1002/ajmg.a.31735
30. Greer WL, Riddell DC, Byers DM, et al. Linkage of Niemann–Pick disease type D to the same region of human chromosome 18 as Niemann–Pick disease type C. *Am J Hum Genet*. 1997;61:139–142. DOI: 10.1086/513899
31. Greer WL, Riddell DC, Gillan TL, et al. The Nova Scotia (type D) form of Niemann–Pick disease is caused by a 3097G-T transversion in NPC1. *Am J Hum Genet*. 1998;63(1):52–54. DOI: 10.1086/301931
32. Greer WL, Riddell DC, Murty S, et al. Linkage disequilibrium mapping of the Nova Scotia variant of Niemann–Pick disease. *Clin Genet*. 1999;55(4):248–255. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.550406.x
33. Horinouchi K, Erlich S, Perl DP, et al. Acid sphingomyelinase deficient mice: a model of types A and B Niemann–Pick disease. *Nat Genet*. 1995;10:288–293. DOI: 10.1038/ng0795-288
34. Ioannou YA. The structure and function of the Niemann–Pick C1 protein. *Mol Genet Metab*. 2000;71 (1–2):175–181. DOI: 10.1006/mgme.2000.3061
35. Kirchhoff C, Osterhoff C, Habben I, Ivell R. Cloning and analysis of mRNAs expressed specifically in the human epididymis. *Int J Androl*. 1990;13(2):155–167. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1990.tb00972.x
36. Kirkegaard T, Roth AG, Petersen NHT, et al. Hsp70 stabilizes lysosomes and reverts Niemann–Pick disease-associated lysosomal pathology. *Nature*. 2010;463:549–553. DOI: 10.1038/nature08710
37. Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, et al. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholestrylo ester storage disease. *J Clin Invest*. 1993;92(60):2713–2718. DOI: 10.1172/JCI116888
38. Ko DC, Binkley J, Sidow A, Scott MP. The integrity of a cholesterol-binding pocket in Niemann–Pick C2 protein is necessary to control lysosome cholesterol levels. *PNAS*. 2003;100(5):2518–2525. DOI: 10.1073/pnas.0530027100

39. Koch G, Lalley PA, McAvoy M, Shows TB. Assignment of LIPA, associated with human acid lipase deficiency to human chromosome 10 and comparative assignment to mouse chromosome 19. *Somat Cell Genet.* 1981;7:345–358. DOI: 10.1007/BF01538859
40. Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):59–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004
41. Kurimasa A, Ohno K, Oshimura M. Restoration of cholesterol metabolism in 3T3 cell lines derived from the sphingomyelinosis mouse (spm/spm) by transfer of a human chromosome 18. *Hum Genet.* 1993;92: 157–162. DOI: 10.1007/BF00219684
42. Langmade SJ, Gale SE, Frolov A, et al. Pregnen X receptor (PXR) activation: a mechanism for neuroprotection in a mouse model of Niemann–Pick C disease. *PNAS.* 2006;103(37):13807–13812. DOI: 10.1073/pnas.0606218103
43. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann–Pick type B disease: identification of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/phenotype correlations in the type A and B patients. *J Clin Invest.* 1991;88(3):806–810. DOI: 10.1172/JCI115380
44. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Identification and expression of a common missense mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A Niemann–Pick disease patients. *Blood.* 1992;80:2081–2087. DOI: 10.1182/blood.V80.8.2081.bloodjournal8082081
45. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Type A Niemann–Pick disease: a frame shift mutation in the acid sphingomyelinase gene (fsP330) occurs in Ashkenazi Jewish patients. *Hum Mutat.* 1993;2(4):317–319. DOI: 10.1002/humu.1380020414
46. Liu B. Therapeutic potential of cyclodextrins in the treatment of Niemann–Pick type C disease. *Clin Lipidol.* 2012;7(3):289–301. DOI: 10.2217/clp.12.31
47. Lloyd-Evans E, Morgan AJ, He X, et al. Niemann–Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. *Nat Med.* 2008;14:1247–1255. DOI: 10.1038/nm.1876
48. Loftus SK, Erickson RP, Walkley SU, et al. Rescue of neurodegeneration in Niemann–Pick C mice by a prion-promoter-driven Npc1 cDNA transgene. *Hum Mol Genet.* 2002;11(24):3107–3114. DOI: 10.1093/hmg/11.24.3107
49. Loftus SK, Morris JA, Carstea ED, et al. Murine model of Niemann–Pick C disease: mutation in a cholesterol homeostasis gene. *Science.* 1997;277(5323):232–235. DOI: 10.1126/science.277.5323.232
50. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann–Pick disease type C. *Drugs.* 2014;74(1): 61–74. DOI: 10.1007/s40265-013-0164-6
51. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease. *Genet Med.* 2013;15(8):618–623. DOI: 10.1038/gim.2013.4
52. Marathe S, Miranda SRP, Devlin C, et al. Creation of a mouse model for non-neurological (type B) Niemann–Pick disease by stable, low level expression of lysosomal sphingomyelinase in the absence of secretory sphingomyelinase: relationship between brain intra-lysosomal enzyme activity and central nervous system function. *Hum Mol Genet.* 2000;9(13): 1967–1976. DOI: 10.1093/hmg/9.13.1967
53. Maslen CL, Babcock D, Illingworth DR. Occurrence of a mutation associated with Wolman disease in a family with cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis.* 1995;18(5):620–623. DOI: 10.1007/BF02436008
54. McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann–Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). *Genet Med.* 2016;18(1):34–40. DOI: 10.1038/gim.2015.24
55. Millat G, Chikh K, Naureckiene S, et al. Niemann–Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group. *Am J Hum Genet.* 2001;69(5):1013–1021. DOI: 10.1086/324068
56. Millat G, Marcais C, Tomasetto C, et al. Niemann–Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1373–1385. DOI: 10.1086/320606
57. Miyawaki S, Yoshida H, Mitsuoka S, et al. A mouse model for Niemann–Pick disease: influence of genetic background on disease expression in spm/spm mice. *J Hered.* 1986;77(6):379–384. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a110265
58. Morris JA, Zhang D, Coleman KG, et al. The genomic organization and polymorphism analysis of the human Niemann–Pick C1 gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;261(2):493–498. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1070
59. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann–Pick C disease. *Science.* 2000;290(5500):2298–2301. DOI: 10.1126/science.290.5500.2298
60. Otterbach B, Stoffel W. Acid sphingomyelinase-deficient mice mimic the neurovisceral form of human lysosomal storage disease (Niemann–Pick disease). *Cell.* 1995;81: 1053–1061. DOI: 10.1016/S0092-8674(05)80010-8

61. Ottinger EA, Kao ML, Carrillo-Carrasco N, et al. Collaborative development of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin for the treatment of Niemann–Pick type C1 disease. *Curr Top Med Chem.* 2014;14(3):330–339. DOI: 10.2174/1568026613666131127160118
62. Park WD, O'Brien JF, Lundquist PA, et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann–Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. *Hum Mutat.* 2003;22(40):313–325. DOI: 10.1002/humu.10255
63. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:591–601. DOI: 10.2147/DDDT.S149264
64. Patel SC, Suresh S, Kumar U, et al. Localization of Niemann–Pick C1 protein in astrocytes: implications for neuronal degeneration in Niemann–Pick type C disease. *PNAS.* 1999;96(4):1657–1662. DOI: 10.1073/pnas.96.4.1657
65. Patterson MC, Hendriksz ChJ, Walterfang M, et al. Frits Wijburgon behalf of the NP-C Guidelines Working Group Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):330–344. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012
66. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):765–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70194-1
67. Da Veiga Pereira L, Desnick RJ, Adler DA, et al. Regional assignment of the human acid sphingomyelinase gene (SMPD1) by PCR analysis of somatic cell hybrids and in situ hybridization to 11p15.1-p15.4. *Genomics.* 1991;9(2): 229–234. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90246-B
68. Quintern LE, Schuchman EH, Levran O, et al. Isolation of cDNA clones encoding human acid sphingomyelinase: occurrence of alternatively processed transcript. *EMBO J.* 1989;5:2469–2473. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08382.x
69. Ribeiro I, Marcao A, Amaral O, et al. Niemann–Pick type C disease: NPC1 mutations associated with severe and mild cellular cholesterol trafficking alterations. *Hum Genet.* 2001;109:24–32. DOI: 10.1007/s004390100531
70. Sakai Y, Miyawaki S, Shimizu A, et al. A molecular genetic linkage map of mouse chromosome 18, including spm, Grl1, Fim-2/c-fms, and Mbp. *Biochem Genet.* 1991;29:103–113. DOI: 10.1007/BF00578243
71. Samaranch L, Pérez-Cañamás A, Soto-Huelin B, et al. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann–Pick disease type A. *Sci Transl Med.* 2019;11(506):eaat3738. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat3738
72. Schuchman EH, Suchi M, Takahashi T, et al. Human acid sphingomyelinase: isolation, nucleotide sequence, and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs. *J Biol Chem.* 1991;266(13): 8531–8539. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)93007-3
73. Schuchman EH, Levran O, Pireira LV, Desnick RJ. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1). *Genomics.* 1992;12(2):197–205. DOI: 10.1016/0888-7543(92)90366-Z
74. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):654–663. DOI: 10.1007/s10545-007-0632-9
75. Sidhu R, Kell P, Dietzen DJ, et al. Application of N-palmitoyl-O-phosphocholineserine for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann–Pick type C disease. *Mol Genet Metab.* 2020;129(4): 292–302. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.007
76. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, et al. The demographics and distribution of type B Niemann–Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1413–1419. DOI: 10.1086/345074
77. Sleat DE, Wiseman JA, El-Banna M, et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *PNAS.* 2004;101(16): 5886–5891. DOI: 10.1073/pnas.0308456101
78. Steinberg SJ, Ward CP, Fensom AH. Complementation studies in Niemann–Pick disease type C indicate the existence of a second group. *J Med Genet.* 1994;31:317–320. DOI: 10.1136/jmg.31.4.317
79. Suchi M, Denur T, Desnick RJ, et al. Retroviral-mediated transfer of the human acid sphingomyelinase cDNA: correction metabolic defect in cultured Niemann–Pick disease cells. *PNAS.* 1992;89(8):3227–3231. DOI: 10.1073/pnas.89.8.3227
80. Takahashi T, Suchi M, Desnick RJ, et al. Identification and expression of five mutations in the human acid sphingomyelinase gene causing type A and B Niemann–Pick disease: molecular evidence for genetic heterogeneity in the neuronopathic and non-neuronopathic forms. *J Biol Chem.* 1992;267(18): 12552–12558. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)42312-5
81. Thomas GH, Tuck-Muller CM, Miller CS, Reynolds LW. Correction of sphingomyelinase deficiency in Niemann–Pick disease type C fibroblasts by removal of lipoprotein fraction from culture media. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12(2):139–151. DOI: 10.1007/BF01800716
82. Vance JE. Lipid imbalance in the neurological disorder, Niemann–Pick C disease. *FEBS Lett.* 2006;580(23): 5518–5524. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.06.008
83. Vanier MT, Duthel S, Rodriguez-Lafrasse C, et al. Genetic heterogeneity in Niemann–Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 1996;58:118–125.

84. Vanier MT, Ferlinz K, Rousson R, et al. Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann–Pick disease type B patients from northern Africa. *Hum Genet.* 1993;92: 325–330. DOI: 10.1007/BF01247328
85. Vanier MT, Millat G. Niemann–Pick disease type C. *Clin Genet.* 2003;64(4):269–281. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00147.x
86. Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, et al. Type C Niemann–Pick disease: biochemical aspects and phenotypic heterogeneity. *Dev Neurosci.* 1991; 13(4–5):307–314. DOI: 10.1159/000112178
87. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, et al. Niemann–Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification: a collaborative study on 70 patients. *Clin Genet.* 1988;33(5):331–348. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03460.x
88. Verot L, Chikh K, Freydiere E, et al. Niemann–Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. *Clin Genet.* 2007;71(4):320–330. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00782.x
89. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2015; 116(1–2):88–97. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.05.013
90. Wassif CA, Cross JL, Iben J, et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann–Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med.* 2016;18(1):41–48. DOI: 10.1038/gim.2015.25
91. Winsor EJT, Welch JP. Genetic and demographic aspects of Nova Scotia Niemann–Pick disease (type D). *Am J Hum Genet.* 1978;30:530–538.
92. Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, et al. NPC1 gene mutations in Japanese patients with Niemann–Pick disease type C. *Hum Genet.* 1999;105:10–16. DOI: 10.1007/s004399900059

#### ◆ Информация об авторах

**Виктория Николаевна Горбунова** – д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru

**\*Наталья Валерьевна Бучинская** – канд. мед. наук, педиатр, врач-генетик консультативного отделения. СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медицинско-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

**Victoria N. Gorbunova** – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru

**\*Natalia V. Buchinskaia** – MD, PhD, Pediatrician, Geneticist. St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13429-40>

Научная статья

## РИСКИ МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ХОРИОАМНИОНИТОМ

© Е.А. Шеварева<sup>1,2</sup>, А.М. Савичева<sup>1,3</sup>, Л.А. Федорова<sup>1</sup>, К.В. Шалепо<sup>1,3</sup>, Г.В. Гриненко<sup>2</sup>, О.В. Невмержицкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городской перинatalный центр № 1, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Шеварева Е.А., Савичева А.М., Федорова Л.А., Шалепо К.В., Гриненко Г.В., Невмержицкая О.В. Риски микробной колонизации новорожденных, родившихся у матерей с хориоамнионитом // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13429-40>

**Актуальность.** Хориоамнионит, или внутриамниотическая инфекция, – это инфекция плодных оболочек и амниотической полости, вызванная полимикробными ассоциациями, в том числе *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В – СГВ), преимущественно локализующиеся в нижнем отделе генитального тракта. Колонизация ребенка СГВ происходит в результате восходящего инфицирования от матери, в интранатальном периоде во время прохождения через естественные родовые пути матери. Колонизация кожи и слизистых оболочек ребенка в подавляющем большинстве случаев протекает без клинической реализации инфекционного процесса, лишь у 2–5 % инфицированных новорожденных развивается инфекция, ассоциированная со СГВ.

**Цель** – исследование микрофлоры влагалища и полости матки у женщин с хориоамнионитом и определение степени колонизации новорожденных.

**Материалы и методы.** Проведены микробиологические обследования 113 пар мать – ребенок. Основная группа (I группа): беременные с доношенным сроком беременности ( $\geq 37$  нед.), у которых был диагностирован клинический хориоамнионит и назначены антибактериальные препараты, и их новорожденные дети ( $n = 77$ ). Группа сравнения (II группа): 36 беременных без клинического хориоамнионита с гестационным возрастом  $\geq 37$  нед. и их новорожденные дети с физиологическим течением раннего неонатального периода. Клиническим материалом для исследования стали: отделяемое заднего свода влагалища и внутренней поверхности стенок матки при оперативном родоразрешении у рожениц с клиническими признаками хориоамнионита (I группа) и без клинического проявления хориоамнионита (II группа). Материал получали при повышенной температуре тела рожениц в I группе и в первом периоде родов – во II группе. Клиническим материалом для исследования у новорожденных служили пуповинная кровь, поверхность кожи заушной складки, отделяемое полости рта и отделяемое трахеобронхиального дерева (в случае респираторной терапии с помощью искусственной вентиляции легких).

**Результаты исследования.** При бактериологическом исследовании у женщин I группы частота выделения из отделяемого влагалища микроорганизмов составила: *Enterococcus faecalis* 31,8 %, *S. agalactiae* (СГВ) 30,3 % и *Escherichia coli* 24,2 %. Доля *S. agalactiae* в количестве  $10^6$  КОЕ/мл была в 70 % случаев. Доля *E. coli* в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл – 75 %, доля *Candida albicans* – 72 %. Среди микроорганизмов, выделенных из полости матки, доля *S. agalactiae* в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл составила 60 %, *E. coli* – 100 %. При бактериологическом исследовании обследованных детей *S. agalactiae* был выделен практически из всех исследуемых локусов новорожденных. При проведении сравнительных исследований показано, что колонизация новорожденных детей наиболее часто была вызвана *S. agalactiae*, *E. faecalis* и *E. coli*. Частота передачи этих микроорганизмов плоду и новорожденному при наличии их у матери составляет 100 % для *S. agalactiae* и 18–50 % для *E. faecalis* и *E. coli*. У всех обследованных детей основной группы и с наличием *S. agalactiae* в полости матки их матерей ( $n = 5$ ) эти микроорганизмы были выделены из разных локусов (во всех случаях – с поверхности кожи заушной складки и из отделяемого полости рта, и в трех случаях – из пуповинной крови), однако клинические проявления инфекционного процесса не развил ни один ребенок.

**Заключение.** Несмотря на антибактериальную терапию хориоамнионита у женщин, частота выделения микроорганизмов как из влагалища, так и из полости матки остается высокой. В большинстве случаев новорожденные от матерей с хориоамнионитом, колонизированные микроорганизмами, в том числе *S. agalactiae*, не развивают клиническую картину инфекционного процесса. Необходимы дальнейшие исследования по разработке профилактических мероприятий в отношении перинатальных и неонатальных инфекций.

**Ключевые слова:** клинический хориоамнионит; внутриамниотическая инфекция; новорожденный; антибактериальная терапия; стрептококк группы В.

Поступила: 14.06.2022

Одобрена: 15.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13429-40>

Research Article

## RISKS OF MICROBIAL COLONIZATION IN NEWBORN BORN TO MOTHERS WITH CHORIOAMNIOTIS

© Ekaterina A. Shevareva<sup>1,2</sup>, Alevtina M. Savicheva<sup>1,3</sup>, Larisa A. Fedorova<sup>1</sup>, Kira V. Shalepo<sup>1,3</sup>, Galina V. Grinenko<sup>2</sup>, Oksana V. Nevmerzhitskaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shevareva EA, Savicheva AM, Fedorova LA, Shalepo KV, Grinenko GV, Nevmerzhitskaia OV. Risks of microbial colonization in newborn born to mothers with chorioamnionitis *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):29-40. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13429-40>

**BACKGROUND:** Chorioamnionitis, or intra-amniotic infection, is an infection of the membranes and amniotic cavity caused by polymicrobial associations, including *Streptococcus agalactiae* (SGB), predominantly localised to the lower genital tract of women. The colonization of an infant with GBS occurs as a result of ascending infection from the mother, in the intranatal period during passage through the natural birth canal of the mother. Colonization of the skin and mucous membranes of the infant in the vast majority of cases proceeds without the clinical implementation of the infectious process, only 2-5% of infected newborns develop an infection associated with GBS.

**AIM:** The aim of the study is to investigate the vaginal and uterine microflora in women with chorioamnionitis and to determine the degree of neonatal colonization.

**MATERIALS AND METHODS:** A microbiological examination was undertaken in 113 mother-child pairs. Main group (group I): pregnant women with full-term pregnancy ( $\geq 37$  weeks' gestation) who were diagnosed with clinical chorioamnionitis and prescribed antibacterial agents, and their newborns ( $n = 77$ ). Comparison group (group II): 36 pregnant women without clinical chorioamnionitis with a gestational age of  $\geq 37$  weeks' gestation and their newborns with a physiological course of the early neonatal period. Clinical specimens: secretions from the posterior vaginal fornix and the inner surface of the uterine wall at surgical delivery in women in labour with clinical signs of chorioamnionitis (group I) and without clinical manifestations of chorioamnionitis (group II). Material was obtained at the height of body temperature in group I and during the 1<sup>st</sup> period of labour in group II. The clinical materials were umbilical cord blood, skin surface of the occipital fold, discharge from the cavity, and discharge from the tracheobronchial tree (in case of respiratory therapy with ventilator therapy).

**RESULTS:** At bacteriological examination in women of Group I the frequency of microorganism isolation from the vaginal discharge was: *Enterococcus faecalis* – 31.8%, *S. agalactiae* (SGB) – 30.3% and *Escherichia coli* – 24.2%. The proportion of SGB at  $10^6$  CFU/ml was 70%. The proportion of *E. coli* at  $10^6$  CFU/ml was 75% and that of *Candida albicans* 72%. Among microorganisms isolated from the uterine cavity, the proportion of SGB at  $10^6$  CFU/ml was 60%, *E. coli* 100%. Bacteriological testing of the examined children showed that *S. agalactiae* (SGB), *E. faecalis* and *E. coli* were isolated from almost all neonatal loci studied. Comparative studies have shown that the colonisation of newborn infants was most frequently caused by *S. agalactiae* (SGB), *E. faecalis* and *E. coli*. The frequency of maternal transmission of these organisms to the foetus and the newborn is 100% for *S. agalactiae* (SGB) and 18–50% for *E. faecalis* and *E. coli*. In all examined children of the main group and with the presence of *S. agalactiae* (SGB) in the uterine cavity of their mothers ( $n = 5$ ), these microorganisms were isolated from different loci (in all cases from the skin surface of the auricular fold and from oral discharge, and in three cases from umbilical cord blood), but clinical manifestations of the infection process did not develop in any child.

**CONCLUSIONS:** Despite antibiotic therapy for chorioamnionitis in women, the incidence of micro-organism isolation from both the vagina and the uterine cavity remains high. In most cases, newborns from mothers with chorioamnionitis colonised with micro-organisms, including *S. agalactiae* (SGB), do not develop a clinical picture of an infective process. Further research is needed to develop preventive measures in terms of perinatal and neonatal infections.

**Keywords:** clinical chorioamnionitis; intra-amniotic infection; newborn; antibiotic therapy; *Streptococcus agalactiae* (SGB).

Received: 14.06.2022

Revised: 15.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Хориоамнионит (ХА), или внутриамниотическая инфекция [по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) — инфекция амниотической полости и плодных оболочек] — воспаление плодных оболочек (хориона и амниона), являющееся распространенным и комплексным патофизиологическим синдромом, связанным с беременностью и родами [4, 7, 15]. Наиболее часто хориоамнионит вызывают микроорганизмы, локализующиеся в нижнем отделе генитального тракта женщин, которые преимущественно восходящим путем распространяются на полость матки с поражением плаценты и плодных оболочек [19].

По литературным данным, в 9–62 % случаев у женщин с диагностированным хориоамнионитом при микробиологическом исследовании отделяемого нижних отделов генитального тракта и амниотической жидкости выделяются *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, в 1–37 % — *Gardnerella vaginalis*, и в 30 % — бактериоиды [13, 14, 17, 19]. Вместе с тем встречаются и другие возбудители внутриамниотической инфекции, включающие факультативные анаэробы (*Streptococcus agalactiae* — стрептококки группы В, СГВ) — в 7–19 % случаев, а также грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* — 5–8 % и *Klebsiella pneumoniae*), которым в последнее время уделяется много внимания [1, 9, 14, 17, 19, 20].

Хориоамнионит у матери предполагает высокий риск заболеваемости как у недоношенных новорожденных, так и у более зрелых детей со сроком гестации >36 нед. [2, 11, 12, 16, 18]. Неонатальная заболеваемость включает в себя респираторные нарушения, неврологическую патологию, некротизирующий энтероколит, ретинопатию недоношенных, ранний и поздний неонатальный сепсис, чаще ассоциированный со *S. agalactiae* (СГВ) [6, 8, 10, 11, 16].

Учитывая небольшое количество отечественных работ, посвященных изучению хориоамнионита матери и его влияния на ранний неонатальный период у новорожденных, была поставлена цель исследовать микрофлору влагалища и полости матки у женщин с хориоамнионитом и определить степень колонизации новорожденных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе родильного отделения, акушерско-физиологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПбГБУЗ «Родильный дом № 18» (в настоящее время — СПбГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1»). Лабораторные методы исследования проводились на базе лаборатории

АО «Северо-Западный Центр доказательной медицины».

В исследование были включены 113 пар мать — ребенок. Критерии включения в исследование: беременные с доношенным сроком беременности ( $\geq 37$  нед.) и их новорожденные дети. Критерии исключения: роженицы и их новорожденные дети с синдромом аспирации мекония/крови, врожденными пороками развития, генетическими аномалиями.

Основную группу (I группа) составили 77 женщин с доношенным сроком беременности, у которых был диагностирован клинический хориоамнионит и назначены антибактериальные препараты в соответствии с Письмом Министерства здравоохранения РФ «Септические осложнения в акушерстве Клинические рекомендации (протокол лечения)»\*, также их новорожденные дети.

Путем операции кесарева сечения родоразрешена 51 женщина основной группы (что составило 66,2 %).

Группу сравнения (II группа) составили 36 беременных без клинического хориоамнионита с гестационным возрастом  $\geq 37$  нед. и их новорожденные дети с физиологическим течением раннего неонatalного периода.

Критериями диагноза «хориоамнионит» у беременных служили сочетание основного (повышение температуры тела у женщины  $\geq 37,8$  °C) и одного или нескольких дополнительных признаков:

1. Тахикардия роженицы (частота сердечных сокращений  $>100$  в минуту).

2. Тахикардия плода (частота сердечных сокращений  $>160$  в минуту).

3. Лейкоцитоз роженицы на фоне повышения температуры тела ( $>15 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

4. Зловонные околоплодные воды.

5. Повышение тонуса матки, определяющее как болезненность при пальпации при отсутствии маточных сокращений.

6. Показатель С-реактивного белка  $\geq 5$  мг/л у роженицы на фоне повышения температуры тела ( $\geq 37,8$  °C).

В качестве клинического материала для исследования у женщин были получены: отделяемое заднего свода влагалища у всех рожениц и внутренняя поверхность стенки матки при оперативном родоразрешении у женщин с клиническими признаками хориоамнионита. Материал получали при повышенной температуре тела в I группе и в первом периоде родов во II группе.

\* Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 февраля 2017 г. № 15-4/10/2-728 «Септические осложнения в акушерстве Клинические рекомендации (протокол лечения)» [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения РФ, 2017. 45 с.

Клиническими материалами у новорожденных служили: пуповинная кровь, поверхность кожи заушной складки, отделяемое полости рта, отделяемое трахеобронхиального дерева (в случае респираторной терапии с помощью искусственной вентиляции легких).

Клинический материал, полученный с помощью дакроновых тампонов, помещали в стерильную полипропиленовую пробирку с транспортной средой Эймса. Пуповинную кровь собирали на исследование до рождения последа после пересечения пуповины. Отделяемое трахеобронхиального дерева у новорожденных, которые требовали респираторной терапии с помощью искусственной вентиляции легких, собирали одноразовым катетером для аспирации дыхательных путей Trachea Set в прозрачный контейнер в первый час жизни до назначения антибактериальной терапии. Транспортировку полученного клинического материала в лабораторию осуществляли при комнатной температуре в течение 2 ч.

Исследование проводили после получения письменного информированного согласия роженицы в родовом отделении.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 113 рожениц, включенных в анализ, бактериологическое исследование отделяемого влагалища и внутренней поверхности стенки матки было проведено соответственно у 98 и 41 женщины, что составило 86,7 и 36,3 %.

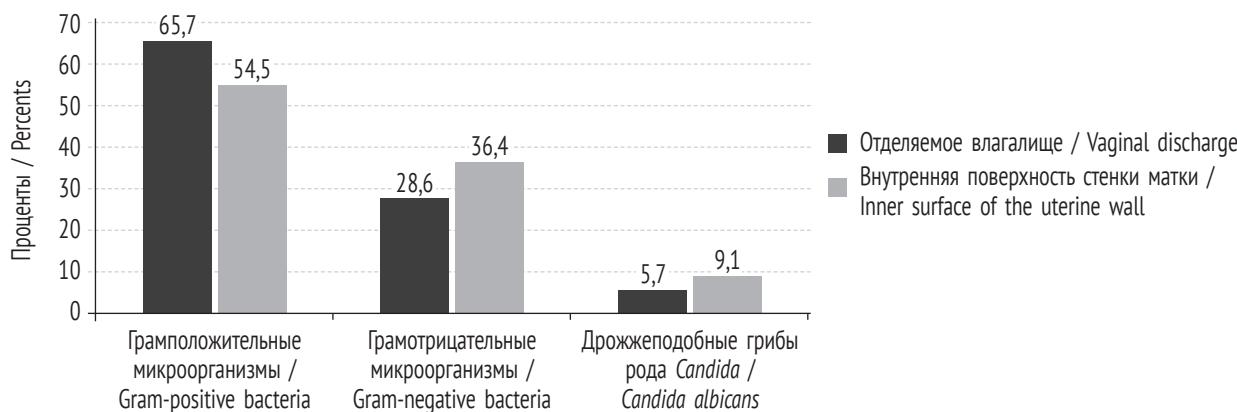
При микробиологическом исследовании отделяемого влагалища в I и II группах рожениц какие-либо микроорганизмы выделялись с частотой 95,5 и 87,5 % соответственно,  $p = 0,152$ . С внутренней

поверхности матки во время кесарева сечения почти у половины обследованных женщин основной группы были обнаружены различные микроорганизмы (48,8 %, 20/41).

При бактериологическом исследовании у женщин основной группы при повышенной температуре тела из отделяемого влагалища грамположительные бактерии выделялись с частотой 65,7 %, грамотрицательные микроорганизмы — с частотой 28,6 %, дрожжеподобные грибы рода *Candida* были выделены с частотой 5,7 %. У женщин в группе сравнения при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища (в первом периоде родов) грамположительные бактерии были выделены в 71,4 % случаев и грамотрицательные — в 28,6 %.

Бактериологическое исследование внутренней поверхности стенки матки, при родоразрешении женщин путем кесарева сечения, показало следующее: грамположительные бактерии были выделены в 54,5 % случаев, грамотрицательные — в 36,4 % проб, дрожжеподобные грибы рода *Candida* — в 9,1 % (см. рисунок). Данные микробиологического исследования обследованных женщин представлены в табл. 1 и 2.

Частота выделения микроорганизмов из отделяемого влагалища была следующей: *Enterococcus faecalis* — 31,8 %, СГВ — 30,3 % и *E. coli* — 24,2 %. В отделяемом влагалища концентрация СГВ в количестве  $10^6$  КОЕ/мл в обнаруженных микроорганизмах составила 70 %. Другие виды стрептококков были выделены в единичных случаях, но их концентрация так же была высокой. Доля *E. coli* в такой же концентрации составила 75 %, доля *Candida albicans* — 72 %.



**Рисунок. Частота выделения микроорганизмов из отделяемого влагалища и с внутренней поверхности стенки матки у женщин основной группы**

**Figure. The frequency of isolation of microorganisms from the vaginal discharge and from the inner surface of the uterine wall in women of the main group**

Таблица 1 / Table 1

Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища обследованных женщин

The most common microorganisms in microbiological examination vaginal discharge of the examined women

| Выделенный<br>микроорганизм /<br>Isolated<br>microorganism | I группа / Group I (n = 66)     |      |                                                              | II группа / Group II (n = 32)   |      |                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|-------------------------------------------------------------|
|                                                            | абс. число /<br>absolute number | %    | концентрация,<br>КОЕ/мл, n /<br>concentration,<br>CFU/ml, n  | абс. число /<br>absolute number | %    | концентрация,<br>КОЕ/мл, n /<br>concentration,<br>CFU/ml, n |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                               | 21                              | 31,8 | $10^{<3}$ — 4<br>$10^3$ — $10^4$ — 8<br>$10^5$ — $10^6$ — 9  | 9                               | 28,1 | $10^{<3}$ — 2<br>$10^3$ — 6<br>$10^5$ — $10^6$ — 2          |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                            | 20                              | 30,3 | $10^{<3}$ — 2<br>$10^3$ — $10^4$ — 4<br>$10^5$ — $10^6$ — 14 | 5                               | 15,6 | $10^{<3}$ — 1<br>$10^6$ — 4                                 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                          | 16                              | 24,2 | $10^{<3}$ — 4<br>$10^3$ — $10^4$ — 8<br>$10^5$ — $10^6$ — 4  | 9                               | 28,1 | $10^{<3}$ — 3<br>$10^3$ — 4<br>$10^5$ — 2                   |
| <i>Escherichia coli</i>                                    | 16                              | 24,2 | $10^3$ — $10^4$ — 4<br>$10^5$ — $10^6$ — 12                  | 7                               | 21,9 | $10^3$ — 1<br>$10^5$ — $10^6$ — 6                           |
| <i>Candida albicans</i>                                    | 11                              | 16,7 | $10^{<3}$ — 1<br>$10^3$ — $10^4$ — 2<br>$10^5$ — $10^6$ — 8  | —                               | —    | —                                                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                               | 6                               | 9    | $10^5$ — $10^6$ — 6                                          | 3                               | 9,4  | $10^3$ — 1<br>$10^6$ — 2                                    |
| <i>Lactobacillus</i> spp.                                  | 4                               | 6    | $10^3$ — $10^4$ — 1<br>$10^6$ — 3                            | 5                               | 15,6 | $10^5$ — $10^6$ — 5                                         |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                         | 4                               | 6    | $10^3$ — $10^4$ — 2<br>$10^5$ — 2                            | 3                               | 9,4  | $10^{<3}$ — 1<br>$10^3$ — 2                                 |
| <i>Staphylococcus hominis</i>                              | 4                               | 6    | $10^{<3}$ — 1<br>$10^3$ — $10^4$ — 2<br>$10^5$ — $10^6$ — 1  | 1                               | 3,1  | $10^3$ — 1                                                  |
| <i>Prevotella bivia</i>                                    | 4                               | 6    | $10^3$ — $10^4$ — 2<br>$10^5$ — 2                            | —                               | —    | —                                                           |
| <i>Corynebacterium</i> spp.                                | 3                               | 4,5  | $10^{<3}$ — 2<br>$10^5$ — 1                                  | —                               | —    | —                                                           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                               | 3                               | 4,5  | $10^{<3}$ — 1<br>$10^3$ — 2                                  | —                               | —    | —                                                           |

Примечание.  $10^{<3}$  — скучный рост;  $10^3$ — $10^4$  — умеренный рост;  $10^5$ — $10^6$  — обильный рост. Note.  $10^{<3}$  — meager growth;  $10^3$ — $10^4$  — moderate growth;  $10^5$ — $10^6$  — abundant growth.

Среди микроорганизмов, выделенных из полости матки, доля СГВ в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл составила 60 %, *E. coli* — 100 %.

Выполнен сравнительный анализ спектра микроорганизмов отделяемого влагалища и внутренней стенки матки женщин I группы, родоразрешенных кесаревым сечением (табл. 3). Микробиологическое исследование отделяемого влагалища проведено у 45 женщин, с внутренней стенки полости матки — у 40. Как из отделяемого влагалища, так и с внутренней поверхности матки этих женщин выделялись разнообразные микроорганизмы, но с наибольшей частотой — *E. faecalis*, *E. coli*

и СГВ. Следовало ожидать, что эти микроорганизмы чаще выявлялись в отделяемом влагалища, чем из полости матки [33,3 и 17,5 % — *E. faecalis*; 28,9 и 12,5 % — *E. coli*; 31,1 и 12,5 % — *S. agalactiae* (СГВ)], однако статистическая значимость была достигнута лишь по выделению СГВ ( $p = 0,040$ ). Здесь следует подчеркнуть, что *S. agalactiae* (СГВ), как самый частый возбудитель неонатального сепсиса, выделялся из полости матки у каждой третьей женщины, влагалище которой колонизировано этим микроорганизмом. Статистическая значимость была достигнута по выделению таких микроорганизмов, как *S. epidermidis* и *C. albicans* ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 / Table 2

Результаты микробиологического исследования внутренней поверхности стенки матки женщин основной группы  
The results of microbiological examination of the inner surface of the uterine wall of women of the main group

| Выделенный микроорганизм /<br>Isolated microorganism | Внутренняя поверхность стенки матки / Inner surface of the uterine wall ( $n = 40$ ) |      |                                                          |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------|
|                                                      | абс. число /<br>absolute number                                                      | %    | концентрация КОЕ/мл, $n$ /<br>concentration, CFU/ml, $n$ |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                         | 7                                                                                    | 17,5 | $10^{<3}$ — 2<br>$10^3$ — $10^4$ — 4<br>$10^6$ — 2       |
| <i>Escherichia coli</i>                              | 5                                                                                    | 12,5 | $10^{<3}$ — 1<br>$10^5$ — $10^6$ — 5                     |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                      | 5                                                                                    | 12,5 | $10^{<3}$ — 1<br>$10^3$ — 2<br>$10^5$ — $10^6$ — 3       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                         | 2                                                                                    | 5    | $10^{<3}$ — 1<br>$10^3$ — 1                              |
| <i>Lactobacillus</i> spp.                            | 2                                                                                    | 5    | $10^4$ — 1<br>$10^6$ — 1                                 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                         | 2                                                                                    | 5    | $10^{<3}$ — 1<br>$10^4$ — 1                              |
| <i>Candida albicans</i>                              | 2                                                                                    | 5    | $10^3$ — $10^4$ — 2                                      |
| <i>Prevotella bivia</i>                              | 2                                                                                    | 5    | $10^3$ — 2                                               |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>                 | 1                                                                                    | 2,5  | $10^3$ — 1                                               |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                         | 1                                                                                    | 2,5  | $10^6$ — 1                                               |
| <i>Streptococcus anginosus</i>                       | 1                                                                                    | 2,5  | $10^4$ — 1                                               |

Примечание.  $10^{<3}$  — скучный рост;  $10^3$ — $10^4$  — умеренный рост;  $10^5$ — $10^6$  — обильный рост. Note.  $10^{<3}$  — meager growth;  $10^3$ — $10^4$  — moderate growth;  $10^5$ — $10^6$  — abundant growth.

При попарном сравнении выделенных микроорганизмов из влагалища и полости матки в 60,8 % случаев ( $n = 13$ ) было совпадение по бактериальным видам.

При обследовании новорожденных было отмечено, что при бактериологическом исследовании пуповинной крови все микроорганизмы были выделены со среды обогащения, то есть в незначительном количестве.

В табл. 4 представлены данные по частоте выделения микроорганизмов при микробиологическом исследовании клинических материалов, взятых у обследованных новорожденных.

СГВ был выделен практически из всех исследуемых локусов новорожденных и эти микроорганизмы значительно чаще выявлялись в основной группе относительно группы сравнения как с поверхности кожи заушных складок (32,3 и 11,4 % соответственно,  $p = 0,022$ ), так и из отделяемого полости рта (28,8 и 11,1 % соответственно,  $p = 0,044$ ). Что касается бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *E. coli* и *E. faecalis*, то существенных различий в частоте их обнаружения у детей сравниваемых групп выявлено не было.

Доля *S. agalactiae* (СГВ), выделенных в концентрации  $10^5$ — $10^6$  КОЕ/мл, составила 48 % с поверхности кожи заушной складки, 59 % — из отделяемого полости рта. Из пуповинной крови и отделяемого трахеобронхиального дерева эти микроорганизмы выделялись в небольших количествах со среды обогащения.

У новорожденных I группы с поверхности кожи заушной складки *S. agalactiae* (СГВ) выделялся в 32,3 % случаев (21/65), из отделяемого полости рта — в 28,8 % (17/59), из пуповинной крови — в 19,6 % (11/56), из аспираата трахеобронхиального дерева — в 33,3 % (2/6), что было существенно выше, чем у детей II группы.

Мы провели попарное сравнение выделенных микроорганизмов у матери и ребенка (табл. 5). Акцент был сделан на микроорганизмах — возможных возбудителях хориомицита, а именно *S. agalactiae* (СГВ), *E. faecalis* и *E. coli*.

Таким образом, результаты сравнительных исследований свидетельствуют о высокой частоте колонизации новорожденных детей *S. agalactiae* (СГВ) при наличии этого организма у матери и достигает 100 %, в более редких случаях *E. faecalis* и *E. coli* — в 18–50 %.

Таблица 3 / Table 3

Микроорганизмы отделяемого влагалища и внутренней стенки матки женщин I группы, родоразрешенных кесаревым сечением

Microorganisms of the discharged vagina and the inner wall of the uterus of women of group I, delivered by caesarean section

| Выделенный микроорганизм /<br>Isolated microorganism | Влагалище / Vagina<br>(n = 45) | Стенка матки /<br>The wall of the uterus<br>(n = 40) | p      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------|
| <i>Enterococcus faecalis</i>                         | 15 (33,3 %)                    | 7 (17,5 %)                                           | 0,096  |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                    | 14 (31,1 %)                    | —                                                    | 0,000* |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                      | 14 (31,1 %)                    | 5 (12,5 %)                                           | 0,040* |
| <i>Escherichia coli</i>                              | 13 (28,9 %)                    | 5 (12,5 %)                                           | 0,065  |
| <i>Candida albicans</i>                              | 10 (22,2 %)                    | 2 (5 %)                                              | 0,023* |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                         | 5 (11,1 %)                     | 2 (5 %)                                              | 0,306  |
| <i>Lactobacillus</i> spp.                            | 5 (11,1 %)                     | 2 (5 %)                                              | 0,306  |
| <i>Streptococcus anginosus</i>                       | 4 (8,9 %)                      | 1 (2,5 %)                                            | 0,211  |
| <i>Prevotella bivia</i>                              | 4 (8,9 %)                      | 2 (5 %)                                              | 0,485  |
| <i>Staphylococcus hominis</i>                        | 3 (6,7 %)                      | —                                                    | 0,097  |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                   | 3 (6,7 %)                      | —                                                    | 0,097  |
| <i>Corynebacterium</i> spp.                          | 3 (6,7 %)                      | —                                                    | 0,097  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                        | 2 (4,4 %)                      | —                                                    | 0,178  |
| <i>Streptococcus viridans</i>                        | 2 (4,4 %)                      | —                                                    | 0,178  |
| <i>Streptococcus oralis</i>                          | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| <i>Streptococcus salivarius</i>                      | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| <i>Candida glabrata</i>                              | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                         | 1 (2,2 %)                      | 2 (5 %)                                              | 0,488  |
| <i>Proteus mirabilis</i>                             | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| <i>Raoultella ornithinolytica</i>                    | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>                 | 1 (2,2 %)                      | 1 (2,5 %)                                            | 0,933  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                         | 1 (2,2 %)                      | 1 (2,5 %)                                            | 0,933  |
| <i>Bacillus thuringiensis</i>                        | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| <i>Anaerococcus tetradius</i>                        | 1 (2,2 %)                      | —                                                    | 0,343  |
| Микроорганизмы не выделены                           | 1 (2,2 %)                      | 21 (52,5 %)                                          | 0,000* |

\*p < 0,05 статистически значимые различия.

Было установлено, что у всех детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом и наличием *S. agalactiae* (СГВ) в полости матки (n = 5), эти микроорганизмы были также выделены из разных локусов (во всех случаях с материала заушной складки и отделяемого полости рта и в трех случаях из пуповинной крови), однако клинические проявления инфекционного процесса не развил ни один ребенок.

Инфекционный процесс в виде диагностированной врожденной пневмонии имел место у 3 детей основной группы (3,9 %). У матери одного ребенка влагалище было колонизировано *S. agalactiae* (СГВ), а у ее ребенка этот же микроорганизм был выделен с поверхности кожи заушной складки и из аспирата трахеобронхиального дерева, тогда как при микро-

биологическом исследовании пуповинной крови у этого ребенка не были выделены никакие микроорганизмы. Еще у двух детей с врожденной пневмонией из отделяемого влагалища их матерей были выделены *E. faecalis* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. У ребенка от матери, колонизированной *E. faecalis*, из исследованных локусов микроорганизмы не были выделены. А у ребенка от матери, колонизированной дрожжеподобными грибами рода *Candida*, с кожи заушной складки и ротовой полости были выделены *S. hominis* ( $10^{<3}$  КОЕ/мл) и *S. epidermidis* ( $10^3$  КОЕ/мл) соответственно, а из аспирата трахеобронхиального дерева микроорганизмы не были выделены. Следует отметить, что все дети с диагностированной врожденной пневмонией родились через естественные родовые пути.

Таблица 4 / Table 4

Частота выделения микроорганизмов с поверхности кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, содержимого трахеи у новорожденных детей

The frequency of isolation of microorganisms from the surface of the skin of the behind-the-ear fold, oral discharge, cord blood, tracheal contents in newborns

| Исследуемый локус новорожденного /<br>Investigated locus of the newborn      | I группа / Group I                                  |      | II группа / Group II                                |               | <i>p</i> |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|---------------|----------|
|                                                                              | абс. число, <i>n</i> /<br>absolute number, <i>n</i> | %    | абс. число, <i>n</i> /<br>absolute number, <i>n</i> | %             |          |
| Поверхность кожи заушной складки /<br>The surface of the skin behind the ear | <i>n</i> = 65                                       |      |                                                     | <i>n</i> = 35 |          |
| <i>Escherichia coli</i>                                                      | 6                                                   | 9,2  | 9                                                   | 25,7          | 0,028*   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)                                        | 21                                                  | 32,3 | 4                                                   | 11,4          | 0,022*   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                                 | 10                                                  | 15,4 | 5                                                   | 14,3          | 0,884    |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                            | 8                                                   | 12,3 | 12                                                  | 34,3          | 0,009*   |
| Отделяемое полости рта /<br>Oral discharge                                   | <i>n</i> = 59                                       |      |                                                     | <i>n</i> = 36 |          |
| <i>Escherichia coli</i>                                                      | 6                                                   | 10,2 | 9                                                   | 25            | 0,055    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)                                        | 17                                                  | 28,8 | 4                                                   | 11,1          | 0,044*   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                                 | 8                                                   | 13,6 | 4                                                   | 11,1          | 0,728    |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                            | 7                                                   | 11,9 | 6                                                   | 16,7          | 0,509    |
| Пуповинная кровь /<br>Cord blood                                             | <i>n</i> = 56                                       |      |                                                     | <i>n</i> = 35 |          |
| <i>Escherichia coli</i>                                                      | 7                                                   | 12,5 | 2                                                   | 5,7           | 0,292    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)                                        | 11                                                  | 19,6 | 2                                                   | 5,7           | 0,065    |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                                 | 8                                                   | 14,3 | 1                                                   | 2,8           | 0,076    |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                            | 6                                                   | 10,7 | 5                                                   | 14,3          | 0,612    |
| Содержимое трахеи /<br>Tracheal discharge                                    | <i>n</i> = 6                                        |      |                                                     | <i>n</i> = 0  |          |
| <i>Escherichia coli</i>                                                      | 1                                                   | 16,7 | 0                                                   | 0             | —        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ)                                        | 2                                                   | 33,3 | 0                                                   | 0             | —        |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                                 | 1                                                   | 16,7 | 0                                                   | 0             | —        |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                            | 1                                                   | 16,7 | 0                                                   | 0             | —        |

\**p* < 0,05 статистически значимые различия.

Таблица 5 / Table 5

Одновременное выделение микроорганизмов основных возбудителей хориоамнионита из отделяемого влагалища матери и разных локусов их новорожденных детей

Simultaneous isolation of microorganisms the main causative agents of chorioamnionitis from the mother's vaginal discharge and different loci of their newborns

| Микроорганизм, выделенный из отделяемого влагалища матери /<br>A microorganism isolated from a mother's vaginal discharge | Исследуемые локусы новорожденного/ Studied loci of the newborn               |                                         |                                  |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                           | поверхность кожи заушной складки /<br>the surface of the skin behind the ear | отделяемое полости рта / oral discharge | пуповинная кровь /<br>cord blood | аспират трахеобронхиального дерева /<br>tracheobronchial tree aspirate |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (СГВ),<br><i>n</i> = 20                                                                   | 15 (83,3 %),<br><i>n</i> = 18                                                | 11 (73,3 %),<br><i>n</i> = 15           | 8 (50 %),<br><i>n</i> = 16       | 2 (100 %),<br><i>n</i> = 2                                             |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ,<br><i>n</i> = 21                                                                           | 7 (36,8 %),<br><i>n</i> = 19                                                 | 5 (29,4 %),<br><i>n</i> = 17            | 6 (35,2 %),<br><i>n</i> = 17     | 1 (50 %),<br><i>n</i> = 2                                              |
| <i>Escherichia coli</i> ,<br><i>n</i> = 16                                                                                | 3 (25 %),<br><i>n</i> = 12                                                   | 2 (18,2 %),<br><i>n</i> = 11            | 3 (30 %),<br><i>n</i> = 10       | —                                                                      |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностированный хориоамнионит у женщин предполагает назначение антибактериальных препаратов. Наше исследование показало, что несмотря на антибактериальную терапию хориоамнионита у рожениц основной группы в 95,5 % случаев микроорганизмы были выделены из влагалища и в 48,8 % с внутренней поверхности матки. У женщин без хориоамнионита из влагалища микроорганизмы выделялись с частотой 87,5 %. Причем достаточно часто выделялись грамположительные бактерии (в основном СГВ). Частота их выделения приближалась к 70 % как в основной, так и в группе сравнения. Следует отметить частоту выделения грамотрицательных бактерий (*E. faecalis*, *E. coli*), составляющую 30 %. Причем значительные количества этих микроорганизмов, превышающие  $10^6$  КОЕ/мл, были выявлены как в отделяемом влагалища женщин, так и в полости матки.

Следовательно, используемые при хориоамнионите антибактериальные препараты не всегда эффективны. Тем более что пациенткам еще до получения результатов бактериологического исследования были назначены в основном антибиотики пенициллинового ряда, хотя и содержащие ингибиторы бета-лактамаз. В настоящее время часто формируется антибиотикорезистентность выделенных микроорганизмов.

Для установления влияния микробного фактора матери на колонизацию новорожденных нами было проанализировано, насколько часто выделяются те или иные микроорганизмы как у матери, так и в разных локусах у ребенка. Проведенное исследование показало, что частота колонизации новорожденных *S. agalactiae* (СГВ), при наличии этого микроорганизма у матери, достигает 100 %, *E. faecalis* и *E. coli* — 18–50 %. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев новорожденные от матерей с хориоамнионитом, колонизированные микроорганизмами, в том числе *S. agalactiae* (СГВ), не развивают клиническую картину инфекционного процесса. Инфекционный процесс в виде диагностированной врожденной пневмонии имел место у 3 детей основной группы (3,9 %). Это может быть связано не только с получением женщинами в родах антибактериальных препаратов, но и с мощным защитным барьером — плацентой, как возможной преградой на пути восходящей бактериальной инфекции.

По литературным данным, *S. agalactiae* является одним из частых возбудителей неонатального сепсиса и врожденной пневмонии [3, 5, 21, 22], в связи с чем мы обратили внимание и на частоту

его выделения из пуповинной крови (19,6 %) и содержимого трахеи (33,3 %). Следует отметить, что из пуповинной крови и отделяемого трахеобронхиального дерева эти микроорганизмы выделялись в небольших количествах со среды обогащения.

В связи с высокой частотой колонизации СГВ как рожениц, так и новорожденных, несмотря на проводимую антибактериальную терапию хориоамнионита, на наш взгляд, необходим пересмотр существующих стратегий профилактики СГВ-инфекций. В связи с растущей антибиотикорезистентностью микроорганизмов важен поиск альтернативных способов профилактики перинатальных и неонатальных инфекций. Проведение антибиотикопрофилактики СГВ-инфекций в родах при обследовании женщин в 35–37 нед. беременности не снижает уровень заболеваемости новорожденных.

Исследование показало:

1. Несмотря на антибактериальную терапию хориоамнионита у женщин, частота выделения микроорганизмов как из влагалища, так и из полости матки остается высокой.
2. Наиболее часто выделяются *S. agalactiae* (СГВ), *E. faecalis* и *E. coli* из влагалища и из полости матки женщин с клиническим хориоамнионитом.
3. Частота передачи этих микроорганизмов плоду и новорожденному при наличии их у матери составляет 100 % для *S. agalactiae* (СГВ) и 18–50 % — для *E. faecalis* и *E. coli*.
4. В подавляющем большинстве случаев новорожденные от матерей с хориоамнионитом, колонизированные микроорганизмами, в том числе *S. agalactiae* (СГВ), не развивают клиническую картину инфекционного процесса. Лишь у 3 детей основной группы (3,9 %) была диагностирована врожденная пневмония.
5. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения целесообразности применения антибактериальной терапии в связи с колонизацией наиболее часто встречаемыми микроорганизмами (*S. agalactiae*, *E. faecalis* и *E. coli*) у новорожденных детей от матерей с хориоамнионитом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Савичева А.М., Соколовский Е.В., и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 320 с.
2. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
3. Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы В у беременных и новорожденных. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 65 с.
4. mkb-10.com [Электронный ресурс]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Доступ по ссылке: <https://mkb-10.com>
5. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., и др. Перинатальная инфекция, вызванная стрептококками группы В // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18, № 1. С. 25–27.
6. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. Т. 82, № 5. С. 46–56.
7. Шеварева Е.А., Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. Об отсутствии необходимости назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с клиническим хориоамионитом // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 5–14. DOI: 10.17816/PED1235-14
8. Botet F., Figueras J., Carbonell-Estrany X., et al. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birth weight infants: a case-control study // J Perinat Med. 2010. Vol. 38, No. 3. P. 269–273. DOI: 10.1515/jpm.2010.029
9. Czikk M.J., McCarthy F.P., Murphy K.E. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment // Clin Microbiol Infect. 2011. Vol. 17, No. 9. P. 1304–1311. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03574.x
10. Ericson J.E., Laughon M.M. Chorioamnionitis: implications for the neonate // Clin Perinatol. 2015. Vol. 42, No. 1. P. 155–165. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.011
11. Henriquez G.M.G., Rodrigo F.G.M. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives // Res Rep Neonatol. 2017. Vol. 7. P. 41–52. DOI: 10.2147/RRN.S128751
12. Kallapur S.G., Presicce P., Rueda C.M., et al. Fetal immune response to chorioamnionitis // Semin Reprod Med. 2014. Vol. 32, No. 1. P. 56–67. DOI: 10.1055/s-0033-1361823
13. Kwak D.-W., Hwang H.-S., Kwon J.-Y., et al. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes // J Matern Fetal Neonatal Med. 2014. Vol. 27, No. 4. P. 333–337. DOI: 10.3109/14767058.2013.818124
14. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women // Front Cell Infect Microbiol. 2013. Vol. 3. ID 58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058
15. Menon R., Taylor R.N., Fortunato S.J. Chorioamnionitis – a complex pathophysiologic syndrome // Placenta. 2010. Vol. 31, No. 2. P. 113–120. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.11.012
16. Rodrigo F.G.M., Henriquez G.G., Aloy J.F., Perez A.G.A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study // Neonatology. 2014. Vol. 106, No. 3. P. 229–234. DOI: 10.1159/000363127
17. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P., et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques // J Perinat Med. 2015. Vol. 43, No. 1. P. 19–36. DOI: 10.1515/jpm-2014-0249
18. Su B.-H. Histological chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants // Pediatr Neonatol. 2014. Vol. 55, No. 2. P. 154–155. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.08.007
19. Tita A.T.N., Andrews W.W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis // Clin Perinatology. 2010. Vol. 37, No. 2. P. 339–354. DOI: 10.1016/j.clp.2010.02.003
20. Rodriguez-Trujillo A., Cobo T., Vives I., et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes // Obstet Gynecol Scand. 2016. Vol. 95, No. 8. P. 926–933. DOI: 10.1111/aogs.12905

21. Tudela C.M., Stewart R.D., Roberts S.W., et al. Intrapartum evidence of early-onset group B streptococcus // *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 119, No. 3. P. 626–629. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824532f6
22. Zhu Y, Huang J, Lin X.Z., Chen C. Group B Streptococcus colonization in late pregnancy and invasive infection in neonates in China: a population-based 3-year study // *Neonatology.* 2019. Vol. 115, No. 4. P. 301–309. DOI: 10.1159/000494133

## REFERENCES

- Ailamazyan EhK, Savicheva AM, Sokolovskii EV, et al. *Infektsionno-vospalitel'nye zabolevaniya v akusherstve i ginekologii.* Moscow: GEHOTAR-Media, 2016. 320 p. (In Russ.)
- Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii.* Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
- Assotsiatsiya spetsialistov i organizatsii laboratornoi sluzhby "Federatsiya laboratornoi meditsiny". *Mikrobiologicheskaya diagnostika infektsiy, vyzvannykh streptokokkom gruppy B u beremennykh i novorozhdennykh. Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow, 2016. 65 p. (In Russ.)
- mkb-10.com [Internet]. *Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezni 10-go peresmotra (MKB-10).* Available at: <https://mkb-10.com> (In Russ.)
- Sadova NV, Zaplatnikov AL, Shipulina OYu, et al. Perinatal'naya infektsiya, vyzvannaya streptokokkami gruppy V. *RMJ.* 2010;18(1):25–27. (In Russ.)
- Shabalov NP, Ivanov DO. Neonatal sepsis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2003;82(5):46–56. (In Russ.)
- Shevareva EA, Fedorova LA, Nevmerzhitskaia OV. About the absence of the need to prescribe antibacterial therapy to newborns from mothers with clinical chorioamnionitis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021; 12(3):5–14. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1235-14
- Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, et al. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birth weight infants: a case-control study. *J Perinat Med.* 2010;38(3):269–273. DOI: 10.1515/jpm.2010.029
- Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(9):1304–1311. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03574.x
- Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate Jessica. *Clin Perinatol.* 2015;42(1): 155–165. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.011
- Henriquez GMG, Rodrigo FGM. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives. *Res Rep Neonatol.* 2017;7:41–52. DOI: 10.2147/RRN.S128751
- Kallapur SG, Presicce P, Rueda CM, et al. Fetal immune response to chorioamnionitis. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):56–67. DOI: 10.1055/s-0033-1361823
- Kwak D-W, Hwang H-S, Kwon J-Y, et al. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(4):333–337. DOI: 10.3109/14767058.2013.818124
- Mendz GL, Kaakoush NO, Quintiliani JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058
- Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis – a complex pathophysiologic syndrome. *Placenta.* 2010;31(2):113–120. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.11.012
- Rodrigo FGM, Henriquez GG, Aloy JF, Perez AGA. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology.* 2014;106(3):229–234. DOI: 10.1159/000363127
- Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med.* 2015;43(1):19–36. DOI: 10.1515/jpm-2014-0249
- Su B-H. Histological chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55(2):154–155. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.08.007
- Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatology.* 2010;37(2):339–354. DOI: 10.1016/j.clp.2010.02.003
- Rodriguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(8):926–933. DOI: 10.1111/aogs.12905
- Tudela CM, Stewart RD, Roberts SW, et al. Intrapartum evidence of early-onset group B streptococcus. *Obstet Gynecol.* 2012;119(3):626–629. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824532f6
- Zhu Y, Huang J, Lin XZ, Chen C. Group B streptococcus colonization in late pregnancy and invasive infection in neonates in China: a population-based 3-year study. *Neonatology.* 2019;115(4):301–309. DOI: 10.1159/000494133

## ◆ Информация об авторах

\**Екатерина Александровна Шеварева – соискатель кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия.*

E-mail: Shevareva\_E.A@mail.ru

*Алевтина Михайловна Савичева – д-р. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией микробиологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.*

E-mail: savitcheva@mail.ru

*Лариса Арзумановна Федорова – канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: arslarissa@rambler.ru*

*Кира Валентиновна Шалепо – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: 2474151@mail.ru*

*Галина Викторовна Гриненко – канд. мед. наук, главный врач. СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ggrinenko@mail.ru*

*Оксана Владимировна Невмержицкая – канд. мед. наук, заместитель главного врача по неонатологии. СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ovnevmer@list.ru*

## ◆ Information about the authors

\**Ekaterina A. Shevareva – applicant for the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; anesthesiologist, neonatologist, Neonatal Intensive Care unit, St. Petersburg State Budgetary Health care institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia.*

E-mail: Shevareva\_E.A@mail.ru

*Alevtina M. Savicheva – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.*

E-mail: savitcheva@mail.ru

*Larisa A. Fedorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arslarissa@rambler.ru*

*Kira V. Shalepo – PhD, Senior Research Associate of the Laboratory of Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 2474151@mail.ru*

*Galina V. Grinenko – MD, PhD, Chief Medical Officer. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ggrinenko@mail.ru*

*Oksana V. Nevmerzhitskaya – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Neonatology. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovnevmer@list.ru*

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13441-52>

Научная статья

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ КАТЕТЕРОВ ДЛЯ ПРОДЛЕННОЙ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ИХ ФИКСАЦИИ

© Е.С. Яковлева<sup>1</sup>, А.В. Диордиев<sup>1</sup>, Е.А. Адкина<sup>1</sup>, Р.В. Шагурин<sup>1</sup>, С.В. Яковлев<sup>2</sup>, Ю.М. Кулагина<sup>1</sup>, Н.А. Головинская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы, Россия;

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Для цитирования: Яковлева Е.С., Диордиев А.В., Адкина Е.А., Шагурин Р.В., Яковлев С.В., Кулагина Ю.М., Головинская Н.А. Сравнительное исследование микробной колонизации катетеров для продленной регионарной анестезии при разных способах их фиксации // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13441-52>

**Актуальность.** Инфекционные осложнения продленной эпидуральной и периферической регионарной анестезии – достаточно редкое явление, что не исключает необходимости строгого соблюдения мер, направленных на предотвращение микробной колонизации катетеров для регионарной анестезии. Сам факт микробной колонизации катетера не всегда сопровождается развитием инфекционных осложнений, но увеличивает вероятность их возникновения.

**Цель исследования** – определить частоту колонизации, качественный и количественный состав высеиваемой микрофлоры при различных способах фиксации катетера и длительности его использования.

**Материалы и методы.** В сравнительное проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 76 пациентов от 2 до 18 лет, которым проводилась продленная эпидуральная или периферическая регионарная анестезия. Пациенты были распределены на группы по способу фиксации катетера: адгезивная наклейка (ФН), адгезивная наклейка и антимикробное покрытие Дезитол В (ФН+Д) и туннелизация (ФТ). Микробную обсемененность катетеров определяли с помощью классических бактериологических исследований.

**Результаты.** Ни у одного из 76 пациентов не было зарегистрировано признаков локального или системного инфекционного процесса. Разница в частоте колонизации между группами ФН и ФТ была статистически достоверна:  $\chi^2$  (1,  $n = 54$ ) = 5,5381 ( $p = 0,018$ ), между группами ФН и ФН+Д – недостоверна. Относительный риск колонизации кожной части катетера при ФН в 2,14 раза выше, чем при туннелизации катетера:  $RR = 2,14$ ,  $p = 0,05$  (95 % ДИ 1,0–4,49). В группе ФН+Д колонизация как кожной, так и внутренней части катетера отмечалась на достоверно более ранних сроках, чем в группе ФТ: кожная часть –  $U = 5,5$ ;  $U_{kp} = 8$  ( $p = 0,02$ ); внутренняя часть –  $U = 5,5$ ;  $U_{kp} = 6$  ( $p = 0,04$ ). При положительных результатах бактериального анализа наиболее часто была выявлена культура *Staphylococcus epidermidis* (48,3 %) и *Staphylococcus aureus* (20,7 %).

**Заключение.** Туннелизация является предпочтительным методом фиксации катетера, если планируемый срок постоперационного обезболивания более 3 сут.

**Ключевые слова:** катетер; регионарная анестезия; инфекционные осложнения.

Поступила: 20.06.2022

Одобрена: 22.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13441-52>

Research Article

## COMPARATIVE STUDY OF MICROBIAL COLONIZATION OF CATHETERS FOR PROLONGED REGIONAL ANESTHESIA WHEN USING DIFFERENT FIXATION METHODS

© Ekaterina S. Yakovleva<sup>1</sup>, Andrey V. Diordiev<sup>1</sup>, Elena A. Adkina<sup>1</sup>, Roman V. Shagurin<sup>1</sup>,  
Sergey V. Yakovlev<sup>2</sup>, Yuliya M. Kulagina<sup>1</sup>, Nadezhda A. Golovinskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology Moscow Department of Public Health, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

For citation: Yakovleva ES, Diordiev AV, Adkina EA, Shagurin RV, Yakovlev SV, Kulagina YuM, Golovinskaya NA. Comparative study of microbial colonization of catheters for prolonged regional anesthesia when using different fixation methods. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):41-52. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13441-52>

**BACKGROUND:** Infectious complications related to prolonged epidural and peripheral regional anesthesia are quite rare. However, this does not exclude the necessity of strict adherence to measures aimed at preventing microbial colonization of catheters for regional anesthesia. Microbial colonization of the catheter is not always accompanied by the development of infectious complications but increases the likelihood of their occurrence.

**AIM:** To determine the frequency of colonization, the qualitative and quantitative composition of the microflora depending on the various methods of fixing of the catheter and the duration of its use.

**MATERIALS AND METHODS:** 76 patients from 2 to 18 years old with prolonged epidural or peripheral anesthesia were included in an comparative, prospective, randomized, single-center study. Patients were divided into the groups according to the method of catheter fixation - adhesive sticker (AS), adhesive sticker and antimicrobial coating Desitol B (AS+D) and tunneling (T). Determination of microbial contamination of catheters was carried out using classical bacteriological studies.

**RESULTS:** None of the 76 patients had signs of a local or systemic infection. The difference in the frequency of colonization between the AS and T groups was statistically significant:  $\chi^2 (1, n = 54) = 5.5381 (p = 0.018)$ , between the AS and AS+D groups it was not significant. The relative risk of colonization of the skin of the catheter with adhesive fixation was 2.14 times higher than with catheter tunneling:  $RR = 2.14, p = 0.05$  (95% CI 1.0–4.49). In the AS+D group, colonization of both the skin and the inner part of the catheter was observed significantly earlier than in the T group: skin part:  $U = 5.5; U_{cr} = 8 (p = 0.02)$ ; inner part:  $U = 5.5; U_{cr} = 6 (p = 0.04)$ . The growth of *Staphylococcus epidermidis* (48.3%) and *Staphylococcus aureus* (20.7%) was fixed mainly when positive results of microbiological culture takes place.

**CONCLUSIONS:** Tunneling is the preferred method of fixation of the catheter when the postoperative pain relief period is more than 3 days.

**Keywords:** catheter; regional anesthesia; infectious complications.

---

Received: 20.06.2022

Revised: 22.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Методика продленной регионарной анестезии обеспечивает эффективное обезболивание в постоперационном периоде, снижает потребность в применении наркотических анальгетиков, а также способствует более раннему восстановлению пациентов после хирургического лечения. Однако катетер, по которому осуществляется введение местного анестетика, как и любой другой катетер, справедливо отождествляется с возможными входными воротами для инфекции [1]. Хотя инфекционные осложнения при проведении регионарной анестезии редки, тем не менее в случае их развития могут привести к нежелательным последствиям, вплоть до катастрофических, как при использовании продленной эпидуральной аналгезии [8, 11, 17]. Наиболее уязвимы с точки зрения развития инфекционных осложнений пациенты со сниженным иммунным статусом (пациенты с сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, множественными травмами и т. д.) [1, 8]. В свою очередь, у пациентов с неврологической патологией риск инфицирования катетера повышается в случае их малоподвижности. Часто это либо лежачие пациенты, либо ходячие, но иммобилизованные на период восстановления после операции за счет гипсовых повязок. Многим пациентам также требуется длительное послеоперационное обезболивание за счет высокой травматичности реконструктивного оперативного вмешательства и сопутствующей глобальной спастичности мышц.

Цель исследования — сравнение частоты колонизации эпидурального или периферического катетера для регионарной анестезии в зависимости от методов его фиксации и длительности применения и определение превалирующего видового состава выделенных микроорганизмов при подтверждении колонизации катетера микрофлорой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Научно-практическом центре (НПЦ) детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы с января 2020 г. по апрель 2022 г. проведено сравнительное проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, в которое было включено 76 пациентов от 2 до 18 лет с оценкой по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) II–III класса с врожденной неврологической патологией. Исследование являлось инициативным, финансирование осуществлялось за счет бюджетных средств учреждения, направленных на лечение госпитализированных больных. Пациентам проводилось корригирующее ортопедохирургиче-

ское лечение — операции на костях и сухожилиях верхних и нижних конечностей с целью коррекции деформаций. Объем, область и длительность хирургического вмешательства диктовали необходимость проведения антимикробной профилактики в соответствии с программой Стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) [4] и клиническими рекомендациями Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций (НАСКИ) [2]. Профилактика инфекционных осложнений проводилась согласно внутреннему протоколу НПЦ детской психоневрологии, созданному на основании вышеуказанной программы и клинических рекомендаций, и заключалась в однократном внутривенном введении разовой дозы антимикробного препарата за 30–60 мин до начала хирургического вмешательства. В качестве антимикробного препарата был выбран цефазолин, доза препарата составляла 25 мг/кг, при весе пациента больше 80 кг — 2 г. Повторное введение указанной дозы антибиотика осуществлялось при увеличении времени оперативного вмешательства более 4 ч.

Травматичность оперативного лечения определяла показания для применения той или иной методики продленной регионарной анестезии. При проведении хирургического вмешательства в области тазового кольца и бедер осуществлялась эпидуральная анестезия, при выполнении реконструктивных операций в области стопы — периферическая анестезия.

В качестве тактики интраоперационного обезболивания была выбрана сочетанная анестезия с искусственной вентиляцией легких. После индукции анестезии и обеспечения проходимости дыхательных путей проводилась либо пункция и катетеризация эпидурального пространства, либо локорегионарная анестезия с установкой катетера к нервному стволу или сплетению с применением ультразвуковой навигации [3].

При проведении регионарных блокад соблюдались следующие принципы асептики и антисептики. Перед выполнением блокады анестезиолог проводил дезинфекцию рук, которая заключалась в двукратном мытье рук мыльным раствором 0,8 % алкилдиметилбензиламмония хлорида (Дезафлор, Medlex, Россия) в течение 1 мин, высушивании стерильной салфеткой и последующей обработкой раствором Софтасепт Н (этиловый спирт 74,1 г, изопропиловый спирт 10 г на 100 г готового раствора, BBraun, Германия) дважды по 1,5 мин. Обязательным условием были коротко стриженые ногти, а также отсутствие накладных ногтей, колец и часов. Во время выполнения блокады анестезиолог экипировался в стерильный халат, медицинскую маску, медицинскую шапку и стерильные перчатки.

Медицинская сестра-анестезист дважды обрабатывала кожу пациента раствором Софтасепт Н в предполагаемом месте катетеризации. После высыхания кожи анестезиолог ограничивал место пункции одноразовой стерильной хирургической простыней с отверстием и адгезивным слоем вокруг него. Стерильный одноразовый набор для эпидуральной или периферической продленной анестезии, шприц для местного анестетика, стерильные салфетки распаковывала медицинская сестра-анестезист и выкладывала на подготовленный стерильный столик с соблюдением правил асептики. Ультразвуковой датчик при использовании ультразвуковой навигации упаковывали в стерильный чехол.

После проведения катетеризации эпидурального или периневрального пространства производилась фиксация катетера, и по способу фиксации пациенты были разделены на три группы:

1-я группа — пациенты, у которых применялся фиксатор катетера из адгезивных материалов — адгезивная наклейка (ФН — фиксация наклейкой,  $n = 24$ );

2-я группа — пациенты, которым перед применением адгезивного фиксатора катетера область пункции обрабатывали трехкомпонентным антимикробным покрытием (ФН+Д — фиксация наклейкой + Дезитол,  $n = 22$ );

3-я группа — пациенты, которым была выполнена туннелизация катетера (ФТ — фиксация туннелем,  $n = 30$ ).

В 1-й группе пациентов применялся фиксатор катетера Перификс (B.Braun, Германия), состоящий из двух частей — адгезивное фиксирующее полиуретановое кольцо и наклейка из прозрачной пленки с неадгезивной центральной частью. Эпидуральный катетер укладывался петлей под адгезивное фиксирующее кольцо таким образом, чтобы место выхода катетера из кожи располагалось в центре кольца, а петля катетера — под адгезивным кольцом. Сверху фиксировалась наклейка из прозрачной пленки.

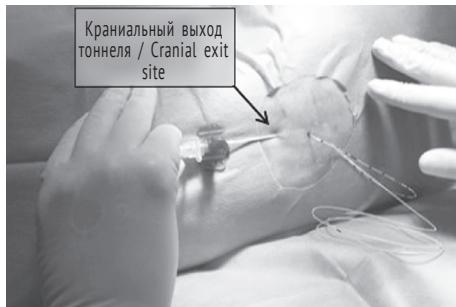


Рис. 1. Туннелизация катетера  
Fig. 1. Catheter tunneling

Во 2-й группе перед наклеиванием фиксатора катетера применяли антимикробное профилактическое покрытие с красителем (Дезитол В, Dezitall, Россия; состав — изопропиловый спирт 70 %, комплекс четвертичных аммониевых соединений, Д-пантенол) из стерильного дозатора. Дезитол В — это вязкая жидкость, для его нанесения использовали одноразовый полимерный стерильный шпатель. Площадь нанесения составляла около 9 см<sup>2</sup> и покрывала область выхода катетера из кожи и часть катетера,ложенную в петлю для последующей фиксации. В дальнейшем фиксацию петли катетера осуществляли после полного высыхания антимикробного покрытия, что подтверждалось отсутствием липкости покрытия (время высыхания в среднем 2–3 мин).

В 3-й группе пациентов катетер туннелизовали (рис. 1). Для формирования подкожного туннеля использовали периферический венозный катетер на игле (ПВК), который проводили подкожно, отступя на 3 см крациальнее места выхода эпидурального/периневрального катетера с направлением кончика иглы на 3–4 мм латеральнее выхода катетера из кожи. После удаления иглы ретроградно проводили через просвет ПВК эпидуральный/периневральный катетер до выхода его из павильона, затем ПВК удаляли. Когда над кожей оставалась небольшая петля, в нее укладывали трубчатую перемычку, предотвращающую излом катетера, и петлю затягивали (рис. 2). Место туннелизации укрывали стерильной фиксирующей наклейкой. После пункции и катетеризации эпидурального или периневрального пространства болюсно вводился местный анестетик (ропивакаин 0,2 %), дозу и объем анестетика рассчитывали индивидуально.

После проведения оперативного вмешательства всем пациентам проводили фиксацию конечностей гипсовыми повязками, поэтому в ближайшем послеоперационном периоде они были малоподвижны. Во время наблюдения в отделении реанимации дети находились в положении на спине, однако положение периодически сменялось для

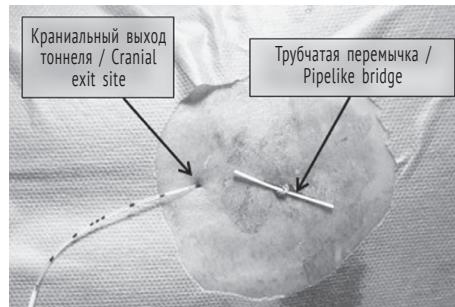


Рис. 2. Туннелизованный катетер после затягивания петли  
Fig. 2. Tunneled catheter after tightening the loop

проведения процедур лечебной физкультуры в соответствии с принятой стратегией ранней физической реабилитации пациентов, находящихся в отделении реанимации. Инфузционное введение анестетика (ропивакаин 0,2 %) осуществлялось только в отделении анестезиологии-реанимации. Контроль эффективности аналгезии реализовывался каждые 2 ч с использованием шкал оценки боли и ежедневно осуществлялся контрольный осмотр катетера врачом – анестезиологом-реаниматологом. Контрольный осмотр состоял из визуальной оценки области пункции на предмет наличия локальных признаков воспаления и скопления под наклейкой крови или выпота. Рутинную смену наклейки осуществляли через 3 сут после пункции, либо раньше, если возникала такая необходимость (наличие под наклейкой крови или выпота). Для смены наклейки врач надевал медицинскую шапочку и маску, замену наклейки осуществляли в стерильных перчатках, область пункции обрабатывал раствором Софтасепт Н.

Перед переводом пациентов в хирургическое отделение катетер удаляли. С целью дальнейшего микробиологического исследования катетеры удаляли в палате с соблюдением асептических условий, исключающих возможность вторичной контаминации катетеров микроорганизмами. Перед удалением катетера врач надевал хирургическую шапочку и медицинскую маску, проводил дезинфекцию рук хирургическим способом, надевал стерильный халат и стерильные перчатки. Область катетера отделялась одноразовой стерильной хирургической пропстиней с адгезивным краем. Фиксирующую наклейку удаляли в стерильных перчатках, после этого перчатки заменяли на новую пару. При отборе наружной и внутренней части катетера на посев проводили предварительную антисептическую обработку кожи.

При удалении катетера и разделении его на фрагменты для проведения микробиологического исследования использовали стерильные пинцеты и стерильные ножницы. Для определения области возможной контаминации катетер был разделен на две части — наружную и внутреннюю. В первых двух группах наружной частью считалась часть катетера, расположенная под адгезивной наклейкой. В группе, где использовалась туннелизация катетера, наружной считалась часть, расположенная в области подкожного туннеля. Внутренняя часть вне зависимости от способа фиксации катетера — часть катетера от кожи до эпидурального или периневрального пространства. Для проведения бактериологического исследования внутреннюю и наружную части катетера разделяли соот-

ветственно на 6 фрагментов, которые помещали в стерильные пробирки. Контейнеры с материалом (12 пробирок с фрагментами катетера) для бактериологического исследования транспортировались в лабораторию в отдельном боксе.

Определение микробной обсемененности катетеров проводили с помощью бактериологического метода с использованием коммерческих тест-систем.

Посев материала производили в тиогликоловую среду (HiMedia Labs, Индия) и среду Сабуро с теллуритом калия. Для каждой среды ставили 2 параллельные опытные пробы, по этой причине требовалось 6 фрагментов каждой части катетера. На обе указанные питательные среды проводился обязательный контроль. Согласно требованиям пп. 4.3 и 4.4 МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»\*, посевы выдерживались в термостате на протяжении 7 сут в тиогликоловой среде при температуре 32 °C, в бульоне Сабуро — при 22 °C. При отсутствии роста микроорганизмов во всех пробирках за указанный период для контроля производили высеив на плотные питательные среды (5 % кровяной агар, хромогенный агар для стафилококков HiMedia, хромогенный агар для грибов рода *Candida*). При отсутствии роста на чашках выдавалось заключение об отсутствии обсемененности катетера.

При наличии роста микроорганизмов проводили бактериоскопическое исследование окрашенного мазка по Граму. В зависимости от выросшей микрофлоры высевали материал на соответствующие плотные среды (5 % кровяной агар, хромогенный агар для стафилококков HiMedia, хромогенный агар для грибов рода *Candida*, при наличии грамотрицательных палочек — агар ХайХром для обнаружения и подсчета уропатогенных бактерий) методом «тампон–петля», что позволило оценить рост микрофлоры не только количественно, но и качественно. Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) осуществляли через 24 ч и определяли степень обсемененности в КОЕ/мл.

При первичном росте на плотных питательных средах материал пересевали на дифференциальные среды для уточнения качественного состава микробной флоры. Для идентификации микроорганизмов использовали наборы фирмы ErbaLachema (Чехия).

\* Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Методические указания МУК 4.2.2942-11. 4.2. Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях.

Микроорганизмы рода *Staphylococcus* идентифицировали с помощью набора СТАФИ-тест 24, для биохимической идентификации клинически значимых микроорганизмов порядка *Enterobacteriales* — ЭНТЕРО-тест 24, для идентификации до вида микроорганизмов рода *Enterococcus* — Энкоккус-тест, для идентификации грамотрицательных неферментирующих бактерий — НЕФЕРМ-тест. Родовая принадлежность микроорганизма определялась с помощью компьютерной программы Микроб-2 (Россия).

В заключение лаборатория предоставляла информацию о качественном и количественном составе микрофлоры, либо об отсутствии роста.

### Методы статистического анализа

Совокупности дискретных показателей представлены в виде значений медианы ( $Me$ ) и квартилей [ $Q_1-Q_3$ ]. Для определения различий между совокупностями дискретных величин мы использовали тест Манна — Уитни. Частота инфицирования выражалась в процентах общего числа катетеров. При сравнении частоты положительных проб на рост микрофлоры в разных группах использовался критерий Пирсона. В случае выявления статистически значимых различий определялся относительный риск колонизации в разных группах. Корреляционная связь между длительностью использования катетера и частотой положительных результатов посевов описывалась с помощью метода рангово-бисериальной корреляции, сила связи оценивалась по шкале Чеддока.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении исследования фиксировалось наличие или отсутствие у пациентов локальных изменений кожи в области катетера, признаков инфекционного процесса, длительность применения катетера и после получения данных из лаборатории — наличие/отсутствие роста микрофлоры на материале, область обсеменения катетера (внутренняя или наружная часть), вид микрофлоры и количество КОЕ/мл.

Частота возникновения локальных изменений на коже, которые заключались в гиперемии вокруг катетера (радиус 1–2 мм), составила 6,6 % (5 пациентов). Из этих пяти пациентов четверо были в группе, где применялась туннелизация катетера (ФТ), и один — в группе, где фиксация производилась с помощью адгезивной наклейки (ФН). В группе, где использовали антимикробное покрытие (ФН+Д), ни у одного пациента не было отмечено локальных кожных изменений. Мы можем предположить, что отсутствию локальной гипер-

емии кожи способствовало наличие Д-пантенола в составе Дезитола, либо участок гиперемии небольшого диаметра маскировался зеленым красителем, входящим в состав Дезитола.

Полученные данные схожи с результатами, опубликованными в зарубежных исследованиях. Частота возникновения локальных признаков воспаления в месте выхода катетера из кожи, по данным разных авторов, варьирует от 0 до 16 % [7, 9, 13, 14]. В этих исследованиях катетер фиксировался с помощью наклейки. В нашей работе у большинства детей (4 из 5), у которых отмечалась гиперемия кожи в месте выхода катетера, была выполнена туннелизация. Локальные изменения наблюдались в месте выхода катетера из краиальной части туннеля. Только у одного из этих четырех пациентов анализ на посев микрофлоры дал положительный результат (на обеих частях катетера — кожной и эпидуральной). В группе ФН у единственного пациента, у которого была отмечена гиперемия в месте выхода катетера из кожи, также был зарегистрирован и рост микрофлоры на кожной части катетера. В связи с этим можно предположить, что гиперемия кожи вокруг катетера может быть проявлением местной воспалительной реакции, но также может возникнуть из-за механического воздействия катетера на окружающие ткани в месте его выхода из кожи.

Наличие локальных воспалительных изменений на коже в нашем исследовании не всегда коррелировало с положительными результатами бактериологического исследования.

Аналогичные выводы приводят N. Seth и соавт. [13]: среди детей, у которых отмечались локальные изменения в области выхода катетера из кожи, только у 43 % пациентов бактериологический посев был положительным. В то же время авторы зафиксировали, что в 30 % случаев анализ на посев был так же положительным у пациентов, у которых не отмечалось на коже признаков воспаления. В статье других авторов приводятся данные, что только у 18 из 33 пациентов, у которых была зафиксирована колонизация катетера, отмечались локальные изменения в области выхода катетера из кожи [9].

Колонизация катетера микрофлорой в количестве  $10^5$  КОЕ/мл и более означает, что существует риск развития инфекционного осложнения, и чем больше выявлено КОЕ, тем он выше. И хотя частота инфекционных осложнений в целом не высока, тем не менее требуется бдительность в отношении появления первых симптомов для их выявления [17]. В 2007 г. был опубликован метаанализ 12 исследований, в которые были включены 4628 пациентов [12].

Согласно приведенным данным, частота инфекционных осложнений составила 6,1 %: у 4,6 % отмечались поверхностные воспаления, а инфекционное поражение глубже дермы — у 1,2 %. В 10 из 12 исследований, включенных в метаанализ, инфекционные осложнения фиксировались менее чем у 2 % пациентов. В 9 исследованиях инфекционный процесс развивался в 2,8 % у пациентов с онкологическими заболеваниями при длительности катетеризации 74 дня.

В нашем исследовании ни у одного из 76 пациентов не было зарегистрировано признаков локального или системного инфекционного процесса, также не наблюдалось таких симптомов, как повышение температуры тела, боль в области пункции, боль в спине или радикулопатия.

В процентном соотношении частота колонизации в группах различалась. Наибольшая частота положительных результатов бактериологического исследования фиксировалась в 1-й группе (ФН) и составила 58,3 %. В группе, где применяли Дезитол (ФН+Д), частота колонизации составила 31,8 %, а в группе, где проводилась туннелизация (ФТ) — 26,6 %. Разница в частоте колонизации между группами ФН и ФТ была статистически достоверна:  $\chi^2 (1, n = 54) = 5,5381 (p = 0,018)$ . Складывается впечатление, что применение Дезитола также позволяет существенно снизить риск колонизации катетера, однако современные методы статистического анализа показали, что это утверждение недостоверно:  $\chi^2 (1, n = 46) = 3,2525 (p = 0,071)$ .

В различных исследованиях частота положительного результата посева катетера варьирует от 5,8 до 57 % [4, 5, 7, 8, 11–15]. Такой значительный разброс приведенных данных о положительных результатах посевов объясняется тем, что одни авторы для бактериологического исследования отбирали только кончики катетеров, а кожу предварительно обрабатывали [10, 14, 15], а в дру-

гих — фиксировали также либо рост на кожной и подкожной части катетера, либо исследовали мазок с кожи пациента в области выхода катетера [6, 7, 9, 13, 16, 17], что в сумме давало более высокий процент положительных проб.

В проведенном нами исследовании была выявлена статистически значимая разница частоты колонизации кожной части катетера между группой, где была выполнена туннелизация, и группой, где катетер фиксировался адгезивной наклейкой:  $\chi^2 (1, n = 54) = 4,1576 (p = 0,041)$ . Относительный риск (*RR*) колонизации кожной части катетера при фиксации наклейкой в 2,14 раза выше, чем при туннелизации катетера:  $RR = 2,14 (p = 0,05; 95\% \text{ достоверный интервал } 1,0–4,49)$ .

Для других методов фиксации различия в частоте инфицирования как эпидуральных, так и кожных частей были статистически незначимы (табл. 1).

Результаты нашего исследования соответствуют данным других многочисленных работ. По сведениям разных авторов, положительные результаты микробиологического исследования мазка с кожи в области катетера или с кожной части катетера варьируют от 32 до 38 % [7, 13, 17], а частота колонизации кончика катетера — от 5,8 до 35 % [7, 10, 13, 14, 17].

В данном исследовании длительность использования катетера в группах составила в часах, *Me* [ $Q_1–Q_3$ ]: 1-я группа (ФН) — 72 [24–96], 2-я группа (ФН+Д) — 36 [24–48], 3-я группа (ФТ) — 96 [72–120]. Отмечена положительная корреляция между длительностью катетеризации и частотой колонизации катетера (табл. 2).

При применении Дезитола колонизация как кожной, так и внутренней части катетера отмечалась на достоверно более ранних сроках, чем при туннелизации: кожная часть катетера —  $U = 5,5$ ,  $U_{kp} = 8 (p = 0,02)$ ; внутренняя часть катетера —  $U = 5,5$ ,  $U_{kp} = 6 (p = 0,04)$ .

Таблица 1 / Table 1

Частота колонизации катетера микрофлорой в исследуемых группах  
The frequency of colonization in the study groups

| Группа / Group | Длительность катетеризации, ч, <i>Me</i> [ $Q_1–Q_3$ ] / Duration of catheterization, hours, <i>Me</i> [ $Q_1–Q_3$ ] | Колонизация, % / Colonization, % | Колонизация (наружная часть), % / Colonization (outer part), % | Колонизация (внутренняя часть), % / Colonization (inner part), % |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| ФН / AS        | 72 [24–96]                                                                                                           | 58,3*                            | 50#                                                            | 33,3                                                             |
| ФН+Д / (AS+D)  | 36 [24–48]                                                                                                           | 31,8                             | 27,3                                                           | 23                                                               |
| ФТ / (T)       | 96 [72–120]                                                                                                          | 26,6*                            | 23,3#                                                          | 26,6                                                             |

\* Разница между группами статистически достоверна:  $\chi^2 (1, n = 54) = 5,5381 (p = 0,018)$ ; # разница между группами статистически достоверна:  $\chi^2 (1, n = 54) = 4,1576 (p = 0,041)$ . \* The difference between the groups is statistically significant:  $\chi^2 (1, n = 54) = 5,5381 (p = 0,018)$ ; # the difference between the groups is statistically significant:  $\chi^2 (1, n = 54) = 4,1576 (p = 0,041)$ .

Таблица 2 / Table 2

Сроки колонизации катетера микрофлорой в исследуемых группах,  $Me [Q_1-Q_3]$

Timing of catheter colonization in study groups,  $Me [Q_1-Q_3]$

| Часть катетера / Part of a catheter         | ФН / AS     | ФН+Д / AS+D | ФТ / Т       |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Наружная часть (кожная) / Outer part (skin) | 84 [66–120] | 48 [48–72]  | 96 [96–120]  |
| Внутренняя часть / Inner part               | 96 [66–120] | 60 [48–72]  | 108 [96–120] |

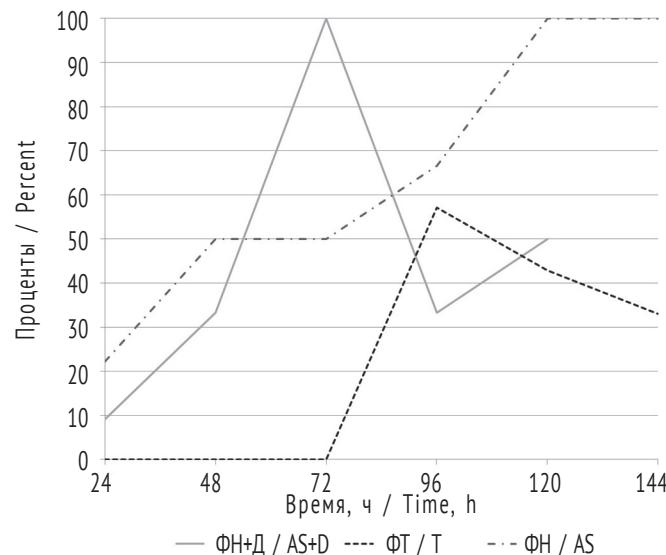


Рис. 3. Динамика роста микрофлоры на наружной части катетера

Fig. 3. Growth rates of microflora on the outer part of the catheter

Разница в сроках колонизации микрофлорой катетера в группах туннелизации и адгезивной наклейки, а также в группах адгезивной наклейки и Дезитола была статистически незначимой.

При фиксации наклейкой отмечалась статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы между частотой колонизации кожной части катетера и сроками его использования. Коэффициент рангово-бисериальной корреляции между длительностью использования катетера и частотой положительных результатов посевов кожной части составил  $r_{rb} = 0,53$  ( $p = 0,007$ ). Отмечалась корреляционная связь умеренной силы между частотой колонизации внутренней части катетера и сроками использования катетера:  $r_{rb} = 0,48$  ( $p = 0,02$ ).

При применении антимикробного покрытия также отмечалась корреляционная связь умеренной силы между частотой положительных проб на рост микрофлоры и сроками использования катетера для внутренней части катетера  $r_{rb} = 0,48$  ( $p = 0,02$ ), для кожной части катетера  $r_{rb} = 0,42$  ( $p = 0,048$ ) соответственно.

При туннелизации катетера связи между колонизацией катетера микрофлорой и сроками исполь-

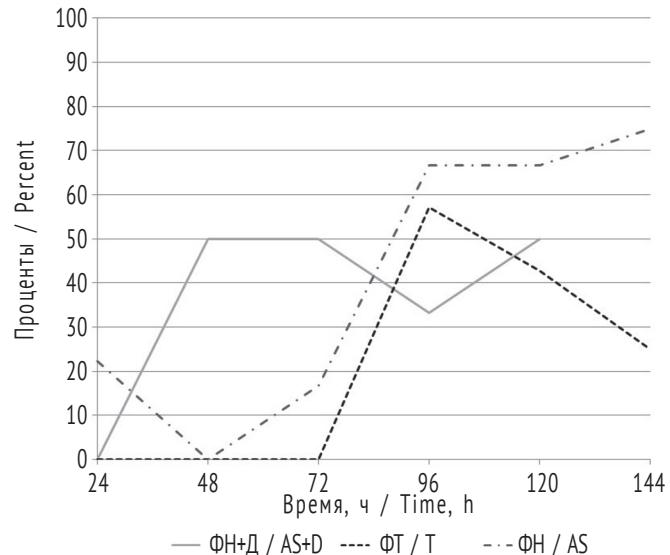


Рис. 4. Динамика роста микрофлоры на внутренней части катетера

Fig. 4. Growth rates of microflora on the inner part of the catheter

зования катетера выявлено не было. Частота роста микрофлоры на внутренней части катетера статистически значимо между группами не отличалась.

На рис. 3 и 4 продемонстрирована динамика роста микрофлоры на кожной и внутренней части катетера в зависимости от длительности его использования.

В 2016 г. были опубликованы данные масштабного исследования, проведенного в Германии, включившего в себя 22 411 пациентов, которым на протяжении 4 дней и более осуществлялась эпидуральная анестезия [5]. Авторы сравнивали частоту развития инфекционных осложнений в зависимости от способа фиксации катетера — 12 870 пациентам была выполнена туннелизация, у 9541 пациента катетер фиксировался наклейкой. Было продемонстрировано, что туннелизация катетера снижает риск развития инфекционных осложнений. В нашем исследовании мы отметили, что при туннелизации колонизация микроорганизмов отмечалась на более поздних сроках, чем в остальных исследуемых группах, а также в группе ФТ зафиксирована наименьшая частота колонизации кожной части катетера, что также соотносится

с данными приведенного исследования. Кроме того, туннелизация обеспечивает более надежную фиксацию катетера, что важно при проведении продленной анестезии у детей.

По различным данным, наиболее часто как на кончике катетера, так и на коже определяется рост *Staphylococcus epidermidis* или *Staphylococcus aureus* [6, 7, 9, 10, 12, 14–17]. В нашем исследовании мы получили аналогичные данные — наиболее часто при положительных результатах бактериального анализа была выявлена культура *S. epidermidis* (48,3 %) и *S. aureus* (20,7 %). Важно отметить, что только в группе ФН был выявлен рост патогенных микроорганизмов (*Photorhabdus asymbiotica*) у двух пациентов (6,9 %). Количество КОЕ/мл в большинстве случаев не превышало  $10^5$ , только у двух пациентов из группы, где применялась фиксирующая адгезивная наклейка, количество *S. epidermidis* составило  $10^7$  КОЕ/мл и  $10^8$  КОЕ/мл. Однако признаков инфекционного процесса ни у одного из пациентов не отмечалось. Точные результаты микробиологического анализа приведены на рис. 5.

В случае роста микрофлоры на обеих частях катетера не было различий между видами определяемых микроорганизмов. Следовательно, можно сделать вывод, что проникновение микрофлоры к эпидуральной части катетера с последующей колонизацией происходит по самому катетеру с поверхности кожи. При отборе внутренней части катетера для микробиологического исследования не проводилась предварительная антисептическая обработка кожи. Поэтому нельзя исключить возможность инфицирования эпидуральной части катетера при отборе пробы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным результатам, можно сделать вывод, что туннелизация является предпочтительным методом фиксации катетера, если планируемый срок послеоперационного обезболивания составляет 3 сут и более. Это обусловлено тем, что туннелизация обеспечивает наиболее долговременную защиту от колонизации как кожной, так внутренней части катетера по сравнению с фиксацией его адгезивной наклейкой.

При применении адгезивной наклейки или при сочетании ее с Дезитолом обеспечивается примерно одинаковая по длительности защита от колонизации внутренней части катетера при сроках катетеризации до 2 сут. Однако такой способ фиксации практически не защищает от колонизации кожной части катетера, но не приводит к развитию инфекционных осложнений в течение первых двух суток.

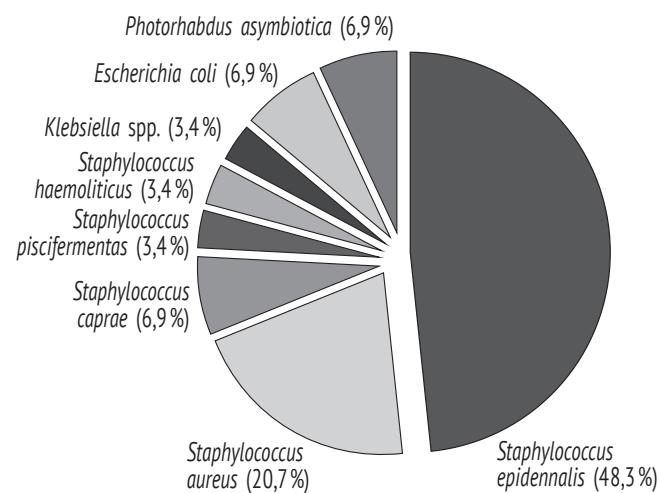


Рис. 5. Результаты бактериологического исследования микрофлоры при положительных результатах бактериологического анализа

Fig. 5. Results of bacteriological examination of microflora with positive results of bacteriological analysis

Ограничения исследования: ни один метод антисептической обработки кожи не дает 100 % уничтожения кожной микрофлоры, которая может оставаться в протоках потовых и сальных желез.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63
2. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. 72 с.
3. Заболотский Д.В., Александрович Ю.С., Ульрих Г.Э., и др. Сосудистый доступ. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2015.
4. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Российские клинические рекомендации: Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Москва: Перо, 2018. 156 с.
5. Bomberg H., Kubulus C., Herberger S., et al. Tunnelling of thoracic epidural catheters is associated with fewer catheter-related infections: a retrospective registry analysis // Br J Anaesth. 2016. Vol. 116, No. 4. P. 546–553. DOI: 10.1093/bja/aew026
6. Cuvillon P., Ripart J., Lalourcey L., et al. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects // Anesth Analg. 2001. Vol. 93, No. 4. P. 1045–1049. DOI: 10.1097/00000539-200110000-00050
7. Harde M., Bhadade R., Iyer H., et al. A comparative study of epidural catheter colonization and infection in Intensive Care Unit and wards in a Tertiary Care Public Hospital // Indian J Crit Care Med. 2016. Vol. 20, No. 2. P. 109–113. DOI: 10.4103/0972-5229.175943
8. Wang L.P., Hauerberg J., Schmidt J.F. Incidence of Spinal Epidural Abscess after Epidural Analgesia: A National 1-year Survey // Anesthesiology. 1999. Vol. 91. ID 1928. DOI: 10.1097/00000542-199912000-00046
9. Morin A.M., Kerwat K.M., Klotz M., et al. Risk factors for bacterial catheter colonization in regional anaesthesia // BMC Anesthesiol. 2005. Vol. 5, No. 1. ID 1. DOI: 10.1186/1471-2253-5-1
10. Neuburger M., Büttner J., Blumenthal S., et al. Inflammation and infection complications of 2285 perineural catheters: a prospective study // Acta Anesthesiol Scand. 2007. Vol. 51, No. 1. P. 108–114. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01173.x
11. Nussbaum E.S., Rigamonti D., Standiford H., et al. Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review // Surg Neurol. 1992. Vol. 38, No. 3. P. 225–231. DOI: 10.1016/0090-3019(92)90173-k
12. Ruppen W., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Infection rates associated with epidural indwelling catheters for seven days or longer: systematic review and meta-analysis // BMC Palliat Care. 2007. Vol. 6. ID 3. DOI: 10.1186/1472-684X-6-3
13. Seth N., Macqueen S., Howard R.F. Clinical signs of infection during continuous postoperative epidural analgesia in children: the value of catheter tip culture // Paediatr Anaesth. 2004. Vol. 14, No. 12. P. 996–1000. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2004.01553.x
14. Stabille D.M., Filho A.D., Mandim B.L., et al. Frequênciа de colonização e bactérias isoladas de ponta de cateter de peridural implantado para analgesia pós-operatória // Rev Bras Anestesiol. 2015. Vol. 65, No. 3. P. 200–206. DOI: 10.1016/j.bjan.2014.05.015
15. Steffen P., Seeling W., Essig A., et al. Bacterial contamination of epidural catheters: microbiological examination of 502 epidural catheters used for post-operative analgesia // J Clin Anesth. 2004. Vol. 16, No. 2. P. 92–97. DOI: 10.1016/j.jclinane.2003.05.007
16. Yentur E.A., Luleci N., Topcu I., et al. Is skin disinfection with 10 % povidone iodine sufficient to prevent epidural needle and catheter contamination? // Reg Anesth Pain Med. 2003. Vol. 28, No. 5. P. 389–393. DOI: 10.1016/j.rapm.2003.08.002
17. Yuan H.-B., Zuo Z., Yu K.W., et al. Bacterial colonization of epidural catheters used for short-term postoperative analgesia: microbiological examination and risk factor analysis // Anesthesiology. 2008. Vol. 108, No. 1. P. 130–137. DOI: 10.1097/01.anes.0000296066.79547.f3

**REFERENCES**

1. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaya EYu, et al. Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(2):56–63. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63
2. Briko NI, Bozhkova SA, Brusina EB, et al. *Profilaktika infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva. Klinicheskie rekomendatsii*. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2018. 72 p. (In Russ.)
3. Zabolotskii DV, Aleksandrovich YuS, Ul'rikh GEh, et al. *Sosudistyi dostup. Uchebnoe posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.)
4. Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii: Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoi Terapii) pri okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi*. Moscow: Pero, 2018. 156 p. (In Russ.)
5. Bomberg H, Kubulus C, Herberger S, et al. Tunnelling of thoracic epidural catheters is associated with fewer catheter-related infections: a retrospective registry analysis. *Br J Anaesth*. 2016;116(4):546–553. DOI: 10.1093/bja/aew026

6. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L, et al. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesth Analg.* 2001;93(4):1045–1049. DOI: 10.1097/00000539-200110000-00050
7. Harde M, Bhadade R, Iyer H, et al. A comparative study of epidural catheter colonization and infection in Intensive Care Unit and wards in a Tertiary Care Public Hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(2):109–113. DOI: 10.4103/0972-5229.175943
8. Wang LP, Hauerberg J, Schmidt JF. Incidence of spinal epidural abscess after epidural analgesia: a national 1-year survey. *Anesthesiology.* 1999;91:1928. DOI: 10.1097/00000542-199912000-00046
9. Morin AM, Kerwat KM, Klotz M, et al. Risk factors for bacterial catheter colonization in regional anaesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2005;5(1):1. DOI: 10.1186/1471-2253-5-1
10. Neuburger M, Büttner J, Blumenthal S, et al. Inflammation and infection complications of 2285 perineural catheters: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(1):108–114. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01173.x
11. Nussbaum ES, Rigamonti D, Standiford H, et al. Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review. *Surg Neurol.* 1992;38(3):225–231. DOI: 10.1016/0090-3019(92)90173-k
12. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Infection rates associated with epidural indwelling catheters for seven days or longer: systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care.* 2007;6:3. DOI: 10.1186/1472-684X-6-3
13. Seth N, Macqueen S, Howard RF. Clinical signs of infection during continuous postoperative epidural analgesia in children: the value of catheter tip culture. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(12):996–1000. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2004.01553.x
14. Stabille DM, Filho AD, Mandim BL, et al. Frequency of colonization and isolated bacteria from the tip of the epidural catheter implanted for postoperative analgesia. *Rev Bras Anestesiol.* 2015;65(3):200–206. (In Portug.) DOI: 10.1016/j.bjan.2014.05.015
15. Steffen P, Seeling W, Essig A, et al. Bacterial contamination of epidural catheters: microbiological examination of 502 epidural catheters used for postoperative analgesia. *J Clin Anesth.* 2004;16(2):92–97. DOI: 10.1016/j.jclinane.2003.05.007
16. Yentur EA, Luleci N, Topcu I, et al. Is skin disinfection with 10 % povidone iodine sufficient to prevent epidural needle and catheter contamination? *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(5):389–393. DOI: 10.1016/j.rapm.2003.08.002
17. Yuan H-B, Zuo Z, Yu KW, et al. Bacterial colonization of epidural catheters used for short-term postoperative analgesia: microbiological examination and risk factor analysis. *Anesthesiology.* 2008;108(1):130–137. DOI: 10.1097/01.anes.0000296066.79547.f3

#### ◆ Информация об авторах

\* Екатерина Сергеевна Яковлева – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119602, Москва, Мичуринский пр., д. 74. E-mail: anemonfish@gmail.com

Андрей Викторович Диордиеv – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. E-mail: avddoc@mail.ru

Елена Александровна Адкина – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. E-mail: ad\_el@rambler.ru

Роман Валерьевич Шагурин – анестезиолог, отделение анестезиологии-реанимации. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

#### ◆ Information about the authors

\* Ekaterina S. Yakovleva – MD, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology Moscow Department of Health, 74, Michurinsky av., Moscow, 119602, Russia. E-mail: anemonfish@gmail.com

Andrey V. Diordiev – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology Moscow Department of Health, Moscow, Russia. E-mail: avddoc@mail.ru

Elena A. Adkina – MD, PhD, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology Moscow Department of Health, Moscow, Russia. E-mail: ad\_el@rambler.ru

Roman V. Shagurin – Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology Moscow Department of Health, Moscow, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**◆ Информация об авторах**

*Сергей Владимирович Яковлев – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия.*

*Юлия Михайловна Кулагина – заведующая клинико-диагностической лабораторией. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.*

*Надежда Александровна Головинская – врач-бактериолог, клинико-диагностическая лаборатория. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.*

**◆ Information about the authors**

*Sergey V. Yakovlev – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.*

*Yuliya M. Kulagina – Head of Clinical Diagnostic Laboratory. Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology Moscow Department of Health, Moscow, Russia.*

*Nadezhda A. Golovinskaya – bacteriologist, Clinical Diagnostic Laboratory. Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology Moscow Department of Health, Moscow, Russia.*

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13453-63>

Научная статья

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© И.И. Иванова<sup>1</sup>, Н.Ю. Коваль<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия;

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Тверь, Россия

Для цитирования: Иванова И.И., Коваль Н.Ю. Клинико-функциональные особенности хронического пиелонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 53–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13453-63>

**Актуальность.** По литературным данным, дисплазия соединительной ткани (ДСТ) влияет на течение многих соматических заболеваний. Ее роль в развитии хронического пиелонефрита (ХрПН) разные авторы представляют по-разному, в связи с чем возникла необходимость проведения данного исследования.

**Цель работы** – оценить влияние ДСТ на течение и проявления хронического вторичного пиелонефрита у детей.

**Материалы и методы.** Обследовано 142 ребенка от 6 до 17 лет с ХрПН. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 108 детей с проявлениями ДСТ, в том числе 41 человек с заболеванием III степени и 67 человек II степени; 2-я группа – 34 пациента без ДСТ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Обследование проводили по стандартам для пациентов с ХрПН. Признаки ДСТ оценивали по методу Т.И. Кадуриной.

**Результаты.** Для детей с ДСТ типичны обструктивный и смешанный варианты ХрПН. У большей части пациентов заболевание манифестирувало на 1–2-м году жизни; в школьном возрасте первые признаки болезни возникали в основном у детей без ДСТ с дисметаболическими нарушениями. Обострения ХрПН у детей с ДСТ возникали в 1,5 раза чаще на протяжении года и в 2,1 раза чаще на протяжении 5 лет наблюдения. Для пациентов с ДСТ характерны более широкий спектр возбудителей болезни, анемия, высокая частота встречаемости структурных отклонений и нарушений уродинамики, склонность к образованию очагов нефросклероза. Необходимость в оперативном лечении при наличии ДСТ возрастает у пациентов с ХрПН в 4,6 раза, в том числе в повторных и радикальных операциях. У детей с ДСТ III степени все указанные признаки выражены в большей степени.

**Заключение.** ДСТ влияет на течение и проявления ХрПН у детей, создавая неблагоприятный фон. Перспективным представляется изучение роли ДСТ в возникновении анемии у детей с ХрПН.

**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит; обструктивный пиелонефрит; дети; дисплазия соединительной ткани.

Поступила: 22.06.2022

Одобрена: 11.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13453-63>

Research Article

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Irina I. Ivanova<sup>2</sup>, Natalia Yu. Koval<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital No. 1, Tver, Russia

For citation: Ivanova II, Koval NYu. Clinical and functional features of chronic pyelonephritis in children with connective tissue dysplasia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):53-63. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13453-63>

**BACKGROUND:** There is information in the literature about the effect of connective tissue dysplasia (CTD) on the course of many somatic diseases. The role of CTD in the development of chronic pyelonephritis (ChPN) is presented differently to different authors, which is why it became necessary to conduct this study.

**AIM:** The aim of the work is to evaluate the effect of CTD on the course and manifestations of chronic secondary pyelonephritis in children.

**MATERIALS AND METHODS:** 142 children from 6 to 17 years old with ChPN were examined. They were divided into 2 groups: the 1st group included 108 children with manifestations of CTD, including 41 people with CTD of the 3<sup>rd</sup> degree and 67 people with CTD of the 2<sup>nd</sup> degree; group 2 – 34 patients without CTD. The groups were comparable in gender and age. The examination was carried out according to the standards for patients with ChPN. Signs of CTD were evaluated by the method of T.I. Kadurina.

**RESULTS:** Obstructive and mixed variants of ChPN are typical for children with CTD. In most patients, the disease manifested at 1–2 years of life; at school age the first signs of the disease occurred mainly in children without CTD with dysmetabolic disorders. Relapses of ChPN in children with CTD occurred 1.5 times more often during the year and 2.1 times more often during 5 years of follow-up. Patients with CTD are characterized by a wider range of pathogens, anemia, a high incidence of structural abnormalities and urodynamic disorders, a tendency to form foci of nephrosclerosis. The need for surgical treatment in the presence of CTD increases in patients with ChPN by 4.6 times, including in repeated and radical operations. In children with grade 3 CTD, all these signs are more represented.

**CONCLUSIONS:** CTD affects the course and manifestations of ChPN in children, creating an unfavorable background. It seems promising to study the role of CTD in the occurrence of anemia in children with ChPN.

**Keywords:** chronic pyelonephritis; obstructive pyelonephritis; children; connective tissue dysplasia.

---

Received: 22.06.2022

Revised: 11.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди болезней органов мочевыделительной системы (МВС) хронический пиелонефрит (ХрПН) занимает одно из ведущих мест в силу высокой частоты встречаемости в детской популяции, рецидивирующего характера течения, нерешенных вопросов профилактики и реабилитации [14, 15]. Современные схемы лечения в большинстве случаев эффективны, но не спасают пациентов от повторных обострений. Их возникновению способствуют агрессивные свойства микрофлоры, врожденные аномалии развития МВС, пузирно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия [1, 5, 20].

В последнее время все чаще исследователи обращают внимание на роль соединительной ткани в возникновении и развитии ХрПН [8, 12, 13, 17, 22]. Она находится во всех системах и органах, образует кровь и сосуды, кости, хрящи и гладкие мышцы, структурные компоненты различных органов, в том числе МВС. Возникновение патологии соединительной ткани чаще всего связывают с наследственными факторами, и здесь следует выделять две основные формы мезенхимальной несостоительности: наследственные нарушения и собственно дисплазия соединительной ткани (ДСТ). К первым относятся синдромы Марфана, Элерса – Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез и др. Они обусловлены первичными моногенными дефектами и проявляются врожденными существенными нарушениями морфологии и метаболизма коллагена [6]. Ко второй форме относятся аномалии соединительной ткани в виде неполных, стертых, недифференцированных форм, не укладывающихся ни в один из вышеуказанных вариантов.

В переводе с греческого языка «дисплазия» — «отклонение в формировании». По современным представлениям ДСТ — это аномалия развития мезенхимального матрикса организма мультифакторной природы, приводящая к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Возникновение таких состояний обусловлено генетическими нарушениями, которые в настоящее время пока точно не установлены и предположительно включают различные «мягкие», точечные мутации, а также полигенные дефекты с вариабельной экспрессивностью. Полигенно-мультифакториальный характер возникновения ДСТ подтверждается высокой распространенностью данного состояния, условностью границ между нормой и патологией, тесной связью с возрастом, полом, внешними влияниями. Установлено, что диспластические изменения соединительной ткани помимо генетических нарушений могут быть обусловлены неблагопри-

ятной экологической обстановкой, несбалансированным характером питания, инфекционным воздействием, влияющими на организм в процессе онтогенеза [6, 12, 20]. Разнообразные неблагоприятные факторы, воздействуя на плод во внутриутробный период, налагаются на генетическую предрасположенность и нарушают в различной степени его нормальный эмбриогенез. Результатом этого разнопланового воздействия становятся изменения со стороны основных мезенхимальных элементов: волокон коллагена и эластина, гликопротеинов и протеогликанов, составляющих основную массу межзубочного вещества, ферментов, регулирующих обмен веществ в соединительной ткани. В итоге, в основе возникновения ДСТ лежат генетическая предрасположенность, обусловленная суммирующим действием полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующее действие различных внешних факторов [6, 13, 17, 22].

По данным многих авторов, ХрПН имеет связь с ДСТ, правда, в разных исследованиях встречаются порою противоречивые данные о сроках манифестиации ХрПН у детей, яркости клинических проявлений, морфологических особенностях МВС и др. [2–4, 7, 21, 23]. Особенности течения ХрПН у детей с ДСТ частично отражены в Российских рекомендациях (часть 2) «Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» [16]. В большинстве работ отсутствует информация о проявлениях ХрПН при разной степени выраженности несостоительности соединительной ткани. Все это обусловило необходимость проведения данного исследования.

Цель работы — оценить влияние ДСТ с учетом ее степени выраженности на клинические проявления ХрПН у детей, а также на необходимость хирургической помощи пациентам с диспластическим фоном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 142 ребенка с ХрПН, которые были разделены на 2 группы: в основную (1-ю) группу включены 108 детей с ДСТ, группу сравнения (2-ю) составили 34 пациента без ДСТ. Возраст обследуемых составил 6–17 лет. Среди пациентов в группах преобладали девочки (70,4 и 67,6 % соответственно,  $p > 0,05$ ), что соответствует данным литературы о более высокой распространенности пиелонефрита среди лиц женского пола [13, 19, 20]. Группы сопоставимы по возрасту. Среди детей с ХрПН и ДСТ, в свою очередь, выделена подгруппа пациентов с выраженными проявлениями ДСТ (III степень) — 41 человек (13 мальчиков

и 28 девочек, 68,3 % лиц женского пола). У 67 детей отмечались умеренно выраженные проявления ДСТ (II степень).

В работе использованы клинико-анамнестический метод, стандартные лабораторные обследования при пиелонефrite, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и МВС. Большинству пациентов проведены рентгеноурологическое обследование и нефросцинтиграфия. Диагноз ХрПН всем пациентам поставлен в соответствии с общепринятыми критериями. Признаки ДСТ оценивали по методу Т.И. Кадуриной [6]. Величины необходимых размеров выборок определены при помощи модулей Sample size программ COMPARE2 3.85 и DESCRIBE 3.18 пакета WinPEPI® 11.65 для минимально значимых различий и величин переменных, полученных в pilotных исследованиях и из литературных данных, пороговой величины доверительной вероятности равной 5 % и пороговой статистической мощности 80 %.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistics 23.0. Проверку распределения данных на нормальность проводили методом визуализации с построением гистограмм и использованием критерия Шапиро – Уилкса. Распределение всех значимых количественных переменных было близким к нормальному. В качестве пограничного уровня статистической значимости во всех случаях принимали значение одно- или двустороннего  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические формы ХрПН были представлены обструктивным, дисметаболическим и смешанным вариантами, встречаемость которых у пациентов разных групп отличалась. У детей с ДСТ чаще отмечались обструктивные изменения (39,8 и 20,6 % соответственно в группах с ДСТ и без ДСТ,  $p < 0,05$ ) и реже дисметаболические нарушения в изолированном виде (13,9 и 40,2 % в тех же группах,  $p < 0,05$ ). У детей с ДСТ III степени данная тенденция была еще более заметной: обструктивная форма составляла 53,6 %, дисметаболическая — 2,4 %, то есть у них ХрПН был представлен в основном обструктивной и смешанной формами. Последний вариант, в возникновении которого играют роль как обменные, так и обструктивные нарушения, встречался у одной и той же части пациентов в разных группах (46,3, 43,9 и 38,2 % при ДСТ в целом, ДСТ III степени и без ДСТ соответственно,  $p > 0,05$ ).

Первые клинические проявления ХрПН у пациентов наблюдались в разном возрасте, начиная

с раннего [10]. В группе сравнения можно выделить два «опасных» периода для манифестиации воспалительного заболевания МВС: 1-й и 2-й год жизни (61,8 % случаев) и 7–9 лет (35,3 %). В раннем школьном возрасте первые признаки ХрПН появлялись в основном у пациентов с дисметаболической формой. У детей с ДСТ кривая манифестиации заболевания выглядела более пологой: примерно у половины детей ХрПН возникал в раннем возрасте, особенно на 1-м и 2-м году жизни, уменьшаясь со временем и составляя у подростков 5–6 % всех рассматриваемых случаев. Сроки манифестиации заболевания определялись, в первую очередь, характером нарушений уродинамики (наличие и степень выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса) и видом структурных отклонений. Всего на 1-м и 2-м году жизни первые эпизоды воспаления МВС встречались у половины пациентов с ДСТ и двух третей пациентов с выраженной ДСТ.

Клинически ярко заболевание манифестировало у двух третей детей (67,6 и 61,8 % в 1-й и 2-й группах соответственно,  $p > 0,05$ ). Чаще это наблюдалось при ДСТ III степени, чем II (80,5 и 59,7 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Латентное начало, при котором невозможно назвать точные сроки дебюта заболевания, у детей с выраженной ДСТ отмечалось в 2 раза реже, чем при ДСТ II степени и в группе без ДСТ (19,5, 40,3 и 38,2 % соответственно,  $p < 0,05$  при сравнении с ДСТ III степени). У этих детей диагноз ХрПН был поставлен на основании обнаружения изменений в анализах мочи, нередко замеченных после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, положительного бактериального высеива и ультразвуковых признаков патологии почек. В ряде случаев первично обнаруживались изменения строения МВС при ультразвуковом исследовании, а в дальнейшем выявлялась патология в анализах мочи.

В работе мы имели возможность пользоваться данными амбулаторных карт и наблюдать наших пациентов на протяжении 5–7 лет, благодаря чему удалось проследить у них частоту обострений ХрПН. Оказалось, что в течение первого года после установления диагноза ХрПН частота рецидивирования составляла 1,71 для детей с ДСТ и 1,32 для пациентов без ДСТ ( $p < 0,05$ ), то есть обострения процесса в почках наблюдались в 1,5 раза чаще при наличии несостоятельности соединительной ткани. Еще более явными различия были при оценке истории болезни пациентов на протяжении 5 лет. Здесь цифры составляли 3,16 и 1,47 эпизодов соответственно для детей с ДСТ и без ДСТ ( $p < 0,01$ ), то есть в 2,1 и 3,1 раза чаще

при сравнении детей с ДСТ III степени и без ДСТ. Следовательно, у детей с ДСТ, и особенно с выраженной ДСТ, рецидивирование ХрПН происходит намного чаще, чем у пациентов группы сравнения.

Конечно, частота обострений в значительной степени зависела от необходимости и результатов оперативного лечения. У некоторых пациентов с ДСТ эпизоды ХрПН отмечались до 4–6 раз в год — этим больным было показано выполнение операций. В 2-й группе такие случаи не встречались. Среди обследованных нами детей операции потребовались каждому четвертому пациенту с ДСТ (26,9 %), каждому третьему пациенту с выраженной ДСТ (34,1 %) и лишь небольшой части детей 2-й группы (5,8 %) ( $p < 0,05$  при сравнении с группой без ДСТ), то есть необходимость в оперативном лечении возрастает в 4,6 раза при наличии ДСТ и в 5,9 раза в группе пациентов с выраженной ДСТ.

Примерно у трети прооперированных больных ХрПН после операции наступала полная нормализация уродинамики и длительная ремиссия, в основном это были дети с ДСТ II степени. Однократного хирургического вмешательства было достаточно в лечении 37,9 % прооперированных детей 1-й группы и всех пациентов 2-й группы, только каждого пятого пациента с ДСТ III степени (21,4 %) и половины детей с ДСТ II степени (53,3 %).

В качестве оперативного лечения чаще всего проводили эндопластику устьев мочеточников. Показанием к ее выполнению был пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Данный вид операций составлял половину вмешательств на мочевыделительной системе при ДСТ (55,6 %) и 100 % у детей 2-й группы. 20–27 % пациентов, которым была выполнена эндопластика, требовалось ее повторение, в некоторых случаях ее выполняли 2–4 раза. Еще 15–17 % прооперированных детей в связи с частичной или полной неэффективностью данного варианта вмешательства потребовались полостные антирефлюксные операции (по Коэну, Грегуару). Все дети, требовавшие повторных операций, были из 1-й группы, чаще всего с ДСТ III степени.

Помимо эндоноопластики пациентам с ХрПН выполнены пластика прилоханочного сегмента, бужирование устья мочеточника и его стентирование, дилатация структур мочевыводящего канала и пластика уретры, резекция клапана задней уретры, уретероцистонеоанастомоз. Следовательно, при наличии ДСТ пациенты с ХрПН в несколько раз чаще нуждаются в оперативном лечении, причем нередко в повторных и более радикальных операциях, чем пациенты без ДСТ.

Большинство детей с ХрПН в период обострения воспалительного процесса предъявляли типичные жалобы на боли и/или тяжесть в поясничной области, проявления синдрома интоксикации в виде снижения аппетита, повышения температуры, пастозность лица, дизурические расстройства (10,9 и 23,1 % при ДСТ и без ДСТ соответственно,  $p < 0,05$ ). Частота встречаемости этих жалоб существенно не различалась в группах с разными вариантами ДСТ и в большей степени зависела от формы ХрПН. У меньшей части пациентов обострения протекали латентно, диагностировались по изменениям в анализах мочи. Такие ситуации зафиксированы у каждого пятого ребенка с ХрПН и ДСТ и каждого четвертого из группы без ДСТ.

Принципиальных отличий по изменениям в анализах крови и мочи при рецидивах заболевания между группами не выявлено, нарушения были типичными: лейкоцитурия, микрогематурия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка. В то же время интересно отметить, что эпизоды анемии в 3,4 раза чаще встречались у детей с ДСТ, чем в группе сравнения (39,8 и 11,8 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Особенno характерной анемия была у детей с выраженной ДСТ (73,2 и 19,4 % при ДСТ III и II степени,  $p < 0,01$ ). При ДСТ III степени анемия встречалась в 6,2 раза чаще, чем в группе без ДСТ. Анемия у пациентов с ХрПН была обусловлена разными причинами: чаще всего дефицитом железа и острыми воспалительными заболеваниями. Эпизоды гемолиза у наших пациентов не зафиксированы. Нередко у обследованных детей снижение гемоглобина отмечалось при острых воспалительных заболеваниях дыхательных путей, а также на фоне обострения ХрПН. В таких случаях уровень гемоглобина обычно восстанавливается самостоятельно.

Всем детям с ХрПН на всем протяжении наблюдения многократно брались посевы мочи, в первую очередь, при дебюте и обострениях заболевания. Самым частым возбудителем ХрПН у пациентов была кишечная палочка, которая встречалась примерно в половине случаев в группе с ДСТ и в двух третях случаев в группе без ДСТ (рис. 1, 2). Второе и третье места по частоте встречаемости среди возбудителей занимали клебсиелла и синегнойная палочка с одинаковой долей представленности в обеих группах. Все остальные микроорганизмы были выявлены в небольшом проценте случаев, но важно отметить, что их спектр был в 1,5 раза шире у пациентов с ДСТ, что можно расценивать как особенность бактериальной флоры в данной группе [9]. Существенных различий в результатах бактериального посева мочи у детей с разной степенью выраженности ДСТ не отмечалось.

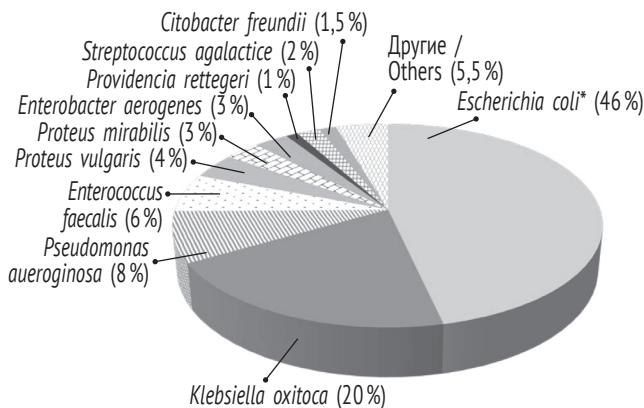


Рис. 1. Структура возбудителей, вызывающих пиелонефрит, у детей с дисплазией соединительной ткани. \*  $p < 0,05$  при сравнении детей с дисплазией и без дисплазии соединительной ткани

Fig. 1. The structure of pathogens causing pyelonephritis in children with connective tissue dysplasia. \*  $p < 0.05$  when comparing children with and without connective tissue dysplasia

При формировании групп исследования в них не включали пациентов с проявлениями почечной недостаточности. На протяжении длительного наблюдения в катамнезе у ряда детей функции почек нарушались. Так, в период ремиссии снижение концентрационной функции зарегистрировано у каждого десятого ребенка в группе с ДСТ (9,3 %), 17,1 % детей с ДСТ III степени и не встречалось во 2-й группе ( $p < 0,05$  для пары ДСТ III степени – без ДСТ). Временное снижение клубочковой фильтрации зарегистрировано у 1 человека с ДСТ III степени. Функциональное состояние почек во многом определялось выраженностю нефросклероза, успехами в устраниении факторов, приводящих к нарушению уродинамики (структурных дефектов, пузирно-мочеточникового рефлюкса). При результативном оперативном лечении функции почек не страдали. Однако здесь следует еще раз обратить внимание на необходимость повторных хирургических вмешательств у значительной части детей с ДСТ.

Комплексная оценка состояния обследованных детей выявила изменения со стороны разных систем и органов. Многие из них служат диагностическими маркерами несостоятельности соединительной ткани, поэтому закономерно чаще встречались в группе с ДСТ. К ним относятся эктодермальные признаки (кисты, грыжи, стрии, гемангиомы), спонтанные носовые кровотечения, легко появляющиеся синяки, миопия, сколиоз и плоскостопие, малые аномалии развития сердца, изменения формы желчного пузыря и др. В двух третях случаев у детей с пиелонефритом грыжи

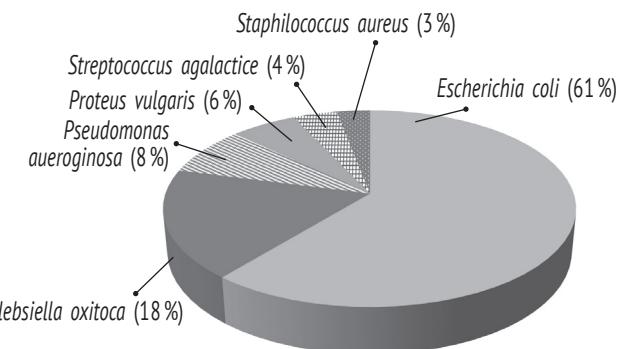


Рис. 2. Структура возбудителей, вызывающих пиелонефрит, у детей без дисплазии соединительной ткани

Fig. 2. The structure of pathogens causing pyelonephritis in children without connective tissue dysplasia

были пупочные, в одной трети — паховые, последние в большинстве случаев двусторонние.

Только в группе пациентов с ДСТ встречалась *spina bifida* (12 %) с тенденцией к большей частоте при ДСТ III степени (14,6 %,  $p > 0,05$ ). В двух третях случаев это были мальчики. Индивидуальный анализ историй пациентов показал, что более выраженные морфологические изменения со стороны МВС отмечались при локализации *spina bifida* в пояснично-крестцовом отделе, чем в шейном сегменте. Типичными нарушениями у таких пациентов были аномалии развития чашечно-лоханочной системы, нефроптоз (обычно правой почки) и даже тазовая дистопия левой почки. У остальных детей со *spina bifida* отмечались пузирно-мочеточниковый рефлюкс, требующий эндопластики, энурез. Из этого можно сделать вывод, что у пациентов со *spina bifida* повышен риск возникновения ХрПН, особенно при ее локализации в нижних сегментах позвоночника.

В целом тенденция проявлений несостоятельности соединительной ткани была односторонней: они чаще встречались и были более выраженными у пациентов с ДСТ и особенно с ДСТ III степени, что соответствует данным литературы [7, 8, 14].

Инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, внутривенная урография, мицционная цистография) выявило у детей с ХрПН разные варианты изменений со стороны МВС. Удвоение чашечно-лоханочной системы, мочеточников, почек, гипоплазия почек, гидронефроз I-II степени встречались только у детей с ДСТ. Разные варианты нарушений

морфологии чашечно-лоханочной системы (экстракреренальное расположение лоханок, аномалии строения, ветвистый тип и пр.) выявлены в обеих группах, но в большей степени были характерны для детей с ДСТ и особенно с ДСТ III степени. У 2 человек с ДСТ обнаружена подковообразная почка.

Только в группе пациентов с ДСТ встречались удвоение почек (9,4 %), их гипоплазия (13,9 %), гидронефроз (11,1 %). Гидрокаликоз выявлен с одинаковой частотой в обеих группах (11,9–12,2 % соответственно). Пиелоэктазия имелась более чем у трети пациентов с ДСТ, половины с ДСТ III степени и реже в группе без ДСТ (38, 48,8 и 20,6 % соответственно,  $p < 0,05$  при сравнении с группой без ДСТ). Дети с разной степенью выраженности ДСТ существенно отличались по частоте встречаемости гипоплазии почек (26,8 и 6 % при ДСТ III и II степени соответственно,  $p < 0,05$ ), разных вариантов аномального строения чашечно-лоханочной системы (29,4 и 11,9 % в тех же группах,  $p < 0,05$ ).

Инструментальные исследования помогли оценить расположение почек у детей с пиелонефритом. Оказалось, что изменения их нормального местоположения с разным коэффициентом смещения чаще встречались у пациентов с ДСТ (более чем у одной трети — 36,1 %) и особенно у детей с ДСТ III степени (48,8 %), в основном за счет наличия нефроптоза. В группе с ДСТ нефроптоз диагностировали чаще, чем повышенную подвижность почек. Кроме того, у пациентов с ДСТ III степени зафиксированы разные варианты ротации почек в брюшной полости, хотя этот симптом был редким (4,9 %), а также у 2 человек — тазовая и поддиафрагмальная дистопия данного органа. У пациентов без ДСТ из аномалий расположения выявлена только повышенная подвижность почек (11,8 %), данный феномен с такой же частотой встречался у детей с ДСТ (11,1 %,  $p > 0,05$ ). У 16,7 % пациентов с ДСТ отмечался рецидивирующий цистит, который в большинстве случаев был кистозным (72,3 %).

При проведении мукционной цистографии пузырно-мочеточниковый рефлюкс разной степени выраженности выявлен у 30,6 % детей с ДСТ, 34,1 % с ДСТ III степени, 28,4 % с ДСТ II степени и 11,8 % без ДСТ ( $p < 0,05$  при сравнении групп с разными вариантами ДСТ и без ДСТ), то есть нарушения уродинамики в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса в большей степени характерны для пациентов с ДСТ.

Среди пациентов с признаками ДСТ не отмечалось повышенного камнеобразования в моче-

вых путях. Так, камень в почке выявлен только у 1 пациента с ХрПН и ДСТ. Его размер составлял 3 мм, он находился в лоханке, приступов почечной колики у ребенка не наблюдалось. Видимо, в детстве обменные нарушения проявляются в основном дисметаболическими изменениями, но вполне возможно, что у части пациентов с возрастом они реализуются в мочекаменную болезнь.

Большинству детей на базе центральных клиник страны проведена нефросцинтиграфия. С ее помощью выявляли изменения в паренхиме почек очагового и диффузного характера, что служило дополнительным подтверждением ХрПН у детей и отражало степень поражения почечной ткани. Заметные очаги нефросклероза определялись чаще при ДСТ (17,1 и 6 % при ДСТ III и II степени, 2,9 % в группе без ДСТ,  $p < 0,05$  для пар ДСТ III степени — без ДСТ, ДСТ III степени — ДСТ II степени), таким образом, они были выявлены в 5,9 раза чаще при наличии выраженной ДСТ и в 2,1 раза чаще при ДСТ II степени по сравнению с группой пациентов без ДСТ. Более тяжелое течение ХрПН у пациентов с несостоительностью соединительной ткани подтверждалось также появлением у них эпизодов артериальной гипертензии. Периодические подъемы артериального давления выявлены у 17,1 и 3 % пациентов соответственно с ДСТ III и II степени и не встречались в группе без ДСТ ( $p < 0,05$  при сравнении детей с ДСТ III степени с другими группами). В соответствии с этими данными получается, что риск артериальной гипертензии увеличивается в 5,7 раза при выраженных проявлениях ДСТ по сравнению с умеренными проявлениями. Подъемы артериального давления не были постоянными, проходили самостоятельно или купировались приемом гипотензивных средств. Артериальная гипертензия была характерна, в первую очередь, для пациентов с нефросклерозом.

Таким образом, проведенное исследование показало, что наличие ДСТ влияет на характер течения ХрПН у детей, реализуясь в особенностях структуры и нарушениях уродинамики. При ДСТ ХрПН чаще проявляется обструктивной и смешанной формами за счет того, что для этих пациентов типичны структурно-функциональные нарушения на разном уровне МВС.

Для детей с ДСТ в большинстве случаев характерна яркая клиническая манифестация ХрПН, более частое рецидивирование заболевания. Первый эпизод патологии МВС у большей половины детей возникал в раннем возрасте и расценивался как острый пиелонефрит с высыпом бактериальной флоры. Спектр бактериальных возбудителей в групп-

пе с проявлениями несостоительности соединительной ткани был в 1,5 раза шире, что важно учитывать при выборе антибактериальной терапии. У каждого седьмого-восьмого пациента с ХрПН и ДСТ диагностирована *spina bifida*, которая сопровождалась более серьезными уродинамическими нарушениями со стороны МВС при ее локализации в пояснично-крестцовом отделе, чем в шейном. При наличии ДСТ пациенты с ХрПН в 4,6 раза чаще нуждаются в оперативном лечении, причем нередко в повторных и более радикальных операциях, чем пациенты без ДСТ, что необходимо учитывать при планировании хирургического вмешательства.

Все указанные тенденции течения ХрПН сохраняются и являются более выраженным у пациентов с ДСТ III степени, например, рецидивирование ХрПН происходит в 3,1 раза чаще, чем в группе пациентов без ДСТ. Латентное начало заболевания выявлено лишь у одной пятой части пациентов с выраженной ДСТ, что в 2 раза реже, чем при ДСТ II степени и в группе сравнения. В группе с ДСТ III степени чаще отмечаются анемия (в 6,2 раза по сравнению с пациентами без ДСТ), нефроптоз и ротация почек, нарушения структуры чашечно-лоханочной системы, выраженное нефросклероз, чаще возникает артериальная гипертензия, встречаются гидронефроз, грыжи в более тяжелых вариантах, в том числе двусторонние, рубцовый фимоз. При ДСТ III степени в поддержании хронического воспалительного процесса в МВС возрастает роль уродинамических нарушений по сравнению с обменными. Для детей с ДСТ и ХрПН характерны изменения со стороны костно-суставной, сердечно-сосудистой систем, желчного пузыря, кожи, миопия, что обязательно необходимо учитывать при обследовании и ведении пациентов.

У детей без ДСТ первые проявления поражения МВС в двух третях случаях происходят на 1–2-м году жизни обычно в виде эпизода инфекции МВС, в одной трети случаев — в 7–9 лет на фоне дисметаболических нарушений. Латентное начало и в дальнейшем скрытое течение заболевания для них характерны в большей степени, чем для группы с несостоительностью соединительной ткани. Почти в половине случаев ХрПН представлен дисметаболической формой, при этом рецидивы ХрПН наблюдаются реже и с менее выраженной интоксикацией. Необходимость в операциях у данной группы пациентов значительно ниже, обычно достаточно однократного оперативного вмешательства.

Интересным результатом работы было обнаружение существенно более частого возникновения

эпизодов анемии у пациентов с ДСТ. Они возникали как на фоне обострения ХрПН, так и в других ситуациях, например, на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Можно предположить, что объединяющим с ДСТ здесь является фактор мезенхимального происхождения эритроидного ростка. В результате при несостоительности соединительной ткани нарушения строения и функции соединительнотканых структур могут касаться и красных клеток крови. Такая особенность детей с ХрПН и ДСТ указывает на необходимость регулярного контроля у пациентов анализов крови, оценки эритроцитарных индексов для своевременного выявления дефицита железа и других причин анемии.

Проведенная работа позволила установить, что ДСТ влияет на характер и течение ХрПН у детей. У пациентов с ДСТ велик риск более тяжелого течения воспалительного процесса. Это обусловлено, с одной стороны, имеющимися у них более выраженными и комбинированными структурными изменениями МВС, что приводит к значимым нарушениям уродинамики, частым рецидивам воспалительного процесса. С другой стороны, имеющиеся особенности строения и функции соединительной ткани способствуют тому, что у пациентов с ДСТ легче и чаще возникают очаги нефросклероза, нарушение функции почек, возможно, с отдаленным итогом в виде хронической почечной недостаточности. В работах других исследователей встречаются данные о нарушениях гемодинамики в почках у пациентов с ДСТ, что также может быть патогенетически связано с несостоительностью соединительной ткани [11, 12, 18, 19].

## ВЫВОДЫ

- Для детей с ДСТ типичны обструктивный и смешанный варианты ХрПН, сопровождающиеся структурными отклонениями и нарушениями уродинамики, склонность к образованию очагов нефросклероза, особенно у детей с ДСТ III степени.

- Обострения ХрПН у детей с несостоительностью соединительной ткани возникают в 1,5–2 раза чаще.

- Спектр возбудителей ХрПН у пациентов с ДСТ в 1,5 раза шире, чем у детей без диспластического фона, что необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

- Дети с ДСТ и ХрПН склонны к возникновению анемии, обусловленной как дефицитом железа, так и воспалительным процессом, что обуславливает необходимость регулярного контроля анализов крови.

5. Потребность в оперативном лечении при наличии ДСТ возрастает у пациентов с ХрПН в 4,6 раза, в том числе в повторных и радикальных операциях.

6. ДСТ создает неблагоприятный фон для ХрПН, что требует особого внимания врача к этой группе пациентов.

Проведенное исследование расширило представления о клинических проявлениях ХрПН у детей с ДСТ и создало предпосылки для выработки особой тактики при диспансерном наблюдении таких пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Верещагина Г.Н. Почки при системной дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 87–89.
2. Вьюшкова Н.В. Хронический пиелонефрит у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани: клинико-морфологические особенности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2010. 22 с.
3. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани // Российский педиатрический журнал. 2012. № 4. С. 32–36.
4. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. Хронический вторичный пиелонефрит и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей // Материалы V Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». Санкт-Петербург, 2013. С. 69–76.
5. Иванова Ю.В. Клинические и фенотипические особенности детей с пиелонефритом при пузырно-мочеточниковом рефлюксе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 28 с.
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2009.
7. Калдыбекова А.А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2008. 24 с.
8. Калмыкова А.С., Федько Н.А., Бондаренко В.А., и др. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние у детей с заболеваниями органов мочевой системы // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12, № 2. С. 160–163. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12045
9. Карцева А.Ю., Иванова И.И. Сравнительный анализ микробного спектра возбудителей острого и хронического пиелонефрита у детей г. Твери и других регионов России // Материалы XIII Российского форума «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний». Санкт-Петербург, 2019. С. 15–18.
10. Коваль Н.Ю., Иванова И.И., Иванова А.А. Ранний анамнез детей с хроническим пиелонефритом на фоне дисплазии соединительной ткани // Материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». Минск, 2014. С. 64.
11. Логинова Е.Н., Нечаева Г.И., Шупина М.И., и др. Оценка функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 58–62.
12. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2012. 33 с.
13. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. Патология почек при дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 54–57.
14. Павленко И.В. Оптимизация лечебно-диагностического подхода к ведению детей с аномалиями мочевыделительной системы с разной выраженностью проявлений дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
15. Плешкова Е.М., Длин В.В. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 6. С. 68–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-68-72
16. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики.

- Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Часть 2 // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 2–2. С. 239–263. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11050
17. Сидорович О.В., Горемыкин В.И., Королева И.В. Дисплазия соединительной ткани и заболевания почек у детей и подростков. В кн.: Российский сборник научных трудов «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани» / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва, Тверь, Санкт-Петербург, 2010. С. 284–287.
  18. Суменко В.В., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю. Показатели ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 2. С. 286–289. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11057
  19. Узунова А.Н., Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани // Российский сборник научных трудов «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани» / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва, Тверь, Санкт-Петербург, 2010. С. 288–294.
  20. Фадеева О.Ю., Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Фенотипические особенности детей с болезнями мочевой системы, обусловленными метаболическими нарушениями // Сибирское медицинское обозрение. 2016. Т. 98, № 2. С. 74–80. DOI: 10.20333/25000136-2016-2-74-80
  21. Хрущева Н.А., Сафонова Л.Е., Андреева Д.М., Миронова Н.В. Особенности течения патологии органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский сборник научных трудов «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани» / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва, Тверь, Санкт-Петербург, 2010. С. 295–302.
  22. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2009. 140 с.
  23. Хрущева Н.А., Сафонова Л.Е., Макарова Ю.В., и др. Особенности течения вторичного пиелонефрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Уральский медицинский журнал. 2007. № 9. С. 67–72.
- REFERENCES**
1. Vereshchagina GN. Pochki pri sistemnoi displazii soedinitel'noi tkani. *Medical news of the North Caucasus*. 2008;(2):87–89. (In Russ.)
  2. V'yushkova NV. Khronicheskii pielonefrit u lits molodo-go vozrasta s displaziei soedinitel'noi tkani: kliniko-
  3. morfologicheskie osobennosti [dissertation abstract]. Omsk, 2010. 22 p. (In Russ.)
  4. Ivanova II, Gnusaev SF, Koval' NYu. Osobennosti tech-eniya bolezni mochevydelitel'noi sistemy u detei s displaziei soedinitel'noi tkani. *The Russian Pediatric Journal*. 2012;(4):32–35. (In Russ.)
  5. Ivanova II, Gnusaev SF, Koval' NYu. Khronicheskii vtorichnyi pielonefrit i nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani u detei. Proceeding of the V Russian forum with international participation “Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya”. Saint Petersburg, 2013. P. 69–76. (In Russ.)
  6. Kadurina TI, Gorbunova VN. *Displaziya soedinitel'noi tkani: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2009. (In Russ.)
  7. Kaldybekova AA. Osobennosti vtorichnogo pielonefrita u detei na fone nedifferentsirovannoj displazii soedinitel'noi tkani [dissertation abstract]. Yekaterinburg, 2008. 24 p. (In Russ.)
  8. Kalmykova AS, Fedko NA, Bondarenko VA, et al. Dis-solution of connective fabric as background state in children with diseases of urinary system organs. *Medical news of the north Caucasus*. 2017;12(2):160–163. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2017.12045
  9. Kartseva AYu, Ivanova II. Sravnitel'nyi analiz mikrobnogo spektra vozbuditelei ostrogo i khronicheskogo pielonefrita u detei g. Tveri i drugikh regionov Rossii. Proceeding of the XIII Russian forum “Zdorov'e detei. Sovremennaya strategiya profilaktiki i terapii vedushchikh zabolеваний”. Saint Petersburg, 2019. P. 15–18. (In Russ.)
  10. Koval' NYu, Ivanova II, Ivanova AA. Rannii anamnez detei s khronicheskim pielonefritom na fone displazii soedinitel'noi tkani. Proceeding of the VI Congress of pediatricians of the CIS countries “Rebenok i obshchestvo: problemy zdorov'ya, razvitiya i pitaniya”. Minsk, 2014. P. 64. (In Russ.)
  11. Loginova EN, Nechaeva GI, Shupina MI, et al. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya i gemodinamiki pochek u patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. *Lechasti vrach*. 2016;(1):58–62. (In Russ.)
  12. Mambetova AM. Osobennosti mekhanizmov progres-sirovaniya zabolеваний pochek vrozhdennogo i priobre-tennogo kharaktera na fone displazii soedinitel'noi tkani u detei [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2012. 33 p. (In Russ.)
  13. Nechaeva GI, Konev VP, Druk IV. Patologiya pochek pri displazii soedinitel'noi tkani. *Lechasti vrach*. 2016;(1):54–57. (In Russ.)

14. Pavlenko IV. *Optimizatsiya lechebno-diagnosticheskogo podkhoda k vedeniyu detei s anomaliyami mochevydelitel'noi sistemy s raznoi vyrazhennost'yu proyavlenii displazii soedinitel'noi tkani* [dissertation abstract]. Moscow, 2016. (In Russ.)
15. Pleshkova EM, Dlin VV. Prognostic value of connective tissue dysplasia in children with urinary tract infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(6):68–72. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-68-72
16. Kadurina TI, Gnusaev SF, Arsentyev VG. Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft of Russian recommendations. Part 2. *Medical news of the North Caucasus.* 2016;11(2–2):239–263. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2016.11050
17. Sidorovich OV, Goremykin VI, Koroleva IV. Displaziya soedinitel'noi tkani i zabolevaniya pochek u detei i podrostkov. Gnusaev SF, Kadurina TI, Nikolaeva EA, editors. *Rossiiskii sbornik nauchnykh trudov "Pediatricheskie aspeky displazii soedinitel'noi tkani".* Moscow, Tver, Saint Petersburg, 2010. P. 284–287. (In Russ.)
18. Sumenko VV, Lebed'kova SE, Trusova OYu, et al. Parameters of ultrasound examination of the abdominal cavity organs and kidneys in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Medical news of the north Caucasus.* 2016;11(2):286–289. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2016.11057
19. Uzunova AN, Glukhova LV. Osobennosti klinicheskogo techeniya i gemodinamiki pochek u detei s khronicheskimi pielonefritom, razvyyshemtsy na fone displazii soedinitel'noi tkani. Gnusaev SF, Kadurina TI, Nikolaeva EA, editors. *Rossiiskii sbornik nauchnykh trudov "Pediatricheskie aspeky displazii soedinitel'noi tkani".* Moscow, Tver, Saint Petersburg, 2010. P. 288–294. (In Russ.)
20. Fadeeva OYu, Chemodanov VV, Krasnova EE. Phenotypic characteristics of children with diseases of urinary system due to metabolic disorders. *Siberian Medical Review.* 2016;98(2):74–80. (In Russ.) DOI: 10.20333/25000136-2016-2-74-80
21. Khrushcheva NA, Safranova LE, Andreeva DM, Mironova NV. Osobennosti techeniya patologii organov mochevoi sistemy na fone nedifferentsirovannoj displazii soedinitel'noi tkani. Gnusaev SF, Kadurina TI, Nikolaeva EA, editors. *Rossiiskii sbornik nauchnykh trudov "Pediatricheskie aspeky displazii soedinitel'noi tkani".* Moscow, Tver, Saint Petersburg, 2010. P. 295–302. (In Russ.)
22. Chemodanov VV, Krasnova EE. *Osobennosti techeniya zabolevanii u detei s displaziei soedinitel'noi tkani.* Ivanovo: GOU VPO IVGMA Roszdrava, 2009. 140 p. (In Russ.)
23. Khrushcheva NA, Safranova LE, Makarova YuV, et al. Osobennosti techeniya vtorichnogo pielonefrita na fone nedifferentsirovannoj displazii soedinitel'noi tkani. *Ural Medical Journal.* 2007;(9):67–72. (In Russ.)

#### ◆ Информация об авторах

\*Ирина Игоревна Иванова – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета. ФГБОУЗ «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия. E-mail: drabador@yandex.ru

Наталья Юрьевна Ковал – заведующая отделением круглосуточного пребывания. ГБУЗ Тверской области «Детская городская клиническая больница № 1», Тверь, Россия. E-mail: natasha.koval@gmail.com

#### ◆ Information about the authors

\*Irina I. Ivanova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics. Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia. E-mail: drabador@yandex.ru

Natalia Yu. Koval – Head of the Department for a 24-hour Stay. Children's City Clinical Hospital No. 1, Tver, Russia. E-mail: natasha.koval@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

Научная статья

## МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК С УЧЕТОМ ОЖИРЕНИЯ

© Т.Л. Настаушева, А.В. Хан, Е.Н. Кулакова, Г.Г. Волосовец, Е.М. Чичуга, Т.В. Чубаров, О.В. Гурович, И.В. Гребенникова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Для цитирования: Настаушева Т.Л., Хан А.В., Кулакова Е.Н., Волосовец Г.Г., Чичуга Е.М., Чубаров Т.В., Гурович О.В., Гребенникова И.В. Мочевые биомаркеры у детей с заболеваниями почек с учетом ожирения // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 65–74.

**Актуальность.** Многие исследователи описывают повреждение почек при ожирении, в том числе у детей, которое может развиваться незаметно, без клинических симптомов. Возможно, диагностика почечного повреждения на ранних стадиях при ожирении у детей может быть улучшена с помощью исследования таких маркеров почечного повреждения, как KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg.

**Цель** – сравнительное определение мочевых биомаркеров тубулярного почечного повреждения у детей при заболеваниях почек, протекающих на фоне ожирения.

**Материалы и методы.** У 78 детей в возрасте от 7 до 15 лет (40 детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела и 38 пациентов с заболеваниями почек на фоне ожирения) была исследована концентрация вышеупомянутых мочевых маркеров повреждения почек и ее отношение к креатинину мочи (нормированные показатели), а также проведен корреляционный анализ.

**Результаты.** В группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения уровень мочевого KIM-1 имел более высокие значения, а концентрация NGAL, IL-18 и  $\beta_2$ -mg в моче была близкой по значению в обеих группах детей. При анализе «нормированных» показателей достоверность для маркера KIM-1 сохранилась. При корреляционном анализе были выявлены значимые связи между показателями массы тела и концентрацией NGAL мочи, причем в обеих группах пациентов.

**Заключение.** Определение мочевого KIM-1 может иметь практическое значение для суждения о наличии тубулярного почечного повреждения у детей с ожирением на фоне заболеваний почек. Установленные значимые корреляционные связи маркера NGAL с показателями массы тела могут свидетельствовать о его диагностическом значении при ожирении у детей, независимо от наличия заболеваний почек.

**Ключевые слова:** дети; заболевания почек; маркеры повреждения почек; ожирение.

Поступила: 21.06.2022

Одобрена: 22.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

Research Article

## URINARY BIOMARKERS IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES TAKING INTO ACCOUNT OBESITY

© Tatiana L. Nastausheva, Anna V. Khan, Elena N. Kulakova, Galina G. Volosovets,  
Ekaterina M. Chichuga, Timofey V. Chubarov, Olga V. Gurovich, Irina V. Grebennikova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

For citation: Nastausheva TL, Khan AV, Kulakova EN, Volosovets GG, Chichuga EM, Chubarov TV, Gurovich OV, Grebennikova IV. Urinary biomarkers in children with kidney diseases taking into account obesity. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):65-74.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

**BACKGROUND:** Overweight and obesity in children are one of the most serious problems of the modern world. There are many publications devoted to kidney injury in patients with obesity. This injury developed imperceptibly, without clinical symptoms. Probably the diagnostics of kidney injury in children with obesity may be improved by studying new urinary markers: KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg.

**AIM:** Aim of our study was the comparative analysis of urinary markers of tubular kidney injury (KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg) in children with obesity and kidney diseases.

**MATERIALS AND METHODS:** We have been studied 78 children aged 7–15 years: 40 children with different kidney diseases and 38 patients with obesity and kidney diseases. The results of the study were presented as markers concentration in urine and as relation to creatinine (normalized indicators).

**RESULTS:** In children with obesity and kidney diseases the level of KIM-1 was more high in comparison with the children without obesity. The concentration of other markers (NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg) did not differ in children of two groups. The same results were received when analyzing normalized indicators. It was appeared significant correlation between body mass of patients and NGAL of urine in both groups.

**CONCLUSIONS:** Investigation of urinary KIM-1 have significance for diagnostics of tubular kidney injury in children with obesity on the background of kidney diseases. Established significant correlation NGAL with body mass can testify about it is diagnostic significance for obesity regardless of kidney diseases.

**Keywords:** children; kidney diseases; markers of kidney injury; obesity.

---

Received: 21.06.2022

Revised: 22.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Одна из серьезнейших проблем для России, как и для многих стран мира, в настоящее время — это ожирение [1, 12, 15]. Ожирение в детском возрасте, как и у взрослых, можно рассматривать как фактор риска развития хронических заболеваний, включая хроническую болезнь почек (ХБП) [11, 20]. Почки берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме и поэтому становятся одними из главных органов-мишеней, уязвимых при ожирении [8, 12]. У взрослых доказано, что вероятность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин значимо возрастает при наличии ожирения [10]. Характерная особенность начального поражения почек в условиях избыточного жироотложения — клубочковая гиперфильтрация [18]. У детей с ожирением независимым фактором риска поражения канальцев почек считается дислипидемия. Доказано, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении холестерины липопroteинов высокой плотности, увеличением общего холестерола, липопротеидов очень низкой плотности в сочетании с гиперлентинемией и нарушением толерантности к глюкозе [3]. При ХБП III–IV стадии в жировой ткани пациентов, страдающих ожирением, были обнаружены повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и инфильтрация иммунокомpetентными клетками, что может ускорить развитие дисфункции почки и вести к потере функции нефрона [18, 19]. Для диагностики ХБП традиционно используются два основных показателя: СКФ и соотношение альбуминурия/креатининурия. Но концентрация креатинина в крови не может служить идеальным маркером патологии почек, так как его уровень варьирует в зависимости от многих неренальных факторов [9]. Поэтому в настоящее время в качестве диагностических критериев тубулярного почечного повреждения предложены такие биомаркеры, как: молекула повреждения почек — 1/kidney injury molecule (KIM-1), нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), интерлейкин 18 — interleukin-18 (IL-18), бета-2 микроглобулин — beta-2-microglobulin ( $\beta_2$ -mg), которые не зависят от фильтрационной функции почек [7, 9, 11]. Данные маркеры уже достаточно хорошо изучены при болезнях почек, но при ожирении у детей практически не рассматривались.

Цель исследования — определение уровня мочевых маркеров тубулярного почечного повреждения (KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg) у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 78 детей в возрасте от 7 до 15 лет: 40 детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела (группа 1) и 38 пациентов с заболеваниями почек на фоне ожирения, индекс массы тела (SDS ИМТ)  $\geq 2$  (группа 2). Все дети находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» в нефрологическом отделении. Заболевания почек включали следующую патологию: гломеруллярные болезни — у 13 пациентов (6 — 15,0 %, 7 — 18,4 % по группам соответственно), инфекция мочевых путей — у 12, пиелонефрит — у 37 (23 — 57,5 %, 14 — 36,8 % по группам соответственно) и другие заболевания (без инфекции) — у 16 пациентов (9 — 22,5 %, 7 — 18,4 % по группам соответственно). Обследование было проспективным в период с 01.2019 по 06.2020. У всех обследованных детей, кроме клинического осмотра с определением физического развития, исследовали клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, проводили ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе Зимницкого и по СКФ, рассчитанной по формуле Шварца [17].

Для исследования мочевых маркеров тубулярного повреждения почек первую утреннюю порцию мочи собирали в две пластиковые пробирки Vacuette (одна пробирка предназначалась для определения креатинина мочи, вторая — для исследования мочевых маркеров повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18,  $\beta_2$ -mg). Моча детей хранилась в морозильной камере при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ , максимально до 6 мес. Исследование проводили на анализаторе Multiskan Go, (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Промывку планшета осуществляли с помощью планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), инкубацию (в случае необходимости) — с использованием термошлейфера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк-02 «НПП-ТМ» со встроенным принтером по ТУ 9443-010-11254896-2002, с определением содержания креатинина (ООО НПП «Техномедика», Россия).

Мочу центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин для получения надосадочной жидкости, использовавшейся в дальнейшей работе.

Исследование специфических маркеров в моче проводили с использованием наборов реагентов: 1) для определения содержания креатинина в моче методом Яффе без депротеинизации,

колориметрический, кинетика по двум точкам. Длина волны в пределах 490–510 нм, линейность в диапазоне от 35,4 до 1350 мкмоль/л. Чувствительность 25 мкмоль/л. Мочу разводили в 50 раз (полученные концентрации умножили на 50). Серия 0110520, № 10102, дата изготовления 27.05.20, АО «Диакон-ДС», Россия; 2) для количественного определения NGAL в моче методом иммуноферментного анализа (набор на 96 определений). Длина волны 450 нм. Чувствительность 0,02 нг/мл. Разведение мочи 1 : 10 (полученные концентрации умножили на 10), кат. № RD191102200R, лот E 20–031, годен до 03.2021, произведено BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика; 3) для количественного определения  $\beta_2$ -mg в моче методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность 0,1 мкг/мл. Разведение в 10 раз (полученные концентрации увеличили в 10 раз). Orgentec Diagnostika GmbH, кат. № ORG 5 BM, лот 2003762, годен до 06.10.2021. Произведено ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия; 4) для количественного определения KIM-1 в моче методом иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность 0,1 мкг/мл. Разведение 1 : 4 (полученные концентрации умножили на 5). Cioud-Clone Corp., кат. № SEA785Hu, серия 7C20637A38, лот 200826373, годен до 04.2021, Китай; 5) для количественного определения IL-18 в моче методом иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность 9 пг/мл. Разведение не требуется. Invitrogen, BenderMwdSystems GmbH, кат. № BMS267-2, лот 236202-001, годен до 09.2021, Австрия.

### Статистические методы исследования

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica v.6.0. Обработку данных осуществляли с расчетом средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), медианы и интерквартильного размаха ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Для качественных признаков вычисляли значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Для сравнения показателей физического развития у детей использовали Z-оценки (Z-score) длины тела для возраста (HAZ), массы тела для возраста (WAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), вычисленные по стандартной методике Всемирной организации здравоохранения с использованием программ WHO AntroPlus и WHO Antro [22].

Проверку согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществляли с использованием те-

ста Шапиро – Уилкса. При наличии малых выборок и опровержении гипотезы о нормальности распределения для выявления различий между двумя группами применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Если ожидаемое значение было  $>10$  — критерий  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ).

Различия между переменными считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно статистическому сравнению дети двух обследованных групп не различались между собой по полу и возрасту (табл. 1), но отличались по Z-оценкам ИМТ, которые у детей 2-й группы превышали нормативные показатели и показатели детей 1-й группы. У всех детей 2-й группы имело место экзогенно-конституциональное ожирение. В отношении Z-оценок длины тела дети двух исследуемых групп не различались; Z-оценки соответствовали норме ( $Z =$  от  $-1$  до  $+1$ ). В табл. 2 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, как систолического, так и диастолического. Отличия в общем анализе крови обнаружены только по уровню гемоглобина (при наличии ожирения он был достоверно выше); но все приведенные в таблице лабораторные параметры не превышали норму ни у одного ребенка.

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп, представлены в табл. 3.

Значения KIM-1 в группе детей с ожирением имели более высокий уровень по сравнению с группой детей с заболеваниями почек при нормальной массе тела (табл. 3). Статистически значимых различий в показателях остальных трех мочевых маркеров у детей сравниваемых двух групп не установлено.

Поскольку изучаемые маркеры были представлены не только как их концентрация в моче, но и как их отношение к количеству (в мг) креатинина в моче (нормированные показатели), мы провели также и их сравнение. Результаты оказались следующими: различия между двумя группами детей приобрели статистическую значимость в отношении

Таблица 1 / Table 1

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ) обследованных детей  
Gender, age, Z-scores of height and body mass index (BMI) of examined children

| Группа детей / Groups of children   | Мальчики/девочки / Boys / girls | Возраст / Age<br><i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ] | Z-оценки длины тела (HAZ) /<br>Z-score of height (HAZ)<br><i>Me</i> [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ] | Z-оценки ИМТ (BAZ) /<br>Z-score of BMI (HAZ)<br><i>Me</i> [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ] |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Группа 1 / Group 1 ( <i>n</i> = 40) | 18/22 (45,0 % / 55,0 %)         | 11,00 [7,00; 14,00]                          | 0,39 [-0,45; 1,06]                                                                          | -0,26 [-1,20; 0,65]                                                               |
| Группа 2 / Group 2 ( <i>n</i> = 38) | 16/22 (42,2 % / 57,8 %)         | 13,00 [7,00; 15,00]                          | 0,46 [-0,04; 1,55]                                                                          | 2,35 [1,8625; 2,82]                                                               |
| <i>p</i>                            | 0,49 **                         | 0,49 *                                       | 0,81 *                                                                                      | 0,000000 *                                                                        |

Примечание. *Me* — медиана, [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] — интерквартильный размах. \* *U*-критерий Манна – Уитни; \*\* критерий  $\chi^2$  Пирсона.  
Note. *Me* — median; [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] — interquartile range. \*Mann–Whitney *U*-test; \*\* $\chi^2$  Pirson test.

Таблица 2 / Table 2

Сравнение некоторых клинико-лабораторных показателей у обследуемых детей, *Me* [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]  
Comparison of some clinical and laboratory parameters in examined children, *Me* [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

| Показатель / Parameter                                                                                | Группа 1 / Group 1 ( <i>n</i> = 40) | Группа 2 / Group 2 ( <i>n</i> = 40) | <i>p</i> * |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Систолическое артериальное давление (центиль), мм рт. ст. / Systolic AP (centile), mm of mercury      | 63,00 [41,5; 74,7]                  | 69,00 [41,25; 81,0]                 | 0,21       |
| Диастолическое артериальное давление (центиль), мм рт. ст. / Diastolic AP (centile), mm of mercury    | 56,00 [35,3; 71,00]                 | 64,00 [49,5; 79,0]                  | 0,62       |
| Глюкоза крови, ммоль/л / Blood glucose, mmol/l                                                        | 4,99 [4,75; 5,22]                   | 4,9 [4,6; 5,3]                      | 0,64       |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л / ALAT, U/L                                                              | 13,4 [9,1; 15,0]                    | 17,50 [13,65; 36,8]                 | 0,93       |
| Аспартатаминотрансфераза, Ед/л / ASAT, U/L                                                            | 30,20 [24,2; 32,5]                  | 20,95 [16,8; 27,1]                  | 0,58       |
| Мочевина сыворотки крови, ммоль/л / Urea of serum, mmol/l                                             | 3,90 [3,32; 4,50]                   | 3,8 [3,4; 4,40]                     | 0,65       |
| Креатинин сыворотки, мг/дл / Serum creatinine, mg/dl                                                  | 0,67 [0,59; 0,85]                   | 0,76 [0,65; 0,89]                   | 0,36       |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/(мин · 1,73 м <sup>2</sup> )/ GFR ml/(min · 1,73 m <sup>2</sup> ) | 116,5 [104,8; 133,7]                | 114,89 [104,5; 127,5]               | 0,1        |
| Общий белок, г/л / Total protein, g/l                                                                 | 74,1 [71,1; 78,1]                   | 75,1 [71,7; 78,0]                   | 0,71       |
| Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l                                                                     | 136,0 [128,3; 142,00]               | 139,0 [133,0; 148,5]                | 0,04       |
| Лейкоциты крови, тыс. мкл / Blood leukocytes, th/ $\mu$ l                                             | 7,0 [5,35; 8,0]                     | 7,2 [5,8; 9,65]                     | 0,06       |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / ESR, mm/h                                                       | 4,0 [3,0; 5,75]                     | 5,0 [2,5; 8,0]                      | 0,22       |
| Максимальный удельный вес мочи / Max spec. grav.                                                      | 1023 [1015; 1026]                   | 1021,5 [1015,75; 1026,25]           | 0,74       |
| РН мочи / Urine PH                                                                                    | 5,0 [5,0; 5,75]                     | 5,0 [5,25; 5,88]                    | 0,13       |
| Белок мочи, г/л / Urine protein, g/l                                                                  | 0 [0; 0]                            | 0 [0; 0]                            | 0,46       |
| Эритроциты мочи, п/з / Urine red blood cells, f/v                                                     | 0 [0; 0,25]                         | 0 [0; 0,25]                         | 0,34       |
| Лейкоциты мочи, п/з / Urine leukocytes, f/v                                                           | 0,45 [0,1; 5,9]                     | 0,75 [0,1; 5,15]                    | 0,89       |

Примечание. *Me* — медиана, [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] — интерквартильный размах. \* *U*-критерий Манна – Уитни. Note. *Me* — median; [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] — interquartile range. \* Mann–Whitney *U* Test.

Таблица 3 / Table 3

Маркеры повреждения почек NGAL, KIM-1, IL-18,  $\beta_2$ -мг мочи у обследованных детей, *Me* [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]  
Markers of kidney injury NGAL, KIM-1, IL-18, urine  $\beta_2$ -mg in examined children, *Me* [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

| Группа детей / Group of children    | Маркеры / Markers   |                      |                       |                                    |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|
|                                     | NGAL, нг/мл / ng/ml | KIM-1, пг/пл / pg/ml | IL-18, пг/мл / pg/ml  | $\beta_2$ -мг, мкг/мл / $\mu$ g/ml |
| Группа 1 / Group 1 ( <i>n</i> = 40) | 4,49 [1,53; 7,57]   | 1419,25 [993; 1888]  | 109,8 [89,63; 134,97] | 11,08 [3,30; 19,7]                 |
| Группа 2 / Group 2 ( <i>n</i> = 38) | 4,10 [0,7; 6,1]     | 2444,0 [1381; 3077]  | 109,60 [97,4; 136,1]  | 10,59 [2,86; 19,57]                |
| <i>p</i> *                          | 0,64                | 0,06                 | 0,34                  | 0,26                               |

Примечание. *Me* — медиана, [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] — интерквартильный размах. \* *U*-критерий Манна – Уитни. Note. *Me* — median; [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] — interquartile range. \* Mann–Whitney *U* Test.

Таблица 4 / Table 4

Маркеры повреждения почек (нормированные показатели) NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru,  $\beta_2$ -mg/Cru у обследованных детей,  $Me [Q_1; Q_3]$   
 Markers of kidney injury (normalized indicators) NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru,  $\beta_2$ -mg/Cru in examined children,  $Me [Q_1; Q_3]$

| Группа детей /<br>Groups of children | Маркеры / Markers          |                             |                             |                                           |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
|                                      | NGAL/Cru,<br>нг/мг / ng/mg | KIM-1/Cru,<br>пг/мг / pg/mg | IL-18/Cru,<br>пг/мг / pg/mg | $\beta_2$ -mg/Cru,<br>мкг/мг / $\mu$ g/mg |
| Группа 1 / Group 1 ( $n = 40$ )      | 1,67 [0,686; 13,24]        | 1064,45 [632,78; 1635,74]   | 8,72 [5,33; 16,31]          | 4,92 [2,56; 12,92]                        |
| Группа 2 / Group 2 ( $n = 38$ )      | 2,47 [0,82; 4,26]          | 1630,564 [839,33; 3318,95]  | 13,50 [4,71; 23,47]         | 7,93 [5,44; 13,16]                        |
| $p^*$                                | 0,52                       | 0,002445                    | 0,12                        | 0,06                                      |

Примечание.  $Me$  — медиана,  $[Q_1; Q_3]$  — интерквартильный размах. \*  $U$ -критерий Манна – Уитни. Note.  $Me$  — median;  $[Q_1; Q_3]$  — interquartile range. \* Mann–Whitney  $U$  Test.

Таблица 5 / Table 5

Коэффициенты корреляции Спирмена ( $R$ ) мочевых маркеров с показателями массы и длины тела, артериального давления и скорости клубочковой фильтрации у детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела  
 Spearman's correlation coefficients ( $R$ ) of urinary markers with body higt mass, BP and GFR in children with kidney diseases without obesity

| Показатель /<br>Parameter                                                | Маркеры / Markers |              |               |             |             |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
|                                                                          | KIM-1             | KIM-1/Cru    | $\beta_2$ -mg | NGAL        | IL-18/Cru   |
| Масса тела /<br>Body mass                                                | −0,03             | −0,1         | 0,05          | 0,34 (0,03) | −0,13       |
| Индекс массы тела /<br>BMI                                               | 0,002             | −0,06        | −0,07         | 0,34 (0,03) | 0,1         |
| Z-оценка длины тела /<br>Z-score of height                               | −0,35 (0,02)      | −0,37 (0,01) | 0,34 (0,03)   | −0,08       | 0,34 (0,03) |
| Диастолическое ар-<br>териальное давление,<br>центиль /<br>DAP (centile) | 0,39 (0,02)       | −0,01        | 0,14          | −0,18       | −0,19       |
| Скорость клубочковой<br>фильтрации / GFR                                 | 0,02 (0,01)       | −0,24        | 0,27          | −0,3        | −0,21       |

Примечание. В скобках приведены значения  $p$  только для статистически значимых коэффициентов корреляции.  
 Note. The values of  $p$  are given in parentheses only for statistically significant correlation coefficients.

KIM-1/Cru (пг/мг). Нормированные показатели других маркеров не выявили значимых отличий между двумя исследуемыми группами детей (табл. 4).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между изучаемыми мочевыми маркерами и некоторыми клинико-лабораторными показателями детей двух групп. Данные такого анализа для обеих групп детей представлены в табл. 5 и 6 соответственно.

Значимые корреляционные связи выявлены между концентрацией KIM-1 в моче и Z-оценки длины тела, KIM-1 и СКФ, KIM-1 и центилями диастолического артериального давления (АД); прямые связи между концентрацией  $\beta_2$ -mg мочи и Z-оценки длины тела, концентрацией IL-18/Cru мочи и Z-оценки длины тела, и между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела и ИМТ.

В группе детей с заболеваниями почек и ожирением выявлены следующие значимые связи: между концентрацией KIM-1/Cru и центилями систолического АД; между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела, ИМТ и длины тела; также обратная связь наблюдалась между концентрацией IL-18 и IL-18/Cru мочи с мочевиной сыворотки крови (табл. 6).

Таким образом, ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали только с концентрацией NGAL мочи, причем и в одной, и в другой группе пациентов. Однако при этом данная корреляционная связь в первой группе детей была прямой, а во второй группе — обратной. Достоверные корреляционные связи мочевых маркеров с различными параметрами в двух группах детей могут свидетельствовать о различном их диагностическом значении при ожирении.

Таблица 6 / Table 6

Коэффициенты корреляции Спирмена ( $R$ ) мочевых маркеров с показателями массы и длины тела, артериального давления и скорости клубочковой фильтрации у детей с заболеваниями почек и ожирением  
 Spearman's correlation coefficients ( $R$ ) of urinary markers with body weight, BMI, Z-scores in children with kidney diseases and obesity

| Показатель / Parameter                                      | KIM-1/Cru   | NGAL           | NGAL/Cru       | IL-18        | IL-18/Cru     |
|-------------------------------------------------------------|-------------|----------------|----------------|--------------|---------------|
| Масса тела / Body mass                                      | -0,07       | -0,53 (0,002)  | -0,47 (0,007)  | -0,12        | 0,06          |
| Индекс массы тела / BMI                                     | -0,14       | -0,62 (0,0002) | -0,59 (0,0004) | -0,07        | 0,08          |
| Длина тела / Body length                                    | -0,12       | -0,41 (0,02)   | -0,34          | -0,16        | 0,004         |
| Систолическое артериальное давление, центиль / SAP, centile | 0,39 (0,04) | -0,05          | -0,01          | 0,09         | 0,38          |
| Мочевина / Urea                                             | -0,28       | -0,09          | -0,19          | -0,41 (0,02) | -0,51 (0,003) |

Примечание. В скобках приведены значения  $p$  только для статистически значимых коэффициентов корреляции.  
 Note. The values of  $p$  are given in parentheses only for statistically significant correlation coefficients.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех изученных нами мочевых маркеров тубулярного почечного повреждения только KIM-1 оказался значимо повышенным у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения по сравнению с детьми с заболеваниями почек без него. Ранее нами были опубликованы аналогичные данные [14]. KIM-1 — это трансмембранный гликопротеин, вовлеченный в дифференцировку Т-хелперов, принадлежащий к иммуноглобулинам; он не экспрессируется в здоровых клетках почечного эпителия и является ранним маркером повреждения почек [13]. Доказано повышение концентрации KIM-1 в моче в ответ на ишемию почек, при воздействии нефротоксичных препаратов и при ХБП [21]. Имеют место немногочисленные исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [11]. Можно сказать, что авторами данной статьи установлено диагностическое значение KIM-1 мочи для повреждения почек на ранних этапах при ожирении у детей.

Другие мочевые маркеры (NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -mg) не показали явной диагностической значимости при ожирении у детей с уже имеющейся патологией почек, так как их значения были сопоставимы с группой детей с нефропатиями без ожирения. Это, видимо, указывает на то, что при ожирении в патологический процесс в первую очередь вовлекаются проксимальные канальцы, так как KIM-1 — маркер повреждения проксимальных канальцев почки [11]. Данное суждение требует

подтверждения, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Выявленные корреляционные связи ИМТ и Z-оценки ИМТ с NGAL, однако, могут свидетельствовать и о диагностической значимости данного мочевого маркера у детей с ожирением, но могут быть независимо от болезней почек. NGAL экспрессируется и секретируется в кровь различными клетками, находящимися в состоянии стресса, например, вследствие воспалительного процесса, а также при ишемии. В целом у человека в ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL резко возрастает как в плазме крови, так и в моче [5, 6]. При этом экскреция NGAL с мочой на 24–48 ч опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Некоторые авторы отмечают, что NGAL мочи по сравнению с KIM-1 как более чувствительный биомаркер при заболеваниях почек выявляет тубулонтерстициальное повреждение у больных артериальной гипертензией или заболевания почек на ранней стадии нарушения их функции [4]. KIM-1 мочи, по мнению данных авторов, — более инертный биомаркер, не способный выявлять данное повреждение у больных артериальной гипертензией с легкой дисфункцией почек, но идентифицирует раннее тубулонтерстициальное повреждение почек у гипертензивных больных хроническим пиелонефритом. Однако KIM-1 — это явный диагностический маркер при ожирении у детей с заболеваниями почек. То есть NGAL — маркер при ожирении независимо от заболеваний

почек, а KIM-1 — самого ожирения на фоне заболеваний почек. Другими авторами выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и СКФ и положительная — с суточной протеинурией у пациентов с сахарным диабетом и ХБП; сделан вывод, что определение содержания NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций [2, 16].

Все вышеизложенное вкупе с полученными данными актуализирует изучение данных мочевых маркеров при ожирении у детей, причем как при самостоятельном заболевании, так и в сочетании с другой патологией.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с заболеваниями почек на фоне ожирения значения мочевого KIM-1, особенно нормированные, были статистически значимо выше по сравнению с группой детей с заболеваниями почек без ожирения.

2. Значения NGAL, IL-18 и  $\beta_2$ -тг мочи не имели статистически значимых различий у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и у детей с заболеваниями почек без ожирения.

3. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи (от 0,34 до -0,62) между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела: ИМТ и Z-оценки ИМТ в обеих группах детей.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие официальных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века // Казанский медицинский журнал. 2020. Т. 101, № 3. С. 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381
- Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Филиппова Н.А. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Здравоохранение. 2014. № 11. С. 20–23.
- Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике // Нефрология. 2017. Т. 21, № 3. С. 25–38. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
- Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Либис Р.А., Горбунова Н.П. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией // Нефрология. 2017. Т. 21, № 5. С. 53–58. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-64-75
- Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) // Нефрология. 2018. Т. 22, № 4. С. 50–56. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56
- Парван М.А., Николаев А.Ю., Вокуев И.А., Хоробрых В.В. Липокалин-2 – ранний биомаркер острого повреждения почек // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 45–49.
- Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии // Нефрология. 2019. Т. 23, № 4. С. 112–118. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
- Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Нефропатия и ожирение в педиатрии // Нефрология. 2013. Т. 17, № 6. С. 37–45. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-37-45
- Bagshaw S.M. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury // Expert Opin Med Diagn. 2008. Vol. 2, No. 9. P. 1041–1054. DOI: 10.1517/17530059.2.9.1041
- Chen J., Gu D., Chen C.-S., et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22, No. 4. P. 1100–1106. DOI: 10.1093/ndt/gfl759
- Ding W., Mak R.H. Early markers of obesity-related renal injury in childhood // Pe-

- diatr Nephrol. 2015. Vol. 30, No. 1. P. 1–4. DOI: 10.1007/s00467-014-2976-3
12. Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment / M. Freemark, editor. New York: Humana Press, 2010. P. 27–30. DOI: 10.1007/978-1-60327-874-4
  13. Mount P.F., Juncos L.A. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies // J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 28, No. 12. P. 3429–3432. DOI: 10.1681/ASN.2017080850
  14. Nastausheva T.L., Nastausheva N.S., Chubarov T.V., et al. Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children // Pediatr Nephrol. 2019. Vol. 34, No. 10. P. 1982–1983.
  15. Orsi C.M., Hale D.E., Lynch J.L. Pediatric obesity epidemiology // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011. Vol. 18, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283423de1
  16. Patel M.L., Sachan R., Verma A., et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease // Indian J Nephrol. 2016. Vol. 26, No. 2. P. 125–130. DOI: 10.4103/0971-4065.157799
  17. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4, No. 11. P. 1832–1843. DOI: 10.2215/CJN.01640309
  18. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney // Pediatr Nephrol. 2006. Vol. 21, No. 4. P. 463–470. DOI: 10.1007/s00467-006-0027-4
  19. Teplan V. Jr., Vyhnanek F., Gurlich R., et al. Increased proinflammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease // Wien Klin Wochenschr. 2010. Vol. 122. P. 466–473. DOI: 10.1007/s00508-010-1409-y
  20. Vim H.E., Voo K.H. Early life obesity and chronic kidney disease in later life // Pediatr Nephrol. 2015. Vol. 30, No. 8. P. 1255–1263. DOI: 10.1007/s00467-014-2922-4
  21. Waanders F., Timmeren M.M., Stegeman C.A., et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease // J Pathol. 2010. Vol. 220, No. 1. P. 7–16. DOI: 10.1002/path.2642
  22. www.who.int [Электронный ресурс]. WHO AnthroPlus software. WHO growth reference 5–19 years. Application tools [дата обращения 10.08.2021]. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
  3. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN, et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):25–38. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
  4. Zhezha VV, Kuzmin OB, Libis RA, Gorbunova NP. Applying of urine biomarkers NGAL and KIM-1 for early detection of renal proximal tubular damage in patients with arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(5):53–58. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-64-75
  5. Eremeeva AV, Dlin VV, Korsunsky AA, et al. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(4):50–56. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56
  6. Parvan MA, Nikolaev AYu, Vokuev IA, Khorobrykh VV. Lipocalin-2 – rannii biomarker ostrogo povrezhdeniya pochek. *Lechashchi vrach*. 2013;(1):45–49. (In Russ.)
  7. Smirnova NN, Galkina OV, Novikova VP, Prokopyeva NE. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):112–118. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
  8. Smirnova NN, Kuprienko NB. Diabetic nephropathy in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013;17(6):37–45. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-37-45
  9. Bagshaw SM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn*. 2008;2(9): 1041–1054. DOI: 10.1517/17530059.2.9.1041
  10. Chen J, Gu D, Chen C-S, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1100–1106. DOI: 10.1093/ndt/gfl759
  11. Ding W, Mak RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):1–4. DOI: 10.1007/s00467-014-2976-3
  12. Freemark M, editor. *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment*. New York: Humana Press, 2010. P. 27–30. DOI: 10.1007/978-1-60327-874-4
  13. Mount PF, Juncos LA. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12): 3429–3432. DOI: 10.1681/ASN.2017080850
  14. Nastausheva TL, Nastausheva NS, Chubarov TV, et al. Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(10):1982–1983.
  15. Orsi CM, Hale DE, Lynch JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(1): 14–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283423de1
  16. Patel ML, Sachan R, Verma A, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2016;26(2):125–130. DOI: 10.4103/0971-4065.157799

## REFERENCES

1. Bocharova OV, Teplyakova ED. Children and adolescents' obesity is the 21<sup>st</sup> century health problem. *Kazan medical journal*. 2020;101(3):381–388. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2020-381
2. Vasil'kova ON, Mokhort TV, Filiptsova NA. Uroven' neitrofil'nogo lipokalina v moche u patsientov s sakharnym diabetom i khronicheskoi boleznyu pochek. *Healthcare*. 2014;(11):20–23. (In Russ.)

17. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1832–1843. DOI: 10.2215/CJN.01640309
18. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):463–470. DOI: 10.1007/s00467-006-0027-4
19. Teplan V Jr, Vyhnanek F, Gurlich R, et al. Increased proinflammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122:466–473. DOI: 10.1007/s00508-010-1409-y
20. Vim HE, Voo KH. Early life obesity and chronic kidney disease in later life. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8): 1255–1263. DOI: 10.1007/s00467-014-2922-4
21. Waanders F, Timmeren MM, Stegeman CA, et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol.* 2010;220(1):7–16. DOI: 10.1002/path.2642
22. www.who.int [Internet]. WHO AnthroPlus software. WHO growth reference 5–19 years. Application tools [cited 2021 Aug 10]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>

#### ◆ Информация об авторах

\*Татьяна Леонидовна Настаушева – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия. E-mail: nastat53@mail.ru

Анна Вячеславовна Хан – аспирантка, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: annalijah@mail.ru

Елена Николаевна Кулакова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: elena.n.kularova@mail.ru

Галина Геннадьевна Волосовец – канд. мед. наук, ассистент на кафедре госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: volga-6@mail.ru

Екатерина Михайловна Чичуга – канд. мед. наук, ассистент на кафедре госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: Kagorka@mail.ru

Тимофей Валерьевич Чубаров – канд. мед. наук, главный врач Воронежской Детской клинической больницы. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: chubarov25@yandex.ru

Ольга Викторовна Гурович – ассистент на кафедре госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: olgavicg@ya.ru

Ирина Валерьевна Гребенникова – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: irina\_voronezh@inbox.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

\*Tatiana L. Nastausheva – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, Studencheskaya st., Voronezh, 394036, Russia. E-mail: nastat53@mail.ru

Anna V. Chan – Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: annalijah@mail.ru

Elena N. Kulakova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: elena.n.kularova@mail.ru

Galina G. Volosovets – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: volga-6@mail.ru

Ekaterina M. Chichuga – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: Kagorka@mail.ru

Timofey V. Chubarov – MD, PhD, Chief of Pediatrics Clinical Hospital. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: chubarov25@yandex.ru

Olga V. Gurovich – Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: olgavicg@ya.ru

Irina V. Grebennikova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Patologic Physiology. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: irina\_voronezh@inbox.ru



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13475-82>

Обзорная статья

## ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ КАК ФАКТОР РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 (ОБЗОР)

© В.Д. Куликов<sup>1</sup>, О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, М.А. Смирнова<sup>2</sup>, Н.А. Кузубова<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Куликов В.Д., Суховская О.А., Смирнова М.А., Кузубова Н.А., Титова О.Н. Хронические обструктивные заболевания легких как фактор риска тяжелого течения COVID-19 (обзор) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 75–82.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13475-82>

В обзоре представлены данные метаанализов и оригинальных исследований тяжелых исходов коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Основными факторами риска тяжелого течения COVID-19 во многих работах определены следующие: возраст старше 65 лет, наличие хронических заболеваний легких, системной артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, иммуносупрессии, хронических заболеваний почек и печени. У пациентов с сопутствующими респираторными заболеваниями в 4,2 раза чаще отмечалось тяжелое течение COVID-19 [отношение шансов (ОШ) 4,21; 95 % доверительный интервал (ДИ), 2,9–6,0], особенно у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ОШ 5,8; 95 % ДИ 3,9–8,5). Больные бронхиальной астмой также чаще получали искусственную вентиляцию легких (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,02–2,44;  $p = 0,04$ ) и лечение в реанимационных отделениях (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,09–2,29;  $p = 0,02$ ) имели более длительное пребывание в стационаре (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,09–1,55;  $p < 0,003$ ) и более высокую смертность (ОШ 1,53; 95 % ДИ 1,01–2,33;  $p = 0,04$ ) по сравнению с больными COVID-19 без астмы и других хронических обструктивных заболеваний легких. Еще один фактор, приводящий к тяжелым исходам заболевания COVID-19, – потребление табака, которое увеличивает риски тяжелого течения, госпитализации и неблагоприятных исходов.

У больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, особенно у курящих, чаще отмечалось тяжелое течение COVID-19 и неблагоприятные исходы этого заболевания, что необходимо учитывать при назначении лечения коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19; хронические обструктивные заболевания легких; табакокурение; тяжелое течение COVID-19.

Поступила: 17.06.2022

Одобрена: 21.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13475-82>

Review Article

## CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES AS A RISK FACTOR FOR SEVERE COVID-19 (REVIEW)

© Valery D. Kulikov<sup>1</sup>, Olga A. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, Maria A. Smirnova<sup>2</sup>,

Nataly A. Kuzubova<sup>1</sup>, Olga N. Titova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pulmonology of the Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kulikov VD, Sukhovskaya OA, Smirnova MA, Kuzubova NA, Titova ON. Chronic obstructive lung diseases as a risk factor for severe COVID-19 (Review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):75-82. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13475-82>

The review presents meta-analyses and original studies data of severe outcomes of COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

The main risk factors for the severe course of COVID-19 in many studies have been identified as follows: age over 65 years, chronic lung diseases, systemic arterial hypertension, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, immunosuppression, chronic kidney and liver diseases. It was shown that patients with concomitant respiratory diseases were 4.2 times more likely to have a severe course of COVID-19 (OR 4.21; 95% CI 2.9–6.0), especially in patients with chronic obstructive pulmonary disease (OR 5.8, 95% CI 3.9–8.5). Patients with bronchial asthma also more often received mechanical ventilation (OR 1.58; 95% CI 1.02–2.44;  $p = 0.04$ ), treatment in intensive care units (OR 1.58; 95% CI 1.09–2.29;  $p = 0.02$ ), had longer hospital stays (OR 1.30; 95% CI 1.09–1.55;  $p < 0.003$ ) and higher mortality (OR 1.53; 95% CI 1.01–2.33;  $p = 0.04$ ) compared with COVID-19 patients without asthma or other chronic obstructive pulmonary diseases. Another factor contributing to severe outcomes of COVID-19 is tobacco use, which increases the risk of severe disease, hospitalization and poor outcomes.

Patients with chronic obstructive pulmonary diseases, especially smokers, were more likely to have a severe COVID-19 and adverse outcomes of this disease, which must be taken into account when prescribing treatment for coronavirus infection.

**Keywords:** COVID-19; chronic obstructive pulmonary disease; tobacco smoking; severe course of COVID-19.

Received: 17.06.2022

Revised: 21.07.2022

Accepted: 30.09.2022

COVID-19 — болезнь, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, впервые была зарегистрирована в декабре 2019 г. в Китае и быстро распространилась по всему миру. Уже к апрелю 2020 г. было зарегистрировано более 3 млн случаев заболевания и 208 516 смертельных исходов [4, 21].

Ученые и врачи всего мира искали методы диагностики и лечения этого заболевания, а также факторы, приводящие к неблагоприятному исходу. К сентябрю 2022 г. по ключевому слову «COVID-19» в поисковой системе PubMed насчитывалось 301 485 статей, в том числе 2640 метаанализов; в РИНЦ — 30 747 статей.

Отмечается, что одним из факторов тяжелого клинического течения и его неблагоприятных исходов у больных COVID-19 является наличие сопутствующих заболеваний. Так, например, у больных COVID-19 с тремя и более сопутствующими заболеваниями (исследование проведено в Мексике) были выше риски госпитализации [отношение шансов (ОШ) = 3,1; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,7–3,7]; пневмонии (ОШ = 3,02; 95 % ДИ 2,6–3,5); госпитализации в отделения реанимации (ОШ = 2; 95 % ДИ 1,5–2,7); летальности (ОШ = 3,5; 95 % ДИ 2,9–4,2) по сравнению с пациентами с одним или двумя сопутствующими заболеваниями, а также с пациентами без них [22].

Выделяют следующие факторы риска тяжелого течения заболевания COVID-19: возраст старше 65 лет, наличие хронических заболеваний легких, системной артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, иммуносупрессии, хронических заболеваний почек и печени [8, 22]. У больных с ожирением чаще отмечаются неблагоприятные исходы и тяжелое течение заболевания [22]. У больных с индексом массы тела более 30 отмечались наиболее высокие показатели С-реактивного белка и гуморальных эндотоксинсвязывающих факторов [12]. Авторы исследования объясняют это тем, что избыточная масса тела приводит к повышению транслокации эндотоксина из кишечника в лимфатическую систему и в кровь, а также к поддержанию системного воспаления у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией [12].

При других клинических исследованиях, помимо пожилого и старческого возраста, сердечно-сосудистых заболеваний, отмечаются повышенные риски более тяжелого течения заболевания COVID-19 у мужчин [15, 18, 29, 31, 33].

В метаанализе, проведенном в 2020 г. [25], были представлены первые данные (22 исследования) о 13 184 пациентах с подтвержденным диагнозом COVID-19, большинство из которых проживало

в Китае. В группу тяжелых исходов включались пациенты с COVID-19, если у них наблюдалось ухудшение клинических симптомов, им требовался уход в отделении интенсивной терапии или они умерли. По сравнению с группой с нетяжелым исходом пациенты с тяжелым течением заболевания были старше, и среди них было больше мужчин (63 % против 51 %) [25]. Была также обнаружена более высокая распространенность хронических обструктивных заболеваний легких, в первую очередь, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ, 12 %) по сравнению с группой с нетяжелыми исходами (4 %) [25]. Результаты метаанализа показали, что у пациентов с сопутствующими респираторными заболеваниями вероятность тяжелых исходов COVID-19 была значительно выше (ОШ 4,21; 95 % ДИ, 2,9–6,0). Значимой гетерогенности исследования не было. Риски тяжелого течения были наиболее высокими у больных ХОБЛ: ОШ 5,8; 95 % ДИ 3,9–8,5 [25].

Высокая контагиозность SARS-CoV-2 и локализация вируса в нижних дыхательных путях, сходная клиническая картина COVID-19 и обострения ХОБЛ, отсутствие патогенетической терапии затрудняют оказание медицинской помощи пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких в период пандемии на всех ее этапах. Кроме того, у больных ХОБЛ, как правило, диагностируются и заболевания сердца и сосудов, которые также являются факторами риска тяжелого течения любой острой респираторной инфекции, в том числе COVID-19 [9]. Однако особенность коронавирусной инфекции состоит в воздействии вируса не только на дыхательную систему, но и на сосуды с образованием микротромбов, которые, в свою очередь, способствуют усилению респираторной дисфункции: у больных COVID-19 было обнаружено в 9 раз больше микротромбов альвеолярных капилляров по сравнению с больными гриппом [1, 10]. При проникновении вируса SARS-CoV-2 в организм происходит активация эндотелиальных клеток, что приводит к системному воспалению, тромбозу и микрососудистой дисфункции [16]. Эти патофизиологические изменения особенно опасны для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и могут представлять одну из причин высокой смертности от COVID-19.

Еще один фактор, способствующий тяжелому течению заболевания у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, — табакокурение. Табакокурение, в том числе и пассивное, остается главной предотвратимой причиной преждевременной смерти во всем мире и основным фактором риска развития ХОБЛ, которая может

поражать от 15 до 30 % курящих [7, 17]. Эпидемиологические исследования показывают, что в России распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составляет 21,8 %, а в общей популяции — 15,3 % [6, 14]. 65 % курящих имеют патологические изменения в легких, которые могут привести к ХОБЛ [13]. Даже у тех длительно курящих людей, которые считают себя здоровыми, выраженные нарушения бронхиальной проходимости отмечались в 15 % случаев [5]. Доказано, что отказ от табака приводит к уменьшению темпов снижения функции внешнего дыхания, стабилизирует клиническое состояние при ХОБЛ и способствует увеличению продолжительности и качества жизни [27].

Есть многочисленные исследования о более тяжелом течении заболевания COVID-19 у курящих по сравнению с некурящими: им в 2,4 раза чаще требовалась интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких [11, 20, 28].

По данным Всемирной организации здравоохранения, 1,4–18,5 % госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 были курильщиками [30]. Хотя в ряде исследований продемонстрирован более низкий процент курящих среди госпитализированных больных с COVID-19 по сравнению с популяцией в целом, необходимо учитывать возможную погрешность этих исследований, связанную с напряженной эпидемиологической ситуацией и не всегда документированным статусом курения, особенно в случае отсутствия выраженного синдрома отмены никотина [11].

Патогенез коронавирусной инфекции и тяжелого течения во многом связаны с ангиотензинпрерывающим ферментом 2 (ACE2) и трансмембранный протеазой серин 2 (TMPRSS2) [19]. Рецептор ACE2 повышен у пожилых людей, мужчин и курящих людей [19]. Поскольку курение повышает экспрессию ACE2, пациенты с ХОБЛ склонны к заражению SARS-CoV-2 и подвергаются более высокому риску тяжелого течения COVID-19 [20]. Дозозависимое увеличение экспрессии ACE2 в зависимости от воздействия дыма было обнаружено в легких грызунов и человека [26].

Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 у больных астмой идентична (или встречается реже) таковой у здоровых [19]. Это может объяснить более низкую заболеваемость коронавирусной инфекцией (во всяком случае в 2020–2021 гг.) больных астмой по сравнению с больными ХОБЛ. Более того, получены данные не только о более низкой заболеваемости COVID-19 при бронхиальной астме (БА), но и снижение числа госпитализированных пациентов по причине обострения астмы (данные ис-

следования в Японии) [19]. Поэтому клинические рекомендации по лечению БА в период пандемии во многих странах остались прежними.

Позднее эти результаты были подвергнуты сомнению, и в 2022 г. в США был проведен анализ клинического течения COVID-19 у больных БА. При первичной обработке данных действительно не было обнаружено различий в тяжести COVID-19 у больных БА и без БА [23]. Однако в скорректированном анализе (анализ был скорректирован с учетом демографии, сопутствующих заболеваний, статуса курения и времени заболевания во время пандемии) пациенты с БА чаще получали искусственную вентиляцию легких (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,02–2,44;  $p = 0,04$ ), госпитализацию в реанимационные отделения (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,09–2,29;  $p = 0,02$ ), более длительное пребывание в стационаре (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,09–1,55;  $p < 0,003$ ) и имели более высокую смертность (ОШ 1,53; 95 % ДИ, 1,01–2,33;  $p = 0,04$ ) по сравнению с когортой без астмы [23]. Было установлено, что использование ингаляционных кортикоидов и эозинофильный фенотип не были связаны со значительными различиями в тяжелых исходах COVID-19, хотя есть и противоположные данные, демонстрирующие подавление репликации коронавируса и выработку цитокинов в моделях *in vitro* при применении бронходилататоров и ингаляционных кортикоидов [24, 32]. Сопоставление клинического течения и степени тяжести БА показало, что у пациентов с умеренной БА исходы были хуже, чем у пациентов с тяжелой БА [23], что требует дальнейших исследований в этом направлении для понимания роли различных лекарственных средств, особенностях гено- и фенотипов заболевания для профилактики тяжелого течения COVID-19.

В Российской Федерации среди пациентов с муковисцидозом (МВ) заболеваемость COVID-19 на 01.08.2020 составила 3,8 (0,38 %) на 1 тыс. пациентов (2,1 : 1000 — для детей и 8,8 : 1000 — для взрослых) [2]. Несмотря на то что пациенты с МВ находятся в группе риска тяжелого течения заболевания COVID-19, инфекция не привела к значительному ухудшению их состояния по основному заболеванию. У российских пациентов с МВ не зарегистрировано ни одного летального исхода от COVID-19 [2]. Среди взрослых больных МВ, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, заболеваемость COVID-19 составила 17,85 % — меньше, чем в общей популяции. В редких случаях болезнь протекала в тяжелой форме. Отмечается также эффективность лечения в амбулаторных условиях и отсутствие смертельных исходов от COVID-19 [3]. Необходимо отме-

тить, что среди факторов риска тяжелого течения COVID-19 у больных МВ отсутствует пожилой возраст, потребление табака, особенно активное табакокурение [2, 25]. Нельзя исключить и роль самоизоляции в случае такого тяжелого заболевания, как МВ.

Хронические обструктивные заболевания легких, особенно ХОБЛ, а также потребление табака повышают риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19. Это важно учитывать для разработки профилактических мероприятий, что поможет улучшить управление факторами риска пациентов в клинической практике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., и др. Коронавирусная инфекция // Педиатр. 2020. Т. 11, № 3. С. 109–117. DOI: 10.17816/PED113109-117
2. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., и др. COVID-19 у больных муковисцидозом // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 544–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552
3. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н. Анализ случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 2. С. 189–196. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-189-196
4. Суховская О.А. Коронавирус 2019-nCoV (краткое сообщение) // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 4. С. 106–108. DOI: 10.36422/23076348201974106108
5. Суховская О.А., Козырев А.Г., Киселева Е.А., и др. Выявление ранних стадий заболеваний органов дыхания, ассоциированных с табакокурением // Тюменский медицинский журнал. 2008. № 2. С. 3–6.
6. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 3. С. 42–48. DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-42-48
7. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д. Пассивное табакокурение больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Медицинский альянс. 2022. Т. 10, № 1. С. 41–46. DOI: 10.36422/23076348-2022-10-1-41-46
8. Хорошинина Л.П., Лопатиева С.О., Лазарева А.А. Особенности течения коронавирусной инфекции и некоторые аспекты лечения гериатрических пациентов с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2 // Университетский терапевтический вестник. 2021. Т. 3, № 4. С. 103–114.
9. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 3. С. 25–39. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2539
10. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., и др. Патогенез легочных осложнений COVID-19 // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 4. С. 6–25. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-4-6-25
11. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19 // Медицинский альянс. 2020. Т. 8, № 2. С. 93–97. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-2-93-97
12. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Климчук А.В., и др. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении легких // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 4. С. 54–61. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-4-54-61
13. Bazzan E., Semenzato U., Turato G., et al. Symptomatic smokers without COPD have physiological changes heralding the development of COPD // ERJ Open Res. 2022. Vol. 8, No. 2. P. 00202–2022. DOI: 10.1183/23120541.00202-2022
14. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J COPD. 2014. Vol. 9, No. 1. P. 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283
15. Javanmardi F., Keshavarzi A., Akbari A., et al. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Arch Acad Emerg Med. 2020. Vol. 8, No. 1. P. e35. DOI: 10.1371/journal.pone.0241265

16. Gencer S., Lacy M., Atzler D., et al. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19 // *Thromb Haemost.* 2020. Vol. 120, No. 12. P. 1629–1641. DOI: 10.1055/s-0040-1718735
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Электронный ресурс]. 2022 GOLD Reports. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2022 Reports. Доступ по ссылке: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
18. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
19. Hojo M., Terada-Hirashima J., Sugiyama H. COVID-19 and bronchial asthma: current perspectives // *Glob Health Med.* 2021. Vol. 3, No. 2. P. 67–72. DOI: 10.35772/ghm.2020.01117
20. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
21. Jhons Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center [Электронный ресурс]. J. Rosen. COVID-19 data dashboard creator Lauren Gardner wins lasker award [дата обращения: 25.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://coronavirus.jhu.edu/>
22. Kammar-García A., Vidal-Mayo JJ., Vera-Zertuche J.M., et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: a retrospective analysis in a national cohort // *Rev Invest Clin.* 2020. Vol. 72, No. 3. P. 151–158. DOI: 10.24875/RIC.20000207
23. Ludwig A., Brehm C.E., Fung C., et al. Asthma and coronavirus disease 2019-related outcomes in hospitalized patients: A single-center experience // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol. 129, No. 1. P. 79–87.e6. DOI: 10.1016/j.anai.2022.03.017
24. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15 // *J Virol.* 2020. Vol. 95, No. 1. ID e01648–20. DOI: 10.1128/JVI.01648-20
25. Sanchez-Ramirez D.C., Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis // *Respir Med.* 2020. Vol. 171. ID 106096. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106096
26. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V., et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract // *Dev Cell.* 2020. Vol. 53, No. 5. P. 514–529.e3. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.05.012
27. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD // *Eur Respir Rev.* 2013. Vol. 22, No. 127. P. 37–43. DOI: 10.1183/09059180.00007212
28. Vardavas C.I., Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence // *Tob Induc Dis.* 2020. Vol. 18. ID20. DOI: 10.18332/tid/119324
29. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
30. Xie J., Zhong R., Wang W., et al. COVID-19 and smoking: what evidence needs our attention? // *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. ID 603850. DOI: 10.3389/fphys.2021.603850
31. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* 2020. Vol. 94. P. 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
32. Yamaya M., Nishimura H., Deng X. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir Investig.* 2020. Vol. 58, No. 3. P. 155–168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005
33. Zhu J., Ji P., Pang J., et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, No. 10. P. 1902–1914. DOI: 10.1002/jmv.25884

## REFERENCES

- Ivanov DO, Chernova TM, Pavlova EB, et al. Coronaviral infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11(3): 109–117. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED113109-117
- Kondratyeva EI, Krasovsky SA, Kashirskaya NYu, et al. COVID-19 in cystic fibrosis patients. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):544–552. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552
- Makhmutova VR, Gembitskaya TE, Chermenskiy AG, Titova ON. Analysis of COVID-19 cases in adult cystic fibrosis patients in Saint Petersburg and the Leningrad Region. *Pulmonologiya.* 2021;31(2):189–196. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-189-196
- Sukhovskaya OA. Coronavirus 2019-nCoV (short message). *Medical alliance.* 2019;7(4):106–108. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348201974106108
- Sukhovskaya OA, Kozyrev AG, Kiseleva EA, et al. Vyvaylenie rannikh stadii zabolovanii organov dykhaniya, assotsirovannykh s tabakokureniem. *Tyumen medical journal.* 2008;(2):3–6. (In Russ.)
- Titova ON, Kulikov VD. Morbidity and mortality from respiratory diseases adult population of St. Petersburg. *Medical alliance.* 2019;7(3):42–48. (In Russ.) DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-42-48
- Titova ON, Sukhovskaya OA, Kulikov VD, Kolinskaya ND. Passive smoking in patients with

- chronic obstructive pulmonary diseases. *Medical alliance.* 2022;10(1):41–46. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2022-10-1-41-46
8. Khoroshinina LP, Lopatieva SO, Lazareva AA. Peculiarities of the course of coronavirus infection and some aspects of treatment of geriatric patients with SARS-CoV-2-induced lung damage. *University therapeutic journal.* 2021;3(4):103–114. (In Russ.)
9. Chaulin AM, Duplyakov DV. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3): 2539. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2539
10. Shcherbak SG, Kamilova TA, Golota AS, et al. Pathogenesis of pulmonary complications COVID-19. *Medical alliance.* 2021;9(4):6–25. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2021-9-4-6-25
11. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA, Smirnova MA. Influence of tobacco smoking on COVID-19 incidence and outcome. *Medical alliance.* 2020;8(2):93–97. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2020-8-2-93-97
12. Yatskov IA, Beloglazov VA, Klimchuk AV, et al. Effects of excess body weight and obesity on endotoxinemia and systemic inflammation in acute SARS-CoV-2-associated lung injury. *Medical alliance.* 2021;9(4):54–61. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2021-9-4-54-61
13. Bazzan E, Semenzato U, Turato G, et al. Symptomatic smokers without COPD have physiological changes heralding the development of COPD. *ERJ Open Res.* 2022;8(2):00202–2022. DOI: 10.1183/23120541.00202-2022
14. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD.* 2014;9(1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283
15. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, et al. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1): e35. DOI: 10.1371/journal.pone.0241265
16. Gencer S, Lacy M, Atzler D, et al. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020;20(12): 1629–1641. DOI: 10.1055/s-0040-1718735
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Internet]. 2022 *GOLD Reports. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2022 Reports.* Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
18. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
19. Hojo M, Terada-Hirashima J, Sugiyama H. COVID-19 and bronchial asthma: current perspectives. *Glob Health Med.* 2021;3(2):67–72. DOI: 10.35772/ghm.2020.01117
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
21. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. Jill Rosen. *COVID-19 data dashboard creator Lauren Gardner wins Lasker award* [accessed 25.08.2022]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>
22. Kammar-García A, Vidal-Mayo JJ, Vera-Zertuche JM, et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: a retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):151–158. DOI: 10.24875/RIC.20000207
23. Ludwig A, Brehm CE, Fung C, et al. Asthma and coronavirus disease 2019-related outcomes in hospitalized patients: A single-center experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(1):79–87.e6. DOI: 10.1016/j.anai.2022.03.017
24. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *J Virol.* 2020;95(1): e01648–20. DOI: 10.1128/JVI.01648-20
25. Sanchez-Ramirez DC, Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2020;171:106096. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106096
26. Smith JC, Sausville EL, Girish V, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell.* 2020;53(5):514–529.e3. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.05.012
27. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):37–43. DOI: 10.1183/09059180.00007212
28. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20. DOI: 10.18332/tid/119324
29. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
30. Xie J, Zhong R, Wang W, et al. COVID-19 and Smoking: What Evidence Needs Our Attention? *Front Physiol.* 2021;12:603850. DOI: 10.3389/fphys.2021.603850
31. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
32. Yamaya M, Nishimura H, Deng X. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine produc-

tion by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig.* 2020;58(3):155–168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005

33. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1902–1914. DOI: 10.1002/jmv.25884

#### ◆ Информация об авторах

\***Валерий Дмитриевич Куликов** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vdkulikov@mail.ru

**Ольга Анатольевна Суховская** – д-р биол. наук, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии, ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; руководитель центра, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ktc01@mail.ru

**Мария Александровна Смирнова** – врач-терапевт. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ktcniif@mail.ru

**Наталья Анатольевна Кузубова** – д-р мед. наук, заместитель директора, Научно-исследовательский институт пульмонологии. ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kuzubova@mail.ru

**Ольга Николаевна Титова** – д-р мед. наук, директор, Научно-исследовательский институт пульмонологии. ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: titovaon@spb-gmu.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

\***Valery D. Kulikov** – PhD, MD, Leading Researcher, Research Institute of Pulmonology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vdkulikov@mail.ru

**Olga A. Sukhovskaya** – PhD, Head of Department, Research Institute of Pulmonology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head of Centre, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ktc01@mail.ru

**Maria A. Smirnova** – Therapist. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ktcniif@mail.ru

**Nataly A. Kuzubova** – PhD, MD, Deputy Director, Research Institute of Pulmonology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzubova@mail.ru

**Olga N. Titova** – PhD, MD, Head, Research Institute of Pulmonology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: titovaon@spb-gmu.ru



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13483-92>

Научная статья

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ПЛЕВРОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ БЛАСТОМЫ У РЕБЕНКА 8 ЛЕТ

© Ю.Р. Зарипова<sup>1</sup>, Е.А. Мусс<sup>2</sup>, В.Г. Арсентьев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия;

<sup>2</sup> Сортавальская центральная районная больница, Сортавала, Россия;

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Зарипова Ю.Р., Мусс Е.А., Арсентьев В.Г. Клинический случай выявления плевропульмональной бластомы у ребенка 8 лет // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13483-92>

Плевропульмональная бластома – очень редкая первичная эмбриональная опухоль легких и плевры у детей раннего возраста, связанная с мутацией в гене *DICER1*. На основании гистологической картины выделяют три типа этой опухоли: кистозный, или тип I, солидно-кистозный (тип II) и солидный (тип III). Лечение – хирургическое с последующей полихимиотерапией. Прогноз неблагоприятный.

Представлен клинический случай плевропульмональной бластомы у мальчика 8 лет, диагностированной на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Ребенок заболел остро с подъемом температуры и малопродуктивным кашлем. Участковым педиатром состояние расценено как течение острой респираторной вирусной инфекции, назначена симптоматическая терапия. Через 8 дней от начала заболевания на фоне полного благополучия отмечается резкое ухудшение состояния в виде одышки, отказа от еды и питья, слабости. Ребенок госпитализируется в центральную районную больницу, проводится дифференциальная диагностика с пневмонией. По данным обследования (обзорная рентгенограмма и спиральная компьютерная томография органов грудной клетки) в правом легком визуализируется объемное образование больших размеров с ровными контурами. Пациент переводится в специализированный стационар Санкт-Петербурга. После проведения магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки с контрастированием, взятия биопсийного материала и выполнения гистологического исследования у пациента диагностирована опухоль правого легкого – плевропульмональная бластома тип II.

Данный клинический случай выявления редкой злокачественной опухоли у ребенка 8 лет, имеющего отягощенный анамнез (врожденный порок сердца, детский церебральный паралич), возможно, демонстрирует тяжелый вариант реализации системной дисплазии соединительной ткани и генной мутации.

**Ключевые слова:** плевропульмональная бластома; *DICER1*-синдром; эмбриональная опухоль.

Поступила: 20.06.2022

Одобрена: 22.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13483-92>

Research Article

## PLEUROPULMONARY BLASTOMA: CASE REPORT IN A CHILD 8 YEARS OLD

© Yuliya R. Zaripova<sup>1</sup>, Elena A. Muss<sup>2</sup>, Vadim G. Arsentev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia;

<sup>2</sup> Sortavala Central District Hospital, Sortavala, Republic of Karelia, Russia;

<sup>3</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zaripova YuR, Muss EA, Arsentev VG. Pleuropulmonary blastoma: case report in a child 8 years old. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):83-92. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13483-92>

Pleuropulmonary blastoma is a very rare primary fetal tumor of the lung and pleura in young children and is associated with a mutation in the *DICER1* gene. Based on the histological picture, three types of this tumor are distinguished: cystic (type I), solid cystic (II), solid (type III). Treatment is surgical followed by polychemotherapy. The prognosis is unfavorable.

The authors bring to the attention of colleagues a description of a clinical case of pleuropulmonary blastoma in an 8-year-old child, diagnosed against the background of an acute respiratory viral infection. He fell ill acutely with a rise in temperature and an unproductive cough. The condition was regarded as a course of an acute respiratory viral infection, symptomatic therapy was carried out. After 8 days from the onset of respiratory viral infection, there is a sharp deterioration in the condition in the form of shortness of breath, refusal to eat and drink, and weakness. The child is hospitalized in a Central District Hospital, differential diagnosis with pneumonia is carried out. According to the examination (plain radiograph and CT scan of the chest), a large volumetric formation with even contours is visualized in the right lung. The patient is transferred to a specialized hospital in St. Petersburg. After an MRI of the chest organs with contrast, taking a biopsy material and performing a histological examination, the patient was diagnosed with a tumor of the right lung – pleuropulmonary blastoma type II.

This clinical case of a rare malignant tumor in an 8-year-old child with congenital heart disease and cerebral palsy may demonstrate a severe variant of systemic connective tissue dysplasia and gene mutation.

**Keywords:** pleuropulmonary blastoma; DICER1-syndrom; embryonic tumor.

---

Received: 20.06.2022

Revised: 22.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Плевропульмональная бластома (ППБ) — редкое злокачественное новообразование детского возраста, но наиболее частая первичная эмбриональная опухоль легких и плевры у детей раннего возраста (0,03–0,07 случаев на 100 тыс. детей) [26, 30]. Плевропульмональная бластома, в основном, диагностируется у детей первых 3 лет жизни, в редких случаях у детей старше 10 лет и отличается агрессивным развитием с неблагоприятным прогнозом. До недавнего времени считалось, что ППБ чаще выявляется у мальчиков (соотношение 1,6 : 1) [2, 3]. Однако данная онкопатология встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [28]. За время исследований зарегистрирован единственный взрослый в возрасте 36 лет с такой опухолью [31]. Среди онкологических заболеваний ППБ диагностируется у 0,1 % пациентов [5, 30].

Впервые заболевание было описано W.G. Barnard в 1952 г. как «эмбриональное легкое», основываясь на гистологическом подобии опухоли и эмбриональной ткани легкого плода [7, 9]. В 1961 г. H. Spencer предположил происхождение этой опухоли из плевропотенциальной легочной бластомы, аналогично таким редким «мезенхимальным новообразованиям», как опухоль Вильмса, нейробластома, гепатобластома и другие опухоли, имеющие эмбриональное происхождение [3, 9, 29]. В 1988 г. J.C. Manivel ввел термин «пульмональная бластома», который применялся для определения данного типа опухоли у взрослых [22]. Позднее был предложен термин «плевропульмональная бластома» для обозначения данного заболевания у детей, которое, в отличие от опухоли взрослых, имеет в большинстве случаев сложную гистологическую структуру, но не содержит злокачественных эпителиальных клеток [4].

ППБ является DICER1-ассоциированным новообразованием, связанным с мутацией в гене *DICER1* (14q32.13) [6, 19]. В настоящее время герминальные мутации в этом гене рассматриваются как наследственный синдром, ассоциированный с повышенным риском развития целого ряда злокачественных и доброкачественных новообразований, и носят название DICER1-синдрома [20, 25]. Ген *DICER1* расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q32.13) и состоит из 36 экзонов [1]. В последнее время изучение этого гена и кодирующего им белка DICER возросло в связи с активным интересом исследователей к функции малых или микроРНК (miRNA). МикроРНК были открыты в 1993 г. V. Ambros и представляют класс малых некодирующих молекул РНК длиной около 22 нуклеотидов [21]. Небольшие фрагменты РНК могут

точно настроить количество белка, которое производят различные гены; некоторые малые РНК могут их полностью отключать. Фермент DICER разрезает РНК на более мелкие части — микроРНК, регулирующие гены. Ученые обнаружили, что DICER поддерживает структурную целостность хромосом и «следит» за тем, чтобы они разделялись равномерно во время клеточного деления, то есть отвечает за стабильность генома [14]. Можно предположить, что *DICER1* является геном-супрессором опухоли, мутации которого приводят к развитию ППБ и других связанных с *DICER1* состояний [6]. DICER1-ассоциированными новообразованиями считаются доброкачественные и злокачественные новообразования, такие как ППБ, опухоль яичников из клеток Сертоли – Лейдига, кистозная нефротома, саркома почки или нефробластома, узловая гиперплазия и рак щитовидной железы, назальная хондромезенхимальная гамартома, эмбриональная рабдомиосаркома, нейробластома, медуллоэпителиома цилиарного тела, гипофизарная бластома и пинеобластома [6, 20].

Существует международный регистр плевропульмональной бластомы (International Pleuropulmonary Blastoma Registry, IPPBR\*), основанный в 1987 г. и представляющий результаты лечения более 500 зарегистрированных пациентов с ППБ [23]. Опухолевый процесс протекает в легких, проявляясь симптомами заболеваний дыхательной системы. ППБ растет из легочной ткани и/или плевры и имеет смешанное происхождение. Биология ППБ — уникальная среди данных эмбриональных опухолей и характеризуется тем, что клинически и гистологически ППБ прогрессирует в зависимости от возраста в течение первых 7,5 лет жизни [6, 10, 23]. Существует четыре основных морфологических типа ППБ: тип I (кистозная форма), тип Ir, тип II (кистозно-солидная форма), тип III (солидная форма) с прогрессированием опухоли во времени в течение первых 4–5 лет жизни от прогнозически благоприятного кистозного типа I до неблагоприятного солидного типа III [13]. Каждый из этих типов ППБ может быть связан с изменением гена *DICER1*. Однако описаны случаи ППБ без мутации гена *DICER1*, а также носительство мутации данного гена без развития опухоли [16]. Отрицательные результаты мутации *DICER1* могут быть связаны с мозаичизмом [12]. Риск образования опухоли на протяжении всей жизни у людей с DICER1-синдромом лишь умеренно повышен по сравнению с риском образования опухоли в общей популяции [16].

\* <https://www.ppbregistry.org>

Кистозная форма ППБ (тип I) может быть унифокальной, унилатеральной и ограничиваться пораженной долей легкого, но в большинстве случаев характеризуется мультифокальным/билиатеральным поражением [6, 11, 13, 23]. В перинатальном периоде данная форма дифференцируется от врожденной кистозно-аденоматозной мальформации дыхательных путей [6, 13, 15]. Тип II ППБ, описанный в качестве клинического примера в данной работе, представляет собой кистозные и солидные участки, имеющие клетки как типа I, так и типа III. ППБ типа III — комплексная саркома, сочетающая в себе черты эмбриональной рабдомиосаркомы и веретеновидной саркомы высокой степени злокачественности, содержащей разбросанные большие, странно выглядящие анапластизированные клетки и узлы саркоматозного хряща [6]. Типы II и III ППБ часто представляют собой большие по размерам злокачественные новообразования, всегда приводящие к смещению легких, сердца, диафрагмы и печени [6], могут иметь кавоатриальное распространение и вовлекать как венозный и артериальный кровоток, так и правую и левую камеры сердца [27].

ППБ типа I<sub>r</sub> — это регрессированная форма ППБ типа I [4, 6, 23]. Кисты ППБ типа I<sub>r</sub> имеют строение, характерное для типа I, у них отсутствуют субэпителиальные примитивные мелкие клетки, но имеется гиалинизированный интерстиций [6]. На данный момент времени неизвестно, будет ли тип I ППБ прогрессировать до более агрессивного типа II и III или регрессировать до типа I<sub>r</sub>. В литературе описаны случаи, когда тип I<sub>r</sub> имел более позднее развитие в ППБ типов II и III [11]. Бессимптомные кисты легких у членов семьи, имеющих анамнез по ППБ, в возрасте старше 7 лет наиболее вероятно имеют морфологический вариант тип I<sub>r</sub>, так как в этом возрасте более чем в 95 % случаев диагностируются формы II и III [6, 23].

В настоящее время, по данным международного регистра ППБ, существует корреляция между средним возрастом при постановке диагноза и патологическим типом ППБ: тип I — 8 мес., тип II — 35 мес., тип III — 41 мес. Другая значимая корреляция наблюдается между типом ППБ и выживаемостью: тип I — 94 %, тип II — 71 %, тип III — 53 % пациентов [11, 22].

Клиническая картина ППБ неспецифична. Нередко болезнь протекает с клиникой респираторных воспалительных заболеваний и сопровождается жалобами на боли в груди или в животе, кашель, повышение температуры, одышку, слабость (более характерно для II и III типов опухоли) [4]. Данная симптоматика отмечалась и у нашего пациента.

Дебют заболевания может проявляться напряженным пневмотораксом с развитием дыхательной недостаточности (чаще при типе I) [3, 24]. Возможность ППБ следует учитывать у детей с пневмотораксом, множественными легочными кистозными поражениями, семейным анамнезом легочных кист, семейным анамнезом ППБ или объемными поражениями, связанными с DICER1-синдромами [32]. ППБ может быть обнаружен случайно при проведении визуализирующих исследований при отсутствии симптомов. В связи с тем что плевропульмональная бластома — крайне редкая опухоль, без патогномоничной симптоматики, быстро растущая и метастазирующая, диагностика и лечение ее представляют большие трудности. Поскольку до сих пор по ППБ не было опубликовано проспективных или сравнительных проспективных исследований, все рекомендации по диагностике и лечению основаны на уровне доказательности IV или V [8]. Лабораторные данные неспецифичны, чаще всего наблюдаются тенденция к анемии, увеличение скорости оседания эритроцитов, могут присутствовать умеренный лейкоцитоз, тромбоцитоз [4].

Рентгенологические исследования так же неспецифичны и зависят от типа опухоли, могут проявляться унилакунарными кистами или мультицистозными структурами (как субплевральной, так и легочной локализации), кистами с солидным компонентом или солидными мягкоткаными образованиями [4]. Для уточнения диагноза может помочь спиральная компьютерная томография (СКТ, уровень доказательности IV, степень рекомендаций А), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской КТ (ПЭТ/КТ, уровень IV, степень C), на которых выявляются солидный фрагменты опухоли, тонкостенные кисты, смещение органов средостения в здоровую сторону, интенсивное накопление радиофармпрепарата в солидном компоненте опухоли и отсутствие его в кистозном. ПЭТ/КТ, вероятно, в будущем может заменить сканирование костей [8]. При типах II и III ППБ необходимо КТ брюшной полости [8]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки может помочь определить региональное распространение опухоли (уровень IV, степень C). МРТ головного мозга (уровень IV, степень B) и радионуклидное сканирование костей позволит определить наличие отдаленных метастазов при II и III типах ППБ [8]. Самым эффективным диагностическим методом признана эндоскопическая торакоскопия или толстостигольная биопсия с проведением полноценной биопсии образования и последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [10].

Эхокардиография необходима для выявления сосудистой инвазии и внутрисердечного поражения (уровень IV, степень В) [8].

В настоящее время специфические онкомаркеры ППБ отсутствуют (уровень IV, степень Е). Следует рассмотреть возможность дополнительной оценки для поиска DICER1-ассоциированных патологий как у пациента, так и у членов его семьи.

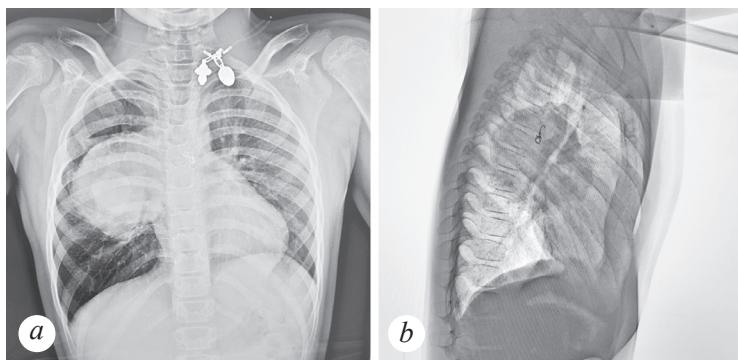
Лечение пациентов с ППБ — комбинированное мультимодальное, включающее хирургическое и полихимиотерапию [4, 8]. Данные в поддержку использования адьювантной химиотерапии у пациентов с ППБ типа I противоречивы. В настоящее время рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии для ППБ I типа с включением ifosfамида, винкристина, актиномицина D и циклофосфамида (уровень IV, степень С) [6, 8]. У детей младше 12 мес. решение о проведении адьювантной химиотерапии с подозрением на обсеменение опухолевыми клетками или остаточную опухоль после хирургического вмешательства необходимо принимать индивидуально, с дозами, адаптированными к возрасту пациента (уровень V, степень С). При II и III типах ППБ химиотерапия обязательна (уровень IV, степень А) [8]. Описаны различные схемы, длительность варьирует от 21 до 45 нед. Роль лучевой терапии при ППБ неясна. Лучевая терапия не рекомендуется при типе I ППБ (уровень IV, степень Е). При II и III типах ППБ лучевая терапия может быть рекомендована в случаях остаточной жизнеспособности опухоли после проведения химиотерапии и повторного хирургического вмешательства. В этом случае преимущества и риски наружной лучевой терапии следует сопоставить с тотальной плевропневмонэктомией (уровень IV, степень С). Данных об оптимальной дозе лучевой терапии нет [8, 17, 18].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, мальчик, 8 лет, от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, преэклампсии, угрозы прерывания, первых срочных родов через естественные родовые пути, с весом 3010 г, длиной тела 50 см, по шкале Апгар 6/7 баллов, с асфиксиею в родах. После рождения диагностирован врожденный порок сердца — тетрада Фалло. Проведена 2-этапная коррекция порока в возрасте 6 мес. и 1 г. 3 мес. в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. В возрасте 1 г. 1 мес. перенес бактериальный менингит неуточненной этиологии. Ребенок состоит на диспансерном учете у невролога-эпилептолога, кардиолога, ортопеда по поводу детского церебрального паралича, тетрапареза, задержки речевого и психомоторного развития. Перенесенные заболевания: редкие острые респиратор-

ные вирусные инфекции, бронхит. Других детей в семье нет. Наследственность, со слов родителей, не отягощена.

На момент госпитализации болен, со слов родителей, 10 дней. Начало заболевания — покашливание, умеренная астения. Осмотрен педиатром по месту жительства, состояние расценено как течение острой респираторной вирусной инфекции, назначена симптоматическая терапия Амброгексалом. На фоне лечения — без улучшения, отмечается повышение температуры до 38 °C, кашель, в связи с чем ребенка повторно осматривал участковый педиатр, коррекция терапии не проводится. Мама самостоятельно начала давать мальчику Амоксикилав. На 2-й день приема антибиотика, со слов родителей, отмечалось улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, уменьшение кашля. Семья уехала на отдых в Карелию, где на 3-й день пребывания у ребенка наблюдается резкое ухудшение состояния в виде выраженной одышки, отказа от еды и питья, слабости. С данными жалобами ребенок госпитализирован в ГБУЗ РК «Сортавальская ЦРБ». Состояние при поступлении расценено как тяжелое. Мальчик вялый, адинамичный. При осмотре отмечается бледность кожных покровов, одышка смешанного характера до 40–46 дыханий в минуту, SpO<sub>2</sub> 90 %. Зев без катаральных явлений. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. Аусcultативно в легких: справа ослабленное дыхание, сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. Перкуторно над легкими: укорочение легочного тона справа в проекции средней доли. Тоны сердца ясные, ритмичные, 102 в минуту. Артериальное давление 95/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. В клиническом анализе крови при поступлении гемоглобин 119 г/л, эритроциты  $4,48 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты  $6,68 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $336 \cdot 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы 5 %, сегментоядерные нейтрофилы 85 %, лимфоциты 6 %, моноциты 4 %. В биохимическом анализе крови: общий белок 66,7 г/л, С-реактивный белок 33,7 ед., аланинаминотрансфераза 14,7 У/л, аспартатаминотрансфераза 28,0 У/л, билирубин общий 5,3 ммоль/л, глюкоза 7,52 ммоль/л, мочевина 5,0 ммоль/л, креатинин 23 ммоль/л. Общий анализ мочи: лейкоциты 20–22 в поле зрения, эритроциты 25–27 в поле зрения. Коагулограмма: Д-димер 3,27. На рентгенограмме легких (прямая и правая боковая проекция, рис. 1) и СКТ легких (рис. 2) — справа, в проекции SVI, огромное образование с ровными и четкими контурами, плотной



**Рис. 1.** Пациент, 8 лет. Прямая (а) и правая боковая рентгенограмма (б) грудной клетки — справа, в проекции S6, огромное образование с ровными и четкими контурами, плотной интенсивности, не сопровождающееся нарушением проходимости бронхов

**Fig. 1.** Patient 8-year-old. Chest radiograph [direct (a) and right lateral (b) chest X-ray] — in the S6 projection, a huge mass with even and clear contours, a dense picture, not accompanied by a violation of bronchial patency

интенсивности, не сопровождающееся нарушением проходимости бронхов.

Слева — без очаговых и инфильтративных изменений. Электрокардиография: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 148 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гисса. Эхокардиоскопия: незначительное расширение правых полостей сердца, косвенные признаки умеренной легочной гипертензии, пик градиента давления на легочной артерии 9,8 мм рт. ст., шунтирующих потоков нет, жидкости в полости перикарда нет, не исключается тромбоз анастомоза. Предварительный диагноз: «Образование правого легкого (в проекции S6): опухоль, киста, тромбоз анастомоза — аневризма? Обструктивный трахеобронхит, дыхательная недостаточность II степени, смешанного генеза». Сопутствующий диагноз: «Детский церебральный паралич, тетрапарез, задержка речевого и психомоторного развития. Врожденный порок сердца, тетрада Фалло, операции в 2014 и 2015 гг., недостаточность кровообращения 0 степени». Проводимая терапия: инфузционная, антибактериальная (цефтриаксон), дексаметазон, диазепам, кислородотерапия, небулайзерная терапия фенотеролом и ипратропия бромидом, будесонидом. На 3-и сутки от момента госпитализации в районную больницу после предварительной консультации ребенок транспортирован санитарной авиацией в отделение онкогематологии клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», где после проведения МРТ органов грудной клетки с контрастированием (прорастание опухоли в корень легкого и сосудистый пучок) выполнена чре-



**Рис. 2.** Пациент, 8 лет. Компьютерная томограмма, легочный режим: А (аксиальная проекция) — большое солидное образование в 6-м сегменте правого легкого

**Fig. 2.** Patient 8-year-old. Axial CECT chest images — giant solid mass in the 6th segment of the right lower

скожная трепанобиопсия опухоли правого легкого под ультразвуковой навигацией. По результатам гистологического исследования диагностирована опухоль правого легкого — плевропульмональная бластома, II тип (смешанный вариант с солидным и кистозным компонентом опухоли). Начата полихимиотерапия по протоколу лечения ППБ. В настоящее время после 3-го курса полихимиотерапии достигнута клинико-рентгенологическая стабилизация опухолевого процесса: образование уменьшилось в размерах. С учетом положительной динамики и отягощенного преморбидного фона, а также прорастание опухоли в корень легкого и сосудистый пучок в настоящее время от операции пневмонэктомии решено воздержаться. В плане — продолжение полихимиотерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плевропульмональная бластома диагностирована у ребенка в ходе обследования по поводу острой респираторной вирусной инфекции, имеющей нетипичное течение. Крайняя редкость, отсутствие специфической клинической картины, быстрый рост и метастазирование данной опухоли обуславливает сложность диагностики и несвоевременность лечения. Необходимо помнить о существовании данного заболевания у детей младшего возраста в случае отсутствия динамики при лечении воспалительных заболеваний, как в данном клиническом примере, а также при выявлении кистозных образований и пневмоторакса. Данный клинический случай выявления редкой злокачественной опухоли у ребенка 8 лет, имеющего отягощенный анамнез (врожденный порок сердца, детский церебральный

паралич), возможно, демонстрирует тяжелый вариант реализации системной дисплазии соединительной ткани и генной мутации.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие официальных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабинская С.А., Калинченко Н.Ю., Ильин А.А., и др. Клинический случай наследственной формы папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *DICER1* // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 5. С. 320–324. DOI: 10.14341/probl2017635320-324
2. Статистика злокачественных образований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
3. Петrikova Н.И., Ефременков А.М., Игнатьев Е.М., Сниткин Н.А. Плевропульмональная бластома: собственное клиническое наблюдение // Онкопедиатрия. 2014. № 4. С. 52–55.
4. Сташук Г.А., Пыхтеев Д.А., Казанцева И.А., и др. Редкая злокачественная опухоль легкого у ребенка трех лет // Альманах клинической медицины. 2015. № 43. С. 120–126.
5. Чернековская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Пovalяев А.В. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 241 с.
6. Шульц К.Э.П., Вильямс Г.М., Качанов Д.Ю., и др. DICER1-синдром и плевропульмональная бластома: отчет Международного регистра плевропульмональной бластомы // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. Т. 4, № 4. С. 9–19. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19
7. Barnard W.G. Embryoma of lungs // Thorax. 1952. Vol. 7, No. 4. P. 299–301. DOI: 10.1136/thx.7.4.299
8. Bisogno G., Sarnacki S., Stachowicz-Stencel T., et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: TheEXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations // Pediatr Blood Cancer. 2021. Vol. 68, No. S4. ID e29045. DOI: 10.1002/pbc.29045
9. Cutler C.S., Michel R.P., Yassa M., Langleben A. Pulmonary blastoma: case report of a patient with a 7-year remission and review of chemotherapy experience in the world literature // Cancer. 1998. Vol. 82, No. 3. P. 462–467. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980201)82:3<462::AID-CNCR6>3.0.CO;2-R
10. Dehner L.P., Messinger Y.H., Schultz K.A., et al. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome // Pediatr Dev Pathol. 2015. Vol. 18, No. 6. P. 504–511. DOI: 10.2350/15-10-1732-OA.1
11. Dehner L.P., Schultz K.A., Hill D.A. Pleuropulmonary blastoma: more than a lung neoplasm of childhood // Mo Med. 2019. Vol. 116, No. 3. P. 206–210.
12. Faure A., Atkinson J., Bouth A., et al. DICER1 pleuropulmonary blastoma familial tumour predisposition syndrome // J Pediatr Urol. 2016. Vol. 12, No. 1. P. 5–10. DOI: 10.1016/j.jpurol.2015.08.012
13. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P., et al. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma // Mod Pathol. 2022. Vol. 35, No. 1. P. 4–22. DOI: 10.1038/s41379-021-00905-8
14. Gutbrod M.J., Roche B., Steinberg J.I., et al. Dicer promotes genome stability via the bromodomain transcriptional co-activator BRD4 // Nat Commun. 2022. Vol. 13. ID1001. DOI: 10.1038/s41467-022-28554-8
15. Haider F., Al Saad K., Al-Hashimi F., Al-Hashimi H. It's rare so be aware: pleuropulmonary blastoma mimicking congenital pulmonary airway malformation // Thorac Cardiovasc Surg Rep. 2017. Vol. 6, No. 1. ID e10–e14. DOI: 10.1055/s-0037-1598625
16. Hamad S.G., Al-Naimi A., Abu-Hasan M. Pleuropulmonary blastoma (PPB) in child with *DICER1* mutation: the first case report in the state of qatar // Case Rep Pulmonol. 2021. Vol. 2021. ID 1983864. DOI: 10.1155/2021/1983864

17. Al Absi H.S., Konstantinopoulou S., Al Junaibi A.A., et al. Type I regressed pleuropulmonary blastoma in a 10-year-old boy // Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2019. Vol. 35, No. 4. P. 579–583. DOI: 10.1007/s12055-019-00814-1
18. Hill D.A., Jarzemowski J.A., Priest J.R., et al. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry // Am J Surg Pathol. 2008. Vol. 32, No. 2. P. 282–295. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181484165
19. Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R., et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma // Science. 2009. Vol. 325, No. 5943. P. 965. DOI: 10.1126/science.1174334
20. Hill D.A., Doros L., Schultz K.A., et al. *DICER1*-related disorders / R.A. Pagon, editor. GeneReviews™. Seattle: University of Washington, 2014.
21. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 // Cell. 1993. Vol. 75, No. 5. P. 843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y
22. Manivel J.C., Priest J.R., Watterson J., et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood // Cancer. 1988. Vol. 62, No. 8. P. 1516–1526. DOI: 10.1002/1097-0142(19881015)62:8<1516::AID-CNCR2820620812>3.0.CO;2-3
23. Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R., et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry // Cancer. 2015. Vol. 121, No. 2. P. 276–285. DOI: 10.1002/cncr.29032
24. Miniati D.N., Chintagumpala M., Langston C., et al. Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma // J Pediatr Surg. 2006. Vol. 41, No. 1. P. 66–71. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.074
25. Priest J.R., Watterson J., Strong L., et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease // J Pediatr. 1996. Vol. 128, No. 2. P. 220–224. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70393-1
26. Priest J.R., McDermott M.B., Bhatia S., et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases // Cancer. 1997. Vol. 80, No. 1. P. 147–161. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970701)80:1<147::AID-CNCR20>3.0.CO;2-X
27. Priest J.R., Andic D., Arbuckle S., et al. Great vessel/cardiac extension and tumor embolism in pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry // Pediatr Blood Cancer. 2011. Vol. 56, No. 4. P. 604–609. DOI: 10.1002/pbc.22583
28. Spahiu L., Baruti-Gafurri Z., Grajčevci-Uka V., et al. Type II pleuropulmonary blastoma in a 4 month old infant with negative dicer1 mutation on next generation sequencing // Case Rep Med Arch. 2021. Vol. 75, No. 1. P. 61–65. DOI: 10.5455/medarh.2021.75.61-65
29. Spencer H. Pulmonary blastoma // J Pathol Bacteriol. 1961. Vol. 82, No. 1. P. 161–165. DOI: 10.1002/path.1700820119
30. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B., Kaatsch P. International classification of childhood cancer, 3<sup>rd</sup> edition // Cancer. 2005. Vol. 103, No. 7. P. 1457–1467. DOI: 10.1002/cncr.20910
31. Stocker J.T., Hussain A.N., Dehner L.P. Pediatric tumors. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. 3<sup>rd</sup> edition. Vol. II / J.F. Tomashefski, P.T. Cagle, C.F. Farver, A.E. Fraire, editors. New York: Springer, 2008. 542–557 p.
32. Zhang N., Zeng Q., Ma X., et al. Diagnosis and treatment of pleuropulmonary blastoma in children: A single-center report of 41 cases // J Pediatr Surg. 2020. Vol. 55, No. 7. P. 1351–1355. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.009

## REFERENCES

- Babinskaya SA, Kalinchenko NYu, Ilyin AA, et al. A clinical case of hereditary papillary thyroid carcinoma associated with a germline *DICER1* gene mutation. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):320–324. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl2017635320-324
- Davydov MI, Aksel' EM, editors. *Statistika zлокачественных образований в России и странах СНГ в 2012 г.* Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTS, 2014. 226 p. (In Russ.)
- Petrikova NI, Efremenkov AM, Ignatiev EM, Snitkin NA. Pleuropulmonary blastoma: literature review and proper clinical supervision. *Onkopediatriya*. 2014;(4):52–55. (In Russ.)
- Stashuk GA, Pykhteev DA, Kazantseva IA, et al. A rare lung malignancy in a 3-year-old child. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(43): 120–126. (In Russ.)
- Chernikhovskaya NE, Fedchenko GG, Andreev VG, Povalyaev AV. *Rentgeno-ehndoskopicheskaya diagnostika zabolеваний органов дыхания*. Moscow: MEDpress-inform, 2007. 241 p. (In Russ.)
- Schultz KAP, Williams GM, Kachanov DYu, et al. *DICER1* syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;4(4):9–19. (In Russ.) DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19
- Barnard WG. Embryoma of lungs. *Thorax*. 1952;7(4): 299–301. DOI: 10.1136/thx.7.4.299

8. Bisogno G, Sarnacki S, Stachowicz-Stencel T, et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: TheEXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(S4): e29045. DOI: 10.1002/pbc.29045
9. Cutler CS, Michel RP, Yassa M, Langleben A. Pulmonary blastoma: case report of a patient with a 7-year remission and review of chemotherapy experience in the world literature. *Cancer*. 1998;82(3):462–467. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980201)82:3<462::AID-CNCR6>3.0.CO;2-R
10. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KA, et al. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(6):504–511. DOI: 10.2350/15-10-1732-OA.1
11. Dehner LP, Schultz KA, Hill DA. Pleuropulmonary blastoma: more than a lung neoplasm of childhood. *Mo Med*. 2019;116(3):206–210.
12. Faure A, Atkinson J, Bouty A, et al. DICER1 pleuropulmonary blastoma familial tumour predisposition syndrome. *J Pediatr Urol*. 2016;12(1):5–10. DOI: 10.1016/j.jpurol.2015.08.012
13. González IA, Stewart DR, Schultz KAP, et al. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol*. 2022;35(1):4–22. DOI: 10.1038/s41379-021-00905-8
14. Gutbrod MJ, Roche B, Steinberg JI, et al. Dicer promotes genome stability via the bromodomain transcriptional co-activator BRD4. *Nat Commun*. 2022;13:1001. DOI: 10.1038/s41467-022-28554-8
15. Haider F, Al Saad K, Al-Hashimi F, Al-Hashimi H. It's rare so be aware: pleuropulmonary blastoma mimicking congenital pulmonary airway malformation. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2017;6(1):e10–e14. DOI: 10.1055/s-0037-1598625
16. Hamad SG, Al-Naimi A, Abu-Hasan M. Pleuropulmonary blastoma (PPB) in child with *DICER1* mutation: the first case report in the state of qatar. *Case Rep Pulmonol*. 2021;2021:1983864. DOI: 10.1155/2021/1983864
17. Al Absi HS, Konstantinopoulou S, Al Junaibi AA, et al. Type I regressed pleuropulmonary blastoma in a 10-year-old boy. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;35(4): 579–583. DOI: 10.1007/s12055-019-00814-1
18. Hill DA, Jarzembski JA, Priest JR, et al. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(2):282–295. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181484165
19. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science*. 2009;325(5943):965. DOI: 10.1126/science.1174334
20. Hill DA, Doros L, Schultz KA, et al. *DICER1-related disorders*. R.A. Pagon, editor. GeneReviews™. Seattle: University of Washington, 2014.
21. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y
22. Manivel JC, Priest JR, Watterson J, et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer*. 1988;62(8):1516–1526. DOI: 10.1002/1097-0142(19881015)62:8<1516::AID-CNCR2820620812>3.0.CO;2-3
23. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer*. 2015;121(2):276–285. DOI: 10.1002/cncr.29032
24. Miniati DN, Chintagumpala M, Langston C, et al. Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1): 66–71. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.074
25. Priest JR, Watterson J, Strong L, et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr*. 1996;128(2):220–224. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70393-1
26. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer*. 1997;80(1):147–161. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970701)80:1<147::AID-CNCR20>3.0.CO;2-X
27. Priest JR, Andic D, Arbuckle S, et al. Great vessel/cardiac extension and tumor embolism in pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):604–609. DOI: 10.1002/pbc.22583
28. Spahiu L, Baruti-Gafurri Z, Grajçevci-Uka V, et al. Type II pleuropulmonary blastoma in a 4 month old infant with negative dicer1 mutation on next generation sequencing. *Case Rep Med Arch*. 2021;75(1):61–65. DOI: 10.5455/medarh.2021.75.61-65
29. Spencer H. Pulmonary blastoma. *J Pathol Bacteriol*. 1961;82(1):161–165. DOI: 10.1002/path.1700820119
30. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457–1467. DOI: 10.1002/cncr.20910
31. Stocker JT, Hussain AN, Dehner LP. *Pediatric tumors. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*. 3rd edition. Vol. II. J.F. Tomashefski, P.T. Cagle, C.F. Farver, A.E. Fraire, editors. New York: Springer, 2008. 542–557 p.
32. Zhang N, Zeng Q, Ma X, et al. Diagnosis and treatment of pleuropulmonary blastoma in children: A single-center report of 41 cases. *J Pediatr Surg*. 2020;55(7): 1351–1355. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.009

**◆ Информация об авторах**

\*Юлия Рафаэльевна Зарипова – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и детской хирургии, медицинский институт. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>. E-mail: julzar@mail.ru

Елена Александровна Мусс – врач-педиатр, заведующая педиатрическим отделением. ГБУЗ РК «Сортавальская центральная районная больница», Сортавала, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1804-0820>. E-mail: super.babydoc@yandex.ru

Вадим Геннадиевич Арсентьев – д-р мед. наук, заведующий кафедрой детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-0412>. E-mail: rainman63@mail.ru

**◆ Information about the authors**

\*Yuliya R. Zaripova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, School of Medicine. Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>. E-mail: julzar@mail.ru

Elena A. Muss – Head of the Pediatric Department. Sortavala Central District Hospital. Sortavala, Republic of Karelia, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1804-0820>. E-mail: super.babydoc@yandex.ru

Vadim G. Arsentyev – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-0412>. E-mail: rainman63@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13493-100>

Научная статья

## ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЗОЙ ОЧЕНЬ РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД. ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

© В.В. Ветров<sup>1</sup>, Д.О. Иванов<sup>1</sup>, В.А. Резник<sup>1</sup>, Л.А. Романова<sup>1</sup>, Т.В. Мелашенко<sup>1</sup>,  
Л.В. Курдынко<sup>1</sup>, М.А. Вьюгов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Перинатальный центр,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Родильный дом, Таганрог, Россия

Для цитирования: Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., Романова Л.А., Мелашенко Т.В., Курдынко Л.В., Вьюгов М.А. Эфферентная терапия у беременных с угрозой очень ранних преждевременных родов при излитии околоплодных вод. Два клинических наблюдения // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13493-100>

Преждевременное излитие околоплодных вод при беременности сроком 22 нед. – 27 нед. 6 дней очень опасно, так как сопровождается высокой заболеваемостью и летальностью новорожденных детей.

В статье приведены результаты наблюдения двух женщин с преждевременно излившимися околоплодными водами в 22 и 24 нед. беременности соответственно. В первом случае женщина сразу поступила в перинатальный центр, во втором – после 3,5-недельного лечения в другом учреждении. В обоих случаях у беременных были проявления маловодия и эндотоксикоза, защитного воспалительного ответа в системе мать – плацента – плод (у второй женщины более выраженные) на фоне урогенитальной инфекции. В курсах комплексного лечения пациенткам проводили детоксикационную, эфферентную терапию в виде повторных последовательных сеансов плазмафереза, гемосорбции (по одной операции), наружной фотомодификации крови ультрафиолетовыми, лазерными лучами с пролонгированием беременности на 10 и 8 нед. соответственно. Роды в обоих случаях были оперативными с появлением живых детей с массой тела 1600 и 1840 г. В первом случае ребенок в интенсивной терапии не нуждался, получал грудное вскармливание, во втором наблюдении новорожденный 9 дней получал активную респираторную поддержку, в динамике его состояние нормализовалось. Септических осложнений у матерей и плодов не отмечали.

Включение методов эфферентной терапии в курсы лечения пациенток позволили максимально пролонгировать беременности с благоприятными исходами для матерей и плодов.

**Ключевые слова:** беременность; недоношенность; преждевременное излитие вод; плазмаферез; фотомодификация крови.

Поступила: 21.06.2022

Одобрена: 22.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13493-100>

Research Article

## **EFFERENT THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH THE THREAT OF VERY EARLY PREMATURE BIRTH WITH PREMATURE EFFUSION OF AMNIOTIC FLUID. TWO CLINICAL OBSERVATIONS**

© Vladimir V. Vetrov<sup>1</sup>, Dmitry O. Ivanov<sup>1</sup>, Vitaliy A. Reznik<sup>1</sup>, Larisa A. Romanova<sup>1</sup>, Tatiana V. Melashenko<sup>1</sup>, Lyudmila V. Kurdynko<sup>1</sup>, Mikhail A. Vyugov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Perinatal Center, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Maternity Hospital, Taganrog, Russia

*For citation:* Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, Romanova LA, Melashenko TV, Kurdynko LV, Vyugov MA. Efferent therapy in pregnant women with the threat of very early premature birth with premature effusion of amniotic fluid. Two clinical observations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):93-100. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13493-100>

It is known from the literature that premature amniotic fluid expulsion in 22 weeks – 27 weeks 6 days gestation is very dangerous, as it is accompanied by high morbidity and mortality in newborn infants.

Clinical observation. This article presents the results of observing two women with premature amniotic fluid expulsion at 22 and 24 weeks' gestation, respectively. In the first case, the woman was immediately admitted to the perinatal center; in the second observation, she was admitted after 3.5 weeks of treatment at another institution. In both cases, pregnant women had manifestations of oligo and endotoxemia, a protective inflammatory response in the mother-placental-fetal system (more pronounced in the second observation) against a background of urogenital infection. In the course of complex treatment, the patients underwent detoxification, of efferent therapy in the form of repeated consecutive sessions of plasmapheresis, hemosorption (one operation each), external photomodification of blood with ultraviolet, laser beams with prolongation of pregnancy by 10 and 8 weeks. The deliveries in both cases were operative with live babies with body weight of 1600 g and 1840 g, respectively. In the first case the infant did not need intensive care, was breastfed, in the second observation the newborn received active respiratory support for 9 days, in the dynamics his condition normalized. No septic complications in mothers and fetuses were observed.

The concluding efferent therapy in course of therapy were effected by prolongating of pregnancy with of good the results for mothers and them of fetus.

**Keywords:** pregnancy; prematurity; premature amniotic fluid expulsion; plasmapheresis; photomodification of blood.

---

**Received:** 21.06.2022

**Revised:** 22.07.2022

**Accepted:** 30.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) при беременности сроком 22 нед.–27 нед. 6 дней очень опасно, так как сопровождается высокой заболеваемостью и летальностью новорожденных детей [4–8, 10].

В литературе есть сообщения о возможности пролонгирования беременности при угрозе очень ранних преждевременных родов с помощью методов детоксикационной, эффеरентной терапии (ЭТ) в виде плазмафереза и др. [1–4, 9].

В статье представлены результаты использования методов ЭТ для пролонгирования беременности и профилактики гнойно-септических осложнений у женщин с угрозой очень ранних преждевременных родов на фоне ПИОВ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка 30 лет, рост 152 см, вес 54 кг. В анамнезе 1 нормальные роды, хронический цистит. В 12 нед. настоящей беременности отмечала тянущие боли в области поясницы справа, к врачам не обращалась. На учет встала в 19 нед., при обследовании был выявлен нефроптоз II степени справа без нарушения функции почки. Поступила в Перинатальный центр (ПЦ) Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) в 22 нед. 21.12.2017 с жалобами на внезапное излитие околоплодных вод, мажущие кровянистые выделения из половых путей, повышенный тонус матки. Общее состояние пациентки было удовлетворительным, в анализах крови выявлены: легкая анемия (гемоглобин 106 г/л), эндотоксикоз [лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) 3,2 усл. ед., норма до 1,5 усл. ед.], склонность к гиперкоагуляции (протромбиновый индекс 116 %, фибриноген 6,2 г/л), из цервикального канала высеяна кишечная палочка (*Escherichia coli*) в значимом титре ( $10^6$ ). Тесты на околоплодные воды при поступлении и в динамике наблюдения положительные. Анализы мочи — в норме. Шевеление плода ощущает хорошо, матка в повышенном тонусе, частота сердечных сокращений 138 в минуту. При ультразвуковом исследовании (УЗИ): в матке один живой плод в головном предлежании, соответствует 22 нед. беременности, предполагаемая масса тела (МТ) плода 470 г. Плацента располагается по задней стенке матки, краевое предлежание. Амниотический индекс (АИ) 8 мм (ангидрамнион), цервикальный канал сохранен, длиной 37 мм. При допплеровском исследовании выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени. При контрольном УЗИ на другой день и в ближайшие последующие дни

ангидрамнион был подтвержден. Проводилась комплексная сохраняющая терапия (милдронат в дозе 5,0 мл + 0,9 % раствор натрия хлорида в дозе 250,0 мл внутривенно капельно, № 10; актовегин в дозе 5,0 мл + 0,9 % раствор натрия хлорида в дозе 250,0 мл внутривенно капельно, № 10; сульфат магния 25 % — 20,0 мл внутривенно микроструйно, № 4; цефтриаксон 2,0 г + 0,9 % раствор натрия хлорида в дозе 250,0 мл внутривенно капельно, 7 дней; дексаметазон в дозе 24 мг внутримышечно; Феррум Лек 1 таблетка 2 раза в день; Актовегин 1 таблетка 3 раза в день), при прекращении кровянистых выделений (с 4-го дня от поступления) были подключены методы ЭТ в виде курса среднеобъемного аппаратного («Гемос-ПФ» производства НПО «Биотех М», Москва) мембранных плазмафереза (МПА; эксфузия плазмы около 1 % объема циркулирующей плазмы; плазмовозмещение кристаллоидами). Показанием служила потребность в пролонгировании беременности и профилактике гнойно-септических осложнений у матери и плода [1].

Через день-два были выполнены 3 процедуры МПА, которые сочетались с наружной фотомодификацией крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами (по № 3 с чередованием) на область сосудистого пучка на шее. Осложнений ЭТ не было, явления угрозы прерывания беременности окончательно прошли, улучшились показатели анализов крови. Для усиления лечебного эффекта, купирования маловодия, эндотоксикоза и воспалительного ответа организма (показатель ЛИИ сохранялся на уровне 2,6–3,0 усл. ед.) терапия была усиlena проведением процедуры гемосорбции в виде одного объема циркулирующей крови (ОЦК) на аппарате «Гемос-ПФ» с использованием отечественного гемосорбента «ВНИИТУ». В динамике отмечены нормализация показателей крови, появились околоплодные воды с возрастанием АИ до 43 мм, активным ростом плода при нормализации гемодинамики в маточно-плацентарном кровотоке.

В последующем пациентка получала поддерживающие сеансы МПА один раз в 7–10 дней, АИ 45–50 мм. Всего за время нахождения в ПЦ при беременности получила 7 сеансов МПА, 1 сеанс гемосорбции и 14 сеансов наружной фотомодификации крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами (по № 7). Осложнений при ЭТ не отмечали. В 32 нед., в связи с самопроизвольным появлением схваток, родоразрешена путем кесарева сечения (показание — наступление преждевременных родов при длительном безводном промежутке).

Осложнений не было, кровопотеря составила 600 мл. Послеродовой период протекал без



Рис. 1. Ребенок в возрасте 10 мес.  
Fig. 1. Child of patient , 10 months old



Рис. 2. Ребенок в возрасте 3 лет  
Fig. 2. The child of patient, at the age of 3 years

осложнений, выписана домой на 6-е сутки после родов. При лабораторном обследовании: в анализах крови: гемоглобин 106 г/л, ЛИИ 2,1 усл. ед., общий белок 60 г/л, фибриноген 4,6 г/л; показатели общего анализа мочи в норме. В последе выявлен микоплазменно-бактериальный хориодедидуит, очаговый гнойный виллузит. Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты. Новорожденный мальчик, с МТ при рождении 1600 г и оценкой по шкале Апгар 7/9 баллов, в реанимационной помощи не нуждался, наблюдался в отделении патологии новорожденных. Выписан домой в удовлетворительном состоянии. Катамнез ребенка в 10 мес. жизни: по заключениям врачей росто-весовые показатели соответствуют возрасту, ребенок здоров (рис. 1, 2).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка 28 лет, рост 176 см, вес 88 кг. Поступила в ПЦ СПбГПМУ 21.10.2019 с диагнозом: «Беременность 27 нед. 2 дня. Преждевременное излитие (27.09.2019) околоплодных вод. Маловодие. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Пролапс митрального клапана I степени. НК 0. Хронический гастрит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия».

С детства наблюдается у кардиолога по поводу пролапса митрального клапана. Половая жизнь с 17 лет, в браке. В 2018 г. по поводу неразвивающейся беременности в 6 нед. проведено инструментальное опорожнение полости матки, без осложнений. Настоящая беременность вторая, дважды (в 9 и 16 нед.) лечилась в стационаре от угрозы прерывания беременности. 27.09.2019 (24 нед.) внезапно излились околоплодные воды, была госпита-

лизирована в роддом, где проводилась сохраняющая терапия по протоколу, профилактика синдрома дыхательных расстройств (дексаметазон), антибиотикотерапия (курсы эритромицина, цефтриаксона). С прогрессирующей беременностью в удовлетворительном состоянии через 3,5 нед. переведена в ПЦ СПбГПМУ. Предъявляла жалобы на периодическое усиление жидких выделений из влагалища, «повышенный тонус матки» без болевого синдрома. Женщина в компенсированном состоянии, физиологические отправления в норме. При осмотре размеры матки соответствовали 27 нед. беременности, тонус нормальный, кровянистых выделений из половых путей не было. В клиническом анализе крови: гемоглобин 108 г/л, лейкоцитоз 15,7 тыс., скорость оседания эритроцитов 46 мм/ч, ЛИИ 3,9 усл. ед. В биохимическом анализе крови: общий белок крови 56 г/л, С-реактивный белок 5,7 нг/мл, протромбиновый индекс 103 %, фибриноген 5,2 г/л, остальные показатели в пределах нормы. В содержимом цервикального канала обнаружен обильный рост грибов *Candida*, в динамике пробы на наличие околоплодных вод в выделениях из влагалища положительные. Результаты УЗИ: в матке один живой плод в головном предлежании, соответствует 27 нед. и 2 дням беременности, предполагаемая МТ плода 1060 г. Плацента толщиной 32 мм, I-II степени зрелости, располагается по передней стенке матки. Цервикальный канал сохранен, длиной 37 мм. Маловодие — АИ 31 мм. Данные кардиотокографии в норме, ЧСС 142 в минуту. При ДГИ нарушений гемодинамики в маточно-плацентарном кровотоке не обнаружено. Продолжена антибактериальная терапия и, учитывая наличие выраженных воспалительных изменений в крови

и эндотоксикоза, добавлены методы ЭТ. Лечение начато с проведения процедуры гемосорбции в объеме 1 ОЦК с помощью аппарата «Гемос-ПФ» (НПО «Биотех-М», Москва) и гемосорбента «ВНИИТУ». Последующие процедуры ЭТ проводили в виде МПА один раз в 5–7 дней с эксфузией плазмы 0,8 % ОЦК с плазмовозмещением кристаллоидами в сочетании с очищенной методом гепаринкриопреципитации аутоплазмой по 250 мл. Эти методы сочетались с наружной фотомодификацией крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами (аппарат «Матрикс-ВЛОК», Москва) с чередованием через день в количестве по № 7. Осложнений при ЭТ не было. На фоне терапии показатели гомеостаза нормализовались, в динамике при УЗИ отмечено увеличение АИ (до 44–52–65 мм), свидетельствующее об улучшении функционального состояния жизненно-важных органов (почек) плода (рис. 3).

Однако к 32 нед. беременности у пациентки вновь было отмечено некоторое усиление воспалительного ответа организма (с возрастанием показателя ЛИИ до 2,5 усл. ед.) с одновременным снижением АИ до 9 мм (рис. 4).

Было принято решение о прерывании беременности путем экстренного кесарева сечения (показание — нарастающее маловодие при длительном безводном промежутке у недоношенного плода). Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 600 мл. В послеродовом периоде осложнений у матери не было, выписана на 6-е сутки с результатами анализов: гемоглобин 106 г/л, общий белок крови 62 г/л, ЛИИ 2,0 усл. ед. Гистология последа: гнойный интервиллезит, РНК-вирусно-микоплазменный хориодецидуит с хронической субкомпенсированной недостаточностью плаценты.

Родился живой ребенок (девочка) с МТ 1840 г, длиной 38 см, с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов. С рождения состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности (течение респираторного дистресс-синдрома), в связи с чем был переведен на аппаратную вентиляцию легких. За время лечения в отделении реанимации новорожденных ПЦ состояние ребенка улучшилось — на 8-е сутки выполнены экстубация и перевод на NCPAP, а с 10-х суток респираторная поддержка отменена. В неврологическом статусе очаговой и общемозговой симптоматики не выявлено. При проведении скрининговой краниальной сонограммы структурных нарушений не выявлено, церебральная зрелость по нейровизуализационным критериям соответствовала гестационному возрасту ребенка (рис. 5).

Количественные характеристики церебрального кровотока свидетельствовали об удовлетворительной церебральной перфузии (рис. 6).

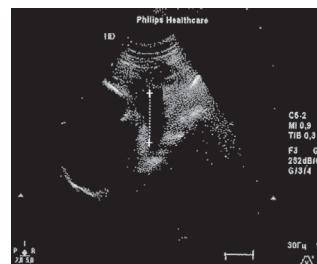


Рис. 3. Данные амниотического индекса при ультразвуковом исследовании пациентки в период применения методов эфферентной терапии

Fig. 3. Data of AI during ultrasound of patient during the period of ET methods

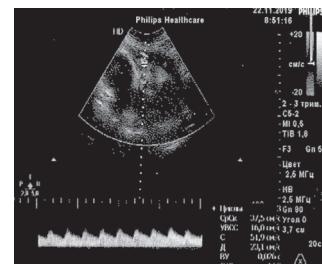


Рис. 4. Данные ультразвукового исследования через 56 дней после отхождения вод (22.11.2019), амниотический индекс 9 мм

Fig. 4. Ultrasound data 56 days after the discharge of water (11/22/19) AI 9 mm

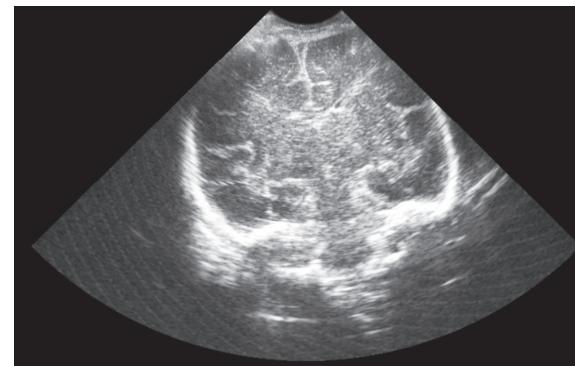


Рис. 5. Краниальная сонограмма новорожденного ребенка в 34 нед. гестации. Фронтальный скан (норма). Визуализируются вторичные извилины коры больших полушарий

Fig. 5. Cranial sonogram of a newborn child at 34 weeks of gestation. Frontal scan (normal). The secondary gyri of the cerebral cortex are visualized

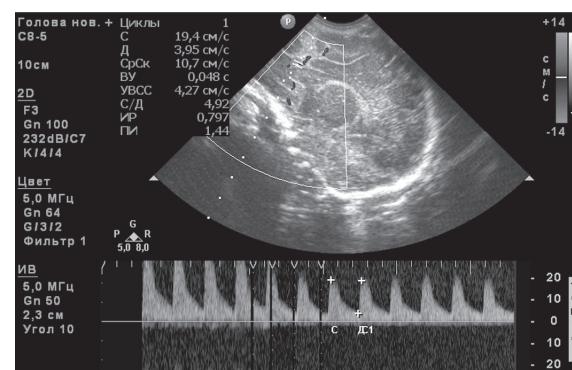


Рис. 6. Исследование кровотока в передней мозговой артерии новорожденного ребенка. Количественные характеристики допплеровского спектра кровотока в пределах нормы, нормальное периферическое сопротивление

Fig. 6. Study of blood flow in the anterior cerebral artery of a newborn child. Quantitative characteristics of the Doppler spectrum of blood flow are within the normal range, normal peripheral resistance



**Рис. 7. Новорожденная девочка на 22-е сутки жизни**  
**Fig. 7. Girl on the 22<sup>nd</sup> day of life**

В динамике в отделении реанимации новорожденных состояние ребенка стабильное, церебральный статус без патологии, двигательная активность и мышечный тонус соответствовали постконцептальному возрасту. Черепная иннервация без патологических изменений. Очаговой и общемозговой симптоматики не отмечено. После отмены респираторной поддержки на 12-й день жизни переведена в отделение патологии новорожденных на совместное пребывание с матерью (рис. 7)

Со слов матери, в 1 г. 8 мес. девочка не отстает в развитии от своих сверстников, очень жизнерадостная. Активно ходит, знает много слов, знает всех родных по именам, играет с домашними животными. Отмечается пищевая аллергия на молочные продукты — видимо, результат искусственного вскармливания (рис. 8).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у беременных при крайне выраженном риске реализации очень ранних преждевременных родов при ПИОВ прогноз для здоровья и жизни плодов при традиционных мерах малоблагоприятный. По данным обследования при поступлении в ПЦ у обеих пациенток было зафиксировано: маловодие (в первом наблюдении — ангиодрамнион), проявления эндотоксикоза, воспалительного ответа организма, склонность к гиперкоагуляции — в большей степени у второй пациентки. Проведением комплексной, в том числе избирательной, ЭТ удалось купировать эти проявления и пролонгировать беременность в первом случае на 10 нед., во втором случае (вместе с лечением до поступления в ПЦ) — на 8 нед. При



**Рис. 8. Девочка в возрасте 1 г. 8 мес.**  
**Fig. 8. Girl patient G. at 1 year and 8 months of age**

рождении сроки гестации у детей были практически одинаковые, МТ первого плода составила 1600 г, второго — 1840 г. Первый плод, несмотря на более длительное пребывание в матке при ПИОВ, при рождении и в неонатальном периоде в реанимационной помощи не нуждался, переведен после рождения на отделение патологии новорожденных. Во втором случае патологически протекавшей беременности ребенок в постнатальном периоде в связи с недоношенностью и развитием респираторного дистресс-синдрома нуждался в респираторной поддержке в течение 9 сут. Разница в состоянии детей при рождении и развитие дыхательной недостаточности у второго ребенка, возможно, связаны с разными сроками начала выполнения ЭТ после ПИОВ: в первом наблюдении практически сразу, а во втором случае — только через 3,5 нед. после излития вод и проведения традиционного лечения в другом учреждении. Несмотря на осложненное течение беременности, имеющиеся риски нарушения развития плода и преждевременное родоразрешение, результатом комплексного лечения беременных стало благоприятное в целом течение послеродового периода у матерей и неонатального периода у детей от этих беременностей, что, возможно, связано с детоксикационным и противовоспалительным эффектами избирательной, сочетанной и безопасной технологией ЭТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пролонгирования беременности и профилактики гнойно-септических осложнений у женщин с угрозой очень ранних преждевременных

родов при ПИОВ методы ЭТ необходимо раньше включать в курсы комплексного лечения с отражением этого факта в клиническом протоколе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прошли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В.А. Эфферентные и кровосберегающие технологии в перинатологии. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2014. 352 с.
2. Ветров В.В., Иванов Д.О. Плод как пациент трансфузиолога. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2016. 112 с.
3. Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., и др. Методы эфферентной терапии в пролонгировании беременности при истмико-цervикальной недостаточности (два клинических наблюдения) // Педиатр. 2019. Т. 10, № 1. С. 101–106. DOI: 10.17816/PED101101-106
4. Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., и др. Результаты эфферентной терапии при монохориальной диамниотической двойне с диссоциацией развития плодов (три клинических наблюдения) // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 111–120. DOI: 10.17816/PED102111-120
5. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.
6. Иванов Д.О., Юрьев В.К., Моисеева К.Е., и др. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 3. С. 4–19.
7. Нечаев В.Н., Лисицына А.С. Состояние новорожденных в зависимости от длительности безводного промежутка и инфекционного процесса у матери // Материалы VII Регионального научного форума «Мать и дитя»; Июнь 25–27, 2014; Геленджик. Москва, 2014. С. 336.
8. Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Кутушева Г.Ф. Современные методы диагностики преждевременных родов в амбулаторном акушерстве // Материалы VII Регионального научного форума «Мать и дитя»; Июнь 25–27, 2014; Геленджик. Москва, 2014. С. 101.
9. Войнов В.А., Выгов М.А., Ветров В.В. Плазмаферез при резус-несовместимой беременности и гемолитической болезни плода и новорожденного // Научный журнал гинекологии и акушерства. 2019. Т. 2, № 2. С. 001–004.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Санкт-Петербург: Элби СПб, 2002. 352 с.

## REFERENCES

1. Vetrov VV, Ivanov DO, Sidorkovich SV, Voinov VA. *Ehfferenntnye i krovesberegayushchie tekhnologii v perinatologii. Rukovodstvo dlya vrachei.* Saint Petersburg, 2014. 352 p. (In Russ.)
2. Vetrov VV, Ivanov DO. *Plod kak patsient transfuziologa.* Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2016. 112 p. (In Russ.)
3. Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, et al. Methods of efferent therapy in prolongation of pregnancy in the isthmic-cervical insufficiency (two clinical observations). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(1): 101–106. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED101101-106
4. Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, et al. Results of efferent therapy in monochorionic diamniotic twins with dissociation of fetal development (three clinical observations). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2): 111–120. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED102111-120
5. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii.* Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1214 p. (In Russ.)
6. Ivanov DO, Yuryev VK, Moiseyeva KE, et al. Dynamics and forecast of mortality among newborns in obstetric organizations of the Russian Federation. *Medicine and health care organization.* 2021;6(3):4–19. (In Russ.)

7. Nechaev VN, Lisitsyna AS. Sostoyanie novorozhdennykh v zavisimosti ot dlitel'nosti bezvodnogo promezhutka i infektsionnogo protsessa u materi. Proceeding of the VII Regional Scientific Forum "Mat' i ditya"; 2014 Jun 25–27; Gelendzhik. Moscow, 2014. P. 336. (In Russ.)
8. Nikolaeva AE, Kutueva FR, Kutsheva GF. Sovremenныe metody diagnostiki prezhevremennykh rodov v ambulatornom akusherstve. Proceeding of the VII Regional Scientific Forum "Mat' i ditya"; 2014 Jun 25–27; Gelendzhik. Moscow, 2014. P. 101. (In Russ.)
9. Voinov VA, Vyugov MA, Vetrov VV. Plazmaferez pri rezus-nesovmestimoi beremennosti i gemoliticheskoi bolezni ploda i novorozhdennogo. Nauchnyi zhurnal ginekologii i akusherstva. 2019;2(2):001–004. (In Russ.)
10. Tsinzlering VA, Mel'nikova VF. Perinatal'nye infektsii: Voprosy patogeneza, morfologicheskoi diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavlenii. Saint Petersburg: Ehlbi SPb, 2002. 352 p. (In Russ.)

#### ◆ Информация об авторах

\***Владимир Васильевич Ветров** – д-р мед. наук, доцент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vetrovplasma@mail.ru

**Дмитрий Олегович Иванов** – д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>. E-mail: doivanov@yandex.ru

**Виталий Анатольевич Резник** – канд. мед. наук, главный врач клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-6239>. E-mail: klinika.spb@gmail.com

**Лариса Андреевна Романова** – канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: l\_romanova2011@mail.ru

**Татьяна Владимировна Мелашенко** – канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: melashenkotat@mail.ru

**Людмила Витальевна Курдынко** – заведующая акушер-ским физиологическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: L.kurdynko@yandex.ru

**Михаил Алексеевич Выугов** – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог. Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом», Таганрог, Россия. E-mail: mikhailvyugov@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

\***Vladimir V. Vetrov** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@mail.ru

**Dmitry O. Ivanov** – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>. E-mail: doivanov@yandex.ru

**Vitaly A. Reznik** – MD, PhD, Chief Physician of the Children's Clinical Hospital. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-6239>. E-mail: klinika.spb@gmail.com

**Larisa A. Romanova** – MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: L\_romanova2011@mail.ru

**Tatiana V. Melashenko** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melashenkotat@mail.ru

**Lyudmila V. Kurdynko** – Head of the Obstetrical Physiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: L.kurdynko@yandex.ru

**Mikhail A. Vyugov** – MD, PhD, Anesthesiologist-Intensivist. Municipal Budgetary Health Care Institution “Maternity hospital”, Taganrog, Russia. E-mail: mikhailvyugov@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134101-106>

Научная статья

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ДИСТАЛЬНОЙ ДУГИ АОРТЫ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

© В.В. Базылев, М.П. Чупров, К.Т. Щеглова, Д.А. Бофанов, С.Е. Щеглов

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, Россия

Для цитирования: Базылев В.В., Чупров М.П., Щеглова К.Т., Бофанов Д.А., Щеглов С.Е. Клинический случай успешной коррекции коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги аорты у недоношенного ребенка с очень низкой массой тела при рождении // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134101-106>

Врожденный порок сердца считается одним из наиболее частых среди врожденных пороков при рождении. Коарктация аорты относится к группе часто встречающихся врожденных пороков сердца. В подавляющем большинстве случаев она сочетается с гипоплазией дуги аорты и требует неотложного хирургического вмешательства. Отсутствие своевременной диагностики данной патологии и необходимой терапии приведет к застойной сердечной недостаточности, кардиогенному шоку и смерти. Хотя результаты лечения новорожденных с врожденными пороками сердца значительно улучшились за последние годы, дети с низкой массой тела остаются сложной категорией больных. Недоношенность и низкий вес при рождении – факторы риска повышенной смертности и развития рекоарктуации у младенцев, перенесших хирургическую коррекцию.

Представлен клинический случай успешной коррекции коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги аорты у недоношенного ребенка с очень низкой массой тела при рождении. Диагноз установлен пренатально. Матери рекомендовано наблюдение в перинатальном центре Пензы, где на 35-й неделе выполнено досрочное родоразрешение по поводу маловодия и внутриутробной задержки развития плода. Масса тела при рождении составила 1330 г. В этот же день ребенок поступил в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Пензы, где получил необходимую хирургическую помощь. Результаты динамического наблюдения за пациентом показывают отсутствие рекоарктуации и артериальной гипертензии.

Несмотря на то что низкая масса тела и недоношенность считаются значимыми факторами риска развития осложнений и неблагоприятного исхода, современные медицинские технологии и накопленный опыт позволили своевременно выполнить хирургическую коррекцию и провести успешное послеоперационное лечение и выхаживание ребенка с коарктацией и гипоплазией дуги аорты.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца; коарктация аорты; гипоплазия дуги аорты; недоношенность; очень низкая масса тела.

Поступила: 07.06.2022

Одобрена: 19.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134101-106>

Research Article

## **CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL CORRECTION OF AORTIC COARCTATION WITH HYPOPLASIA OF THE DISTAL AORTIC ARCH IN A PREMATURE INFANT WITH VERY LOW BIRTH WEIGHT**

© Vladlen V. Bazylev, Maksim P. Chuproff, Klara T. Shcheglova, Dmitrii A. Bofanov, Savelii E. Shcheglov

Federal Center for cardiovascular surgery, Penza, Russia

For citation: Bazylev VV, Chuproff MP, Shcheglova KT, Bofanov DA, Shcheglov SE. Clinical case of successful correction of aortic coarctation with hypoplasia of the distal aortic arch in a premature infant with very low birth weight. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):101-106. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134101-106>

Congenital heart disease is considered to be one of the most common diseases among congenital defects. Aortic coarctation belongs to the group of common congenital heart defects. In the overwhelming majority of cases, it is combined with hypoplasia of the aortic arch and requires urgent surgical intervention. The absence of timely diagnosis of pathology and necessary therapy may lead to congestive heart failure, cardiogenic shock and death. Although the results of treatment of congenital heart defects in newborns have improved significantly in recent years, children with low weight are remained to be difficult category of patients. Prematurity and low birth weight are risk factors for increased mortality and development of recoarctation in infants who have undergone surgical correction. We represent the case of successful correction of aortic coarctation with hypoplasia of the distal aortic arch in a premature baby with very low birth weight. The diagnosis was made prenatally. The mother was recommended to be monitored at Perinatal Center, Penza, where at the 35<sup>th</sup> week, an early delivery was performed because of lack of water and intrauterine fetal development delay. The body weight at birth was 1330 grams. On the same day, the child was admitted to the Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, where he received the necessary surgical care. The results of dynamic observation of the patient showed the absence of recoarctation and arterial hypertension. Despite the fact that low body weight and prematurity are significant risk factors for complication and an unfavourable outcome, modern medical technologies and accumulated experience have allowed to carry out surgical correction timely and then to do successful postoperative treatment and nursing of the child with coarctation and hypoplasia of the aortic arch.

**Keywords:** congenital heart disease; aortic coarctation; hypoplasia of the aortic arch; prematurity; very low body weight.

---

**Received:** 07.06.2022

**Revised:** 19.07.2022

**Accepted:** 30.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно 0,6–0,9 % всех новорожденных имеют врожденные пороки сердца (ВПС), из них от 8 до 18 % имеют низкую (НМТ, <2500 г) или очень низкую массу тела при рождении (ОНМТ, <1500 г), прежде всего связанную с недоношенностью [6]. Среди недоношенных новорожденных с НМТ или ОНМТ врожденные пороки сердца являются значимой причиной смерти, на которую приходится около 25 % всех неонатальных смертей [7].

Коарктация аорты — врожденное сужение нисходящей аорты, обычно расположено дистальнее левой подключичной артерии рядом с артериальным протоком. Коарктация аорты составляет 0,2–0,6 на 1000 родившихся живыми и частотой 5–8 % среди всех врожденных пороков сердца. В 65–80 % случаев сочетается с гипоплазией дистальной части или всей дуги аорты [1, 3, 9].

Первая успешная операция по устраниению коарктации была выполнена Crafoord в Швеции в 1944 г. Резекцию коарктации у новорожденного провел Mustard в 1953 г. [1, 3, 9]. Спустя более 70 лет были разработаны различные хирургические методы коррекции коарктации, в том числе ассоциированной с гипоплазией дуги. Однако единого подхода к выбору варианта хирургической коррекции в настоящее время нет. Наиболее популярными техниками являются варианты пластики аорты левой подключичной артерией, в том числе свободным лоскутом и путем реверсивной аортопластики, наложение анастомоза между нисходящей аортой и проксимальной частью дуги по типу «конец-в-бок», резекция суженного участка аорты с наложением расширенного анастомоза по типу «конец-в-конец» [2, 3, 5, 9]. Мы солидарны с авторами, которые полагают, что лучших отдаленных результатов можно достичь при реконструкции дуги в условиях искусственного кровообращения, циркуляторного ареста или низкопоточной перфузии головного мозга [1, 9].

Несмотря на то что результаты лечения в последние десятилетия заметно улучшились, все еще остаются краткосрочные и долгосрочные проблемы, связанные с операцией и послеоперационным периодом. Смертность после резекции коарктации у детей 1 года жизни составляет 3,8 % [5]. Ранняя смертность после коррекции коарктации с гипоплазией дуги аорты — 9 %, но она ассоциирована с сопутствующими аномалиями [8].

Краткосрочные проблемы могут быть связаны с недоношенностью, маловесностью, а также periоперационным состоянием таких пациентов. Младенцы с ОНМТ и ВПС имеют более высокий

риск смертности, чем дети с ВПС, не имеющие ОНМТ. Недоношенность связана с незрелостью органов, что предрасполагает младенцев к таким заболеваниям, как респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, инфекция, почечная недостаточность, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомалия и ретинопатия недоношенных. Эти факторы также влияют на хирургическое лечение с точки зрения сроков операции, используемого подхода и выполняемой процедуры [4].

В нашем случае ребенок весом 1330 г был обследован на наличие сопутствующей патологии. Генетические аномалии отсутствовали. При ультразвуковом исследовании головного мозга была обнаружена незрелость мозговой ткани, а в органах брюшной полости патологии не выявлено. Совершенствование методик искусственного кровообращения, гипотермия, селективная перфузия головного мозга позволяет снизить риски повреждения центральной нервной системы.

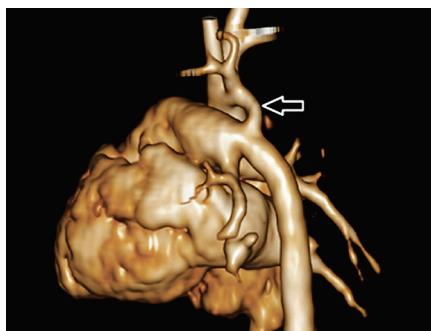
К долгосрочным проблемам следует отнести высокую частоту развития рекоарктации аорты, артериальной гипертензии, аневризм аорты [3, 5, 8, 9]. Недоношенность, масса тела менее 2,5 кг у детей с коарктацией аорты — значительный фактор риска, а наличие гипоплазии дуги аорты увеличивает риск развития рекоарктации и смерти в 2,9 раза [5, 9].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мальчик, 1-е сутки жизни, поступил в отделение реанимации ФГБУ ФЦССХ Пензы с инфузией алпростадила (простагландина Е 1) 0,1 мкг/(кг · мин) в тяжелом состоянии. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне внутриутробной задержки развития плода 3-й степени, симметричная форма, умеренное маловодие. Роды 1-е, в 35 нед., преждевременные — досрочное оперативное родоразрешение по поводу маловодия, выраженной задержки роста плода, оценка по шкале Апгар 7/8 балов. Вес при рождении 1330 г, длина тела 37 см.

При осмотре ребенка кожные покровы бледные с цианотичным оттенком. Частота сердечных сокращений 170 в минуту, артериальное давление на правой руке 55/31 мм рт. ст., на левой руке — 46/27 мм рт. ст., на ногах — 40/25 мм рт. ст. Сатурация 98 % на руках и 92 % на ногах. Диурез достаточный. По данным газов крови: РН — 7,31; РО<sub>2</sub> — 52 мм рт. ст.; РСО<sub>2</sub> — 46 мм рт. ст.; лактат — 3,5 ммоль/л.

Рентгенография: расширена тень сердца (КТИ — 51 %). Выполнено эхокардиографическое



**Рис. 1.** Картина мультиспиральной компьютерной томографии до операции. Стрелкой показан перешеек аорты (1,7 мм) с гипоплазией дистальной дуги

**Fig. 1.** MSCT picture before surgery. The arrow shows the isthmus of the aorta (1.7 mm) with hypoplasia of the distal arch

исследование (Эхо-КГ), по данным которого установлен диагноз: «Коарктация аорты. Гипоплазия дуги аорты. Открытый артериальный проток (ОАП) — зависимый системный кровоток. Диатезия правых камер сердца. Аортальный клапан: клапанное кольцо 4,4 мм (Z-оценка 2,3). Аорта: восходящая аорта 6 мм (Z-оценка 0,2); дуга аорты на уровне перешейка 1,8 мм (Z-оценка 5,5); ОАП 3,8 мм, сброс справа налево. Сократимость миокарда левого желудочка не снижена. Среднее давление в легочной артерии 50 мм рт. ст.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): восходящий отдел аорты 6,5 мм (Z-оценка 0,35); дуга перед устьем левой подключичной артерии 2,0 мм (Z-оценка 5,5); перешеек аорты 1,7 мм (Z-оценка 5,8); ОАП 4,1 мм (рис. 1).

На 3-е сутки жизни ребенку выполнена операция: реконструкция дуги аорты в условиях искусственного кровообращения с арестом кровообращения. Доступом выбрана срединная стернотомия в связи с анатомией брахиоцефальных сосудов, не позволяющей поддержать адекватный церебральный кровоток при коррекции. Подключен аппарат искусственного кровообращения: аорта 6F, общая канюля в правое предсердие 10F. Экстракорпоральное кровообращение. Гипотермия 20 °C. Кардиоплегия в корень аорты (кровяная, дважды). Пережата нисходящая аорта с удалением дуктальных тканей. Пережата аорта (начата селективная перфузия головного мозга). Удалена канюля из восходящего отдела аорты (арест кровообращения). Вскрыта дуга восходящей аорты по заднебоковому аспекту и наложен анастомоз с нисходящей аортой с выполнением реконструкции дуги аорты нитью. Ушивание раны с помощью латексной заплаты. Время искусственного кровообращения — 93 мин, ишемии миокарда —

42 мин, арест кровообращения — 20 мин. По шкале Аристотеля (Aristotle score) — 16 баллов.

Ребенок поступил в отделение реанимации на искусственную вентиляцию легких с разведенной грудиной, инотропной поддержкой адреналином 0,1 мкг/(кг · мин). Последующие 2 сут проводилась глубокая мультимодальная аналгоседация (комбинация фентамила, кетамина, дексмедетомидина, парациетамола) с миоплегией рокуронием. На 3-е послеоперационные сутки в условиях реанимационного отделения произведено отсроченное сведение грудины с последующей отменой миорелаксантов и опиоидов. Учитывая разведенную грудину, проводилась комбинированная антибиотикопрофилактика амикацином и ванкомицином согласно принятому в клинике протоколу. Длительность кардиотонической поддержки адреналином составила 65 ч. Искусственная вентиляция легких проводилась 120 ч с последующей экстубацией и переводом ребенка на высокопоточную оксигенацию. С момента поступления в отделение реанимации осуществлялась терапия высокой легочной гипертензии: инсуффляция оксида азота в контур ИВЛ, под контролем содержания метгемоглобина в крови с последующим переходом на энтеральное введение силденафила. Выполнялся строгий контроль температуры тела в пределах 36,5–37,5 °C. Со 2-х послеоперационных суток проводилось парентеральное питание растворами глюкозы, аминокислот и жировой эмульсией. В связи с высоким риском развития некротического энтероколита энтеральное питание было начато в трофическом объеме с постепенным расширением. Полный объем кормления достигнут на 7-е послеоперационные сутки.

Эхо-КГ после операции. Аортальный клапан: клапанное кольцо 4,4 мм; аорта: восходящая аорта 6 мм; анастомоз на дуге аорты диаметром 4,5 мм, градиент 9 мм рт. ст. Брюшная аорта: кровоток магистральный неизмененный. Сократимость не снижена. Среднее давление в легочной артерии 40 мм рт. ст.

По данным МСКТ-исследования после операции: восходящий отдел аорты 7,5 мм, дуга перед устьем левой подключичной артерии 4,7 мм, перешеек аорты за устьем левой подключичной артерии 4,9 мм, нисходящий отдел аорты 4,9 мм (рис. 2).

На 9-е послеоперационные сутки ребенок для дальнейшего выхаживания бортом санитарной авиации переведен в перинатальный центр по месту жительства. Вес при переводе составил 1390 г.

Пациент осмотрен повторно более года спустя в возрасте 1 г. 3 мес. Вес 8 кг. Грубых соматических отклонений не выявлено. Проведена Эхо-КГ. Аортальный клапан: клапанное кольцо 11 мм;

корень 15 мм; аорта: восходящая 12 мм; дуга 11 мм; анастомоз 8 мм (градиент 13 мм рт. ст.,  $V_{max}$  1,7 м/с), нисходящая 8 мм. Брюшная аорта: кровоток магистральный неизмененный. Сократимость не снижена. Среднее давление в легочной артерии 28 мм рт. ст. При измерении артериального давления гипертензия не выявлена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная неонатальная кардиохирургия демонстрирует большие успехи, однако их невозможно достичь без тесного междисциплинарного взаимодействия неонатологов, детских кардиологов, кардиохирургов, анестезиологов-реаниматологов. Низкая масса тела и малый гестационный возраст не должны быть препятствием для направления новорожденных на оперативное лечение в специализированный кардиохирургический стационар.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие официальных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

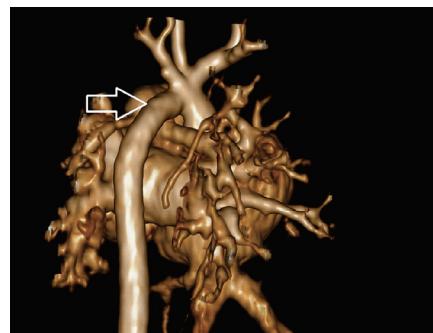
**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Борисков М. В., Петшаковский П. Ю., Серова Т.В. Коарктация аорты у новорожденных. Современное состояние проблемы // Инновационная медицина Кубани. 2016. № 3. С. 66–72.



**Рис. 2. Картина мультиспиральной компьютерной томографии через 7 сут после операции. Стрелкой показан перешеек аорты за устьем левой подключичной артерии (4,9 мм)**

**Fig. 2. MSCT picture 7 days after surgery. The arrow shows the isthmus of the aorta behind the orifice of the left subclavian artery (4.9 mm)**

- Грехов Е.В., Морозов А.А., Латыпов А.К., и др. Модифицированная пластика дистального сегмента дуги аорты с использованием тканей левой общей сонной артерии у новорожденного с предуздечной коарктацией аорты и гипоплазией дистальной дуги аорты в сочетании с атипичным течением мышечного дефекта межжелудочковой перегородки // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23, № 1. С. 71–77. DOI: 10.21688-1681-3472-2019-1-71-77.
- Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Корнилов И.А., и др. Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. Т. 20, № 2. С. 66–73. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-2-66-73
- Ades A., Johnson B.A., Berger S. Management of low birth weight infants with congenital heart disease // Clin Perinatol. 2005. Vol. 32, No. 4. P. 999–1015. DOI: 10.1016/j.clp.2005.09.001
- Dias M.Q., Barros A., Leite-Moreira A., Miranda J.O. Risk factors for recoarctation and mortality in infants submitted to aortic coarctation repair: a systematic review // Pediatr Cardiol. 2020. Vol. 41, No. 3. P. 561–575. DOI: 10.1007/s00246-020-02319-w.
- Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R., et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // Circulation. 2007. Vol. 115, No. 2. P. 163–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
- Norman M., Håkansson S., Kusuda S., et al. Neonatal outcomes in very preterm infants with severe congenital heart defects: an international cohort study // J Am Heart Assoc. 2020. Vol. 9, No. 5. ID e015369. DOI: 10.1161/JAHA.119.015369
- Rakhra S.S., Lee M., Iyengar A.J., et al. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplas-

- tic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013. Vol. 16, No. 1. P. 31–36. DOI: 10.1093/icvts/ivs301
9. Tsang V, Haapanen H, Neijenhuis R. Aortic coarctation/arch hypoplasia repair: how small is too small // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual.* 2019. Vol. 22. P. 10–13. DOI: 10.1053/j.pcsu.2019.02.011
- REFERENCES**
1. Boriskov MV, Petshakovskiy PJ, Serova TV. Aortic coarctation in newborns. Modern state of the problem. *Innovative Medicine of Kuban.* 2016;(3):66–72. (In Russ.)
  2. Grekhov EV, Morozov AA, Latypov AK, et al. Modified repair of coarctation of the aorta and distal arch hypoplasia using the left common carotid artery and additional surgical steps in a newborn with an atypical clinical course of muscular ventricular septal defect: A case report. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(1):71–77. (In Russ.) DOI: 10.21688-1681-3472-2019-1-71-77.
  3. Soynov IA, Sinelnikov YuS, Kornilov IA, et al. Surgical correction of coarctation of the aorta with distal aortic arch hypoplasia in infants. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(2):66–73. (In Russ.) DOI: 10.21688-1681-3472-2016-2-66-73
  4. Ades A, Johnson BA, Berger S. Management of low birth weight infants with congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):999–1015. DOI: 10.1016/j.clp.2005.09.001
  5. Dias MQ, Barros A, Leite-Moreira A, Miranda JO. Risk factors for recoarctation and mortality in infants submitted to aortic coarctation repair: a systematic review. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(3):561–575. DOI: 10.1007/s00246-020-02319-w.
  6. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ito R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115(2): 163–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
  7. Norman M, Håkansson S, Kusuda S, et al. Neonatal outcomes in very preterm infants with severe congenital heart defects: an international cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5): e015369. DOI: 10.1161/JAHA.119.015369
  8. Rakhras SS, Lee M, Iyengar AJ, et al. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplastic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(1):31–36. DOI: 10.1093/icvts/ivs301
  9. Tsang V, Haapanen H, Neijenhuis R. Aortic coarctation/arch hypoplasia repair: how small is too small. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual.* 2019;22:10–13. DOI: 10.1053/j.pcsu.2019.02.011

#### ◆ Информация об авторах

Владлен Владленович Базылев – д-р. мед. наук, профессор, главный врач. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия. E-mail: cardio58@yandex.ru

\*Максим Петрович Чупров – канд. мед. наук, врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия. E-mail: maks13chup@bk.ru

Клара Тамирлановна Щеглова – врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия. E-mail: klaratamir@yandex.ru

Дмитрий Алексеевич Бофанов – врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия. E-mail: bofanov83@mail.ru

Савелий Евгеньевич Щеглов – врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия. E-mail: SShcheglov22@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

Vladlen V. Bazylev – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician. Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia. E-mail: cardio58@yandex.ru

\*Maksim P. Chuprov – MD, PhD, Intensivist, Intensive care unit. Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia. E-mail: maks13chup@bk.ru

Klara T. Shcheglova – Intensivist, Intensive Care Unit. Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia. E-mail: klaratamir@yandex.ru

Dmitrii A. Bofanov – Cardiac Surgeon, Cardiosurgical Department No. 2. Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia. E-mail: bofanov83@mail.ru

Savelii E. Shcheglov – Intensivist, Intensive Care Unit. Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia. E-mail: SShcheglov22@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134107-113>

Научная статья

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СТАФИЛОКОККОВОЙ И ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДВУХЛЕТНЕГО РЕБЕНКА

© А.Н. Колесников<sup>1</sup>, Ю.Н. Поляхова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР;

<sup>2</sup> Республиканский медицинский многопрофильный центр, Цхинвал, РЮО

Для цитирования: Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н. Клинический случай микст-инфекции центральной нервной системы стафилококковой и туберкулезной этиологии у двухлетнего ребенка // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 107–113.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134107-113>

Воспалительные заболевания вещества и оболочек головного мозга характеризуются высокой летальностью (10–25 % в развитых странах и 54–70 % в странах с ограниченными ресурсами). Одна из особенностей инфекционной патологии центральной нервной системы – полиэтиологичность возбудителей, а в случаях развития микст-инфекции всегда существует проблема дифференциальной диагностики и назначения адекватной этиотропной терапии. Стафилококковый менингоэнцефалит встречается в 6,9 % случаев инфекционного поражения центральной нервной системы, при этом группу риска составляют дети с иммунодефицитным состоянием. Удельный вес туберкулезного поражения центральной нервной системы крайне мал и составляет всего 0,05–0,07 % всех детей с туберкулезом.

Представлено клиническое наблюдение тяжелого течения микст-инфекции центральной нервной системы у ребенка двух лет. Особенностью данного клинического случая стало редкое сочетание стафилококковой и туберкулезной этиологии поражения нервной системы. Описана динамика состояния пациента в течение 32 дней в отделении интенсивной терапии. Расставлены акценты в направлениях интенсивной терапии и отмечена роль влияния адекватной этиотропной терапии на исход заболевания (в данном случае антибиотики широкого спектра в комбинации с противотуберкулезными препаратами). Несмотря на оказанную медицинскую помощь, в исходе заболевания у ребенка зафиксировано формирование субдуральной двусторонней эмпиемы любой области, вентрикулита и окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии, что влечет за собой высокий риск дальнейшей инвалидности. Представленный клинический случай, описывающий течение и исход редкого сочетания возбудителей менингоэнцефалита, является примером необходимости расширенной дифференциальной диагностики вне рамок стандартного поиска как на амбулаторном, так и на стационарном этапе ведения пациента.

**Ключевые слова:** менингоэнцефалит; инфекция; интенсивная терапия; церебральные осложнения.

Поступила: 17.06.2022

Одобрена: 19.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134107-113>

Research Article

## A CLINICAL CASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM MIXED INFECTION (STAPHYLOCOCCAL AND TUBERCULOSIS) IN A TWO-YEAR-OLD BOY

© Andrey N. Kolesnikov<sup>1</sup>, Yuliya N. Polyakhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk;

<sup>2</sup> Republican Multidisciplinary Medical Center, Tskhinval

For citation: Kolesnikov AN, Polyakhova Yun. A clinical case of the central nervous system mixed infection (staphylococcal and tuberculosis) in a two-year-old boy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):107-113. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134107-113>

Inflammatory diseases of the substance and membranes of the brain are characterized by high mortality (10–25% in developed countries and 54–70% in countries with limited resources). One of the features of the infectious pathology of the central nervous system is the polyetiology of pathogens, and in cases of mixed infection, there is always a problem of differential diagnosis and the appointment of adequate etiopathic therapy. Staphylococcal meningoencephalitis occurs in 6.9% of cases of infectious lesions of the central nervous system, while the risk group consists of children with an immunodeficiency condition. The proportion of tuberculous lesions of the central nervous system is extremely small and is only 0.05–0.07% of all children with tuberculosis. A clinical observation of a severe course of mixed infection of the central nervous system in a two-year-old child is presented. The peculiarity of this clinical case is a rare combination of staphylococcal and tuberculous etiology of nervous system damage. The dynamics of the patient's condition during 32 days in the ICU is described. The emphasis is placed in the areas of intensive care and the role of the influence of adequate etiopathic therapy on the outcome of the disease (in this case, broad-spectrum antibiotics in combination with anti-tuberculosis drugs) is noted. Despite the medical care provided, the outcome of the disease in the child is the formation of subdural bilateral empyema of the frontal region, ventriculitis and occlusive triventricular hydrocephalus, which entails a high risk of further disability. The presented clinical case describing the course and outcome of a rare combination of pathogens of meningoencephalitis is an example of the need for extended differential diagnosis outside the standard search both at the outpatient and inpatient stages of patient management.

**Keywords:** meningoencephalitis; infection; intensive care; cerebral complications.

---

Received: 17.06.2022

Revised: 19.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) — заболевание, при котором ребенок может уснуть с легкими симптомами и больше не проснуться. Воспалительные заболевания вещества и оболочек головного мозга характеризуются высокой летальностью — 10–25 % в развитых странах и 54–70 % в странах с ограниченными ресурсами. В 5–40 % случаев в исходе заболевания имеют место тяжелые неврологические поражения, которые формируют инвалидность [2].

Основная особенность инфекционной патологии ЦНС — полиэтиологичность возбудителей [4, 5]. Из стафилококков наибольшее значение в развитии менингитов/менингоэнцефалитов имеет золотистый стафилококк [8]. Для стафилококкового менингита/менингоэнцефалита свойственно длительное, затяжное течение со склонностью к абсцедированию, с высокой резистентностью к антибиотикам большого количества штаммов стафилококка, быстрым приобретением устойчивости в процессе лечения [3, 11].

Туберкулезное поражение ЦНС — один из наиболее тяжелых вариантов генерализации и прогрессирования первичной туберкулезной инфекции и основная причина смертности от туберкулеза в детском возрасте. Как правило, поражение ЦНС туберкулезной этиологии протекает в виде базилярного менингита, то есть воспаление локализуется преимущественно на мягких мозговых оболочках основания мозга. Отмечается высокий уровень инвалидизации детей, перенесших туберкулезный менингит [6].

Общие интоксикационные проявления у детей нередко нивелируют неврологическую симптоматику, что приводит к поздней диагностике нейроинфекций и неадекватности терапии в первые дни заболевания [9]. Риск реализации микст-инфекций, осложненного течения заболевания у детей первых лет жизни, зависит от индивидуальных резервов организма, нарушения иммунологической реактивности в виде гипо- или гиперфункции иммунной системы, формирования иммунологической толерантности к агенту [10].

Терапия часто осложняется двумя факторами: снижением мозгового кровотока на фоне отека-набухания головного мозга, что осложняет пассаж антибиотиков через гематоэнцефалический барьер, а также наличием зон бионедоступности возбудителя — очагов размягчения мозгового вещества, гематом — и, особенно, наличием фибринозногнойного экссудата на поверхности и в оболочках мозга [1, 7].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик, 2 года, находился на лечении в отделении интенсивной терапии (ОИТ) для детей с инфекционной патологией в течении 32 дней (10.09.2019–11.10.2019). Пациенту рутинно проведены клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и ликвора. На момент госпитализации и на 7-е сутки в ОИТ проведены бактериологические исследования ликвора, крови, кала, мазка со слизистой оболочки ротоглотки. С целью дифференциальной диагностики нейроинфекции исследован ликвор на определение возбудителя методом полимеразной цепной реакции.

В динамике ребенка консультировали невролог, офтальмолог, отоларинголог, нейрохирург, фтизиатр.

По показаниям проведена рентгенография и спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки. В динамике (с интервалом в 18 сут) выполнена СКТ головного мозга.

Пациент обследован на предмет наличия ВИЧ-инфекции, туберкулеза.

Ребенок госпитализирован в ОИТ для детей с инфекционной патологией 10.09.2019 в тяжелом состоянии, которое было обусловлено в первую очередь неврологической симптоматикой [по шкале ком Глазго — 7 баллов (кома 1), судорожная готовность] и дыхательными расстройствами [брэдипнон 8–10 в минуту, эпизоды апноэ до 20 с, сатурация кислорода в крови ( $SpO_2$ ) 74 %]. Менингеальные знаки отрицательные, очаговые симптомы также отсутствовали. На фоне фебрильной лихорадки (38,5 °C) отмечалась резкая бледность кожных покровов с выраженным «мраморным рисунком». Деятельность сердца ритмичная, тахикардия до 170 в минуту. Среднее артериальное давление в пределах возрастной нормы — 65 мм рт. ст. Живот мягкий, запавший, доступен глубокой пальпации. После постановки назогастрального зонда получено отделяемое по типу «кофейной гущи». Отрезки кишечника обычных пальпаторных свойств. Паренхиматозные органы в возрастных пределах.

Ребенок интубирован, начата искусственная вентиляция легких в режиме PSV с параметрами Peak 18 мбар, PEEP 5 мбар, MAP 11 мбар, F 20/мин, Ti/Te:1/2,  $FiO_2$  60 % (постепенно  $FiO_2$  снижен до 30 %). Была назначена терапия: антибактериальная (цефтриаксон, амикацин), противовирусная (ацикловир), противогрибковая (флюконазол), антикоагулянтная (гепарин), гормональная (дексаметазон), инфузионная (под контролем баланса жидкости в режиме нормоволемии).

По результатам лабораторных исследований на момент госпитализации имели место: анемия

легкой степени (гемоглобин 96 г/л, эритроциты 2,9 Т/л), тромбоцитопения (136 Г/л), уровень лейкоцитов 5,6 г/л с выраженным нейтрофильным сдвигом (палочкоядерные нейтрофилы 50 %, сегментоядерные нейтрофилы 29 %, лимфоциты 18 %, моноциты 3 %). Уровень фибриногена на момент госпитализации составил 9,8 г/л. В результате люмбальной пункции получен мутный светло-желтый ликвор под высоким давлением; микроскопически: плеоцитоз до 165 клеток в мкл, из которых 93 % нейтрофилов, протеиноархия до 3,5 г/л, глюкоза ликвора 2,6 ммоль/л (на момент исследования гликемия 4,1 ммоль/л).

На основании клинической картины и лабораторных данных предварительный диагноз звучал так: «G04.2 Бактериальный менингоэнцефалит неуточненный. Осложнения: отек-набухание головного мозга, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, анемия средней степени тяжести».

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болеет в течение 1 мес., когда появились частый непродуктивный кашель, субфебрильная лихорадка, ринит, экзантема. С момента заболевания получал амбулаторное лечение у участкового педиатра (Виферон, Ксилен, Лизобакт) по поводу энтеровирусной инфекции. Состояние ухудшилось на 3-й день заболевания, диагноз изменен на «острый бронхит», продолжена амбулаторная терапия (Зиннат, Линекс, Цетрин, ингаляции сальбутамола). На фоне лечения имела место положительная динамика, однако ребенок продолжал лихорадить на субфебрильных цифрах (до 37,0–37,4 °C, преимущественно в вечернее время), также сохранялся непродуктивный кашель. Состояние ребенка стремительно ухудшилось 10.09.2019, когда на фоне фебрильной лихорадки (до 39,0 °C) появились тонико-клонические судороги, нарушения сознания и дыхания.

В ходе общения с родителями стал известен факт контакта ребенка с родственником, освободившимся из мест лишения свободы за 2 мес. до начала заболевания. Учитывая данное обстоятельство, был произведен забор ликвора и мокроты из трахеобронхиального дерева с целью диагностики туберкулезного процесса. Микобактерии туберкулеза в мокроте обнаружены не были, однако была выделена ДНК микобактерии методом полимеразной цепной реакции в ликворе. После консультации фтизиатра была назначена этиотропная терапия (этамбутол, рифампицин, изониазид, пиразинамид).

На 4-е сутки в ОИТ были получены результаты бактериологического посева: в мокроте со слизистой оболочки ротовоглотки и в ликворе обнаружен *Staphylococcus aureus* 10<sup>9</sup> (чувствителен к ванко-

мицину, меропенему, левомицетину, цефтриаксону, линезолиду).

Диагностический поиск был осложнен тем, что из стандартных признаков туберкулезного поражения ЦНС имела место только белково-клеточная диссоциация в клиническом анализе ликвора, в то время как отсутствовали снижение уровня глюкозы и выпадение тонкой пленки фибрина. По клиническим и лабораторным данным на первом месте была клиника бактериальной этиологии заболевания. На исключение туберкулезной этиологии натолкнул тот факт, что ребенок болел в течение месяца (длительный непродуктивный кашель, субфебрильная лихорадка), а также имел контакт с родственником с отягощенным эпидемиологическим анамнезом.

Как возбудители нейроинфекции были исключены вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ацикловир отменен сразу после получения результатов исследования). Исследование на ВИЧ-инфекцию имело отрицательный результат.

Нейровизуализация, рентгенография органов грудной полости была невозможной ввиду тяжести состояния и недопустимости транспортировки.

В течение первых трех суток терапии в ОИТ требовалась медикаментозная седация [тиопентал натрий в дозе 3–4 мг/(кг · ч)] с целью купирования судорожной готовности. В случае отмены тиопентала натрия возобновлялись клинические судороги по типу «джексоновских припадков». В терапию была включена вальпроевая кислота в виде постоянной инфузии в дозе 30 мг/(кг · сут). С целью купирования синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания пациент дважды получил трансфузию консервированной свежезамороженной плазмы (с интервалом в один день). Как осмотический диуретик с целью терапии отека-набухания головного мозга применялся 10 % раствор альбумина. На четвертый день лечения начато снижение дозы с последующей отменой тиопентала натрия — судорожной готовности отмечено не было, однако сохранялся спонтанный периодический гипертонус правой руки, спазм мимической мускулатуры. Ребенок начал реагировать на болевые раздражители нецеленаправленной двигательной активностью. С целью заместительной иммунотерапии включен иммуноглобулин G человеческий нормальный в дозе 1,25 г/сут курсом 5 дней. Питание через назогастральный зонд не усваивал, переведен на парентеральное питание.

Начиная с восьмых суток интенсивной терапии отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде спонтанного открывания глаз,

фиксации взгляда на ярких предметах, однако продуктивному контакту пациент оставался недоступен. Показатели клинического анализа крови с положительной динамикой: анемия, тромбоцитопения купированы (гемоглобин 112 г/л, тромбоциты 286 г/л), как положительный признак расценено нарастание уровня лейкоцитов до 12,0 г/л (палочкоядерные нейтрофилы 12 %, сегментоядерные нейтрофилы 48 %, лимфоциты 34 %, моноциты 6 %). Прокальцитонин к пятym суткам терапии составил 0,2 нг/мл (при норме до 0,05 нг/мл). В биохимическом анализе крови получены данные о легкой гипокоагуляции на фоне применения гепарина в профилактических дозах (протромбиновое время 19 с, международное нормализованное отношение 1,34 усл. ед.). Фибриноген к пятym суткам снижен в 2 раза от исходных значений (до 4,9 г/л). Клинический анализ ликвора также с положительной динамикой: плеоцитоз 35 клеток в мкл, из которых 55 % нейтрофилы, протеиноархия 0,9 г/л.

Планово, с учетом результатов бактериологического исследования, проведена смена антибактериальной терапии: комбинации цефтриаксон + амикацин на меропенем + ванкомицин.

К концу второй недели лечения отмечено прогрессивное улучшение состояния. Положительная динамика неврологического статуса в виде частого спонтанного открывания глаз, фиксации взгляда, способности следить за яркими предметами, сгибания локтевых, голеностопных и коленных суставов, целенаправленной реакции на болевые раздражители. Продолжено введение антиконвульсантов (вальпроевая кислота) в виде продленной инфузии в прежней дозировке. Пациент экстубирован после продленной искусственной вентиляции легких в течении 13 дней. Ребенок непродолжительное время нуждался в кислородотерапии через лицевую маску потоком 1 л/мин. Постепенно переведен на энтеральное питание.

На 15-е сутки с момента госпитализации (25.09.2019), после относительной стабилизации состояния и отсутствия потребности пациента в кислородотерапии проведена СКТ органов грудной клетки на предмет туберкулезного поражения, в итоге объемной и очаговой патологии не выявлено. По результатам нейровизуализации имеют место признаки очаговых изменений, отека головного мозга, расширения боковых желудочков головного мозга, а также этмоидит.

Ребенок консультирован отоларингологом: рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме, после консультации невролога в лечение включены полипептиды коры головного мозга скота.

К 20-м суткам в ОИТ у ребенка восстановилось сознание, стали более активными движения в конечностях, ребенок уверенно держал в руке игрушку, ел из ложечки, при этом самостоятельно не держал голову, не сидел. Продолжена плановая терапия, в том числе антиконвульсанты. Проведена плановая замена антибактериальной терапии — включен левомицетин.

При проведении контрольной нейровизуализации на 31-е сутки от момента госпитализации (11.10.2019) по данным магнитно-резонансной томографии обнаружены множественное поражение головного мозга воспалительного генеза с признаками вентрикулита в сочетании с явлениями перивентрикулярного отека, окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия, субдуральная эмпиема лобной области с двух сторон. После консультации нейрохирурга ребенок был переведен в нейрохирургическое отделение для оперативного лечения.

На момент перевода вынесен диагноз: «G04.2 Бактериальный менингоэнцефалит, микст стафилококковой и туберкулезной этиологии. Осложнения: субдуральная двусторонняя эмпиема лобной области, вентрикулит, окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенность представленного клинического случая заключается в том, что сочетание туберкулезного и стафилококкового поражения ЦНС, в особенности у детей, встречается достаточно редко. Пациент был доставлен в профильный стационар в тяжелом состоянии с клинической картиной типичного бактериального поражения ЦНС. Отсутствовали прямые признаки поражения организма микобактерией туберкулеза: первичные очаги инфицирования, специфические изменения ликвора, на возможное микст-инфицирование указывали лишь удачно собранные анамнестические данные.

Остается открытым вопрос первичного или вторичного поражения ЦНС: у пациента имела место генерализация туберкулезного процесса, и на фоне сниженной реактивности миграция в ЦНС стафилококка из очага инфекции (этмоидит) или на фоне острой манифестации бактериального менингоэнцефалита произошла генерализация туберкулезной инфекции?

По нашему мнению, ключевым моментом лечения оказалась этиотропная терапия, в частности, удачная эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра (цефтриаксон, амикацин), чувствительность которых была подтверждена результатами бактериологического исследования,

а также своевременное включение специфической противотуберкулезной терапии (этамбутол, рифамицин, изониазид, пиразинамид). Ребенку проведен широкий спектр диагностических мероприятий (ограничивающийся возможностями лечебного учреждения), а также вся необходимая патогенетическая и симптоматическая терапия. Несмотря на своевременность оказания медицинской помощи, в исходе заболевания выявлены тяжелые церебральные осложнения (субдуральная двусторонняя эмпиема лобной области, вентрикулит, окклюзационная тривентрикулярная гидроцефалия), требующие дальнейшего оперативного вмешательства с высоким риском формирования инвалидности. Таким образом, сталкиваясь с инфекционным поражением ЦНС, в особенности у детей, необходимо выходить за рамки стандартного диагностического поиска, как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, а также помнить, что несмотря на широкие возможности лабораторных и инструментальных методов диагностики, подробно собранный анамнез не уступает им в ценности полученной информации.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие официальных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшенисов К.В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2010. 320 с.
2. Ющук Н.Д., Аликеева Г.К., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 704 с.
3. Богадельников И.В. Вторичные гнойные менингиты // Интернет издание: Здоровье ребенка. 2009. № 3. Доступ по ссылке: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8715>
4. Зыкова О.А., Рыбалкин С.Б. Этиологическая структура менингитов и менингоэнцефалитов у детей и клинические особенности менингитов менингококковой и энтеровирусной этиологии // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 3. С. 74–80.
5. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. DOI: 10.17816/psaic969
6. Лихачев С.А., Ивашинко А.В. Туберкулезные поражения нервной системы и неврологические осложнения туберкулеза органов дыхания: классификация, клиника и диагностика // Медицинские новости. 2008. № 9. С. 37–44.
7. Петров В.А., Арова А.А., Крамарь Л.В. Менингиты у детей. Клиника, диагностика, лечение и диспансерное наблюдение за реконвалесцентами: учебно-методическое пособие. Волгоград, 2003. 50 с.
8. Солдаткин П.К., Заболотских Т.В. Бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты: учебное пособие. Благовещенск, 2016. 85 с.
9. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей: клинические рекомендации. Москва: Медицина, 2003. 313 с.
10. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Нарушения иммунологической реактивности (патофизиологические аспекты): учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2010. 44 с.
11. Van de Beek D., de Gans J., Tunkel A.R., Wijdicks E.F. Community-acquired bacterial meningitis in adults // N Engl J Med. 2006. Vol. 354, No. 1. P. 44–53. DOI: 10.17816/psaic969

#### REFERENCES

1. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI, Pshenisnov KV. *Intensivnaya terapiya infektsionnykh zabolевaniy u detei*. Saint Petersburg: EhLBI-SPb, 2010. 320 p. (In Russ.)
2. Yushchuk ND, Alikeeva GK, Vengerov YuYa. *Infektsionnye bolezni: textbook*. N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov, editors. Moscow: GEHOTAR-Media, 2016. 704 p. (In Russ.)

3. Bogadel'nikov IV. Vtorichnye gnoinye meningity. *Child's health.* 2009;(3). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8715> (In Russ.)
4. Zykova OA, Rybalkin SB. Etiological structure of meningitis and meningoencephalitis in children and clinical features of meningococcal meningitis and enteroviral etiology. *Infectious diseases: news, views, education.* 2016;(3):74–80. (In Russ.)
5. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(2):241–292. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic969
6. Likhachev SA, Ivashinko AV. Tuberkuleznye porazheniya nervnoi sistemy i nevrologicheskie oslozhneniya tuberkuleza organov dykhaniya: klassifikatsiya, klinika i diagnostika. *Medsitsinskie novosti.* 2008;(9):37–44. (In Russ.)
7. Petrov VA, Arova AA, Kramar' LV. *Meningity u detei. Klinika, diagnostika, lechenie i dispansernoе nablyudenie za rekonvalescentami: uchebno-metodicheskoe posobie.* Volgograd, 2003. 50 p. (In Russ.)
8. Soldatkin PK, Zabolotskikh TV. *Bakterial'nye meningity i meningoehntsefality: uchebnoe posobie.* Blagoveshchensk, 2016. 85 p. (In Russ.)
9. Sorokina MN, Ivanova VV, Skripchenko NV. *Bakterial'nye meningity u detei: klinicheskie rekomendatsii.* Moscow: Meditsina, 2003. 313 p. (In Russ.)
10. Stepanova NA, Vismont FI. *Narusheniya immunologicheskoi reaktivnosti (patofiziologicheskie aspekty): uchebno-metodicheskoe posobie.* Minsk: BGMU, 2010. 44 p. (In Russ.)
11. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354(1):44–53. DOI: 10.17816/psaic969

#### ◆ Информация об авторах

\*Андрей Николаевич Колесников – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии. ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики, Донецк. E-mail: Akolesnikov1972@gmail.com

Юлия Николаевна Поляхова – врач-анестезиолог центра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. ГБУЗ «Республиканский медицинский многопрофильный центр» Минздрава Республики Южная Осетия, Цхинвал. E-mail: MayJl@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

\*Andrey N. Kolesnikov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Neonatology. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: akolesnikov1972@gmail.com

Yuliya N. Polyakhova – Anesthesiologist of the Center of Anesthesiology and Intensive Care. Republican Multidisciplinary Medical Center, Tskhinval. E-mail: MayJl@mail.ru



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134115-127>

Научная статья

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ДИСТРЕССА, БАЗОВЫХ УБЕЖДЕНИЙ И ВОСПРИЯТИЯ СЕМЕЙНЫХ ОТНОШЕНИЙ У РОДСТВЕННИКОВ, ОПЕКАЮЩИХ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

© А.М. Шишкова<sup>2</sup>, В.В. Бочаров<sup>1,2</sup>, А.М. Твердохлебова<sup>2</sup>, Ю.С. Черная<sup>1,2</sup>, А.Я. Вукс<sup>2</sup>, В.А. Михайлов<sup>2</sup>, Н.А. Сивакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Шишкова А.М., Бочаров В.В., Твердохлебова А.М., Черная Ю.С., Вукс А.Я., Михайлов В.А., Сивакова Н.А. Взаимосвязь психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 115–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134115-127>

**Актуальность.** Родственники, осуществляющие уход за больным эпилепсией, играют значительную роль в системе оказания помощи и поддержании благополучия хронически больного и часто испытывают воздействие значительного стресса.

**Цель** – изучение взаимосвязи психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 62 родственника, опекающих больных эпилепсией, 44 родственника, опекающих детей, – средний возраст родственников составил 34,64 [среднеквадратическое отклонение (*SD*) = 6,73] года, и 18 родственников, опекающих взрослых, – средний возраст 48,72 (*SD* = 10,99) года. В работе применялись специально разработанная анкета для оценки социально-демографических и клинических характеристик, опросник выраженности психопатологической симптоматики – Symptom Checklist-90-Revised, Шкала базисных убеждений и Шкала семейного окружения.

**Результаты.** Результаты исследования выраженной психопатологической симптоматики, базисных убеждений и восприятия семейных отношений в изучаемых группах родственников позволили выявить значительное сходство как в эксплицированности симптоматических проявлений у близких больных, так и в восприятии ими собственной личности, окружающего мира и внутрисемейного взаимодействия. У близких таких больных отмечается значительная вариативность и выраженная психопатологическая симптоматика, а демонстрируемое родственниками восприятие себя и окружающего мира характеризуется выраженностью «фасадных» тенденций, выступающих в качестве психологической защиты, препятствующей катастрофизации субъективной оценки ситуации, связанной с хронической болезнью близкого.

**Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало необходимость разработки специализированных психотерапевтических мероприятий, направленных на снижение уровня психологического дистресса у родственников, опекающих больных эпилепсией. При создании и проведении таких мероприятий важен учет субъективной оценки наличной жизненной ситуации опекающим родственником, а также его личностных ценностей и установок, во многом определяющих выраженную психопатологическую симптоматику у данного контингента.

**Ключевые слова:** эпилепсия; родственники, опекающие больных; психологический дистресс; базисные установки; восприятие семейных отношений.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134115-127>

Research Article

## INTERRELATIONSHIP OF PSYCHOLOGICAL DISTRESS, BASIC BELIEFS AND PERCEPTIONS OF FAMILY RELATIONSHIPS IN INFORMAL CAREGIVERS OF CHILDREN AND ADULTS WITH EPILEPSY

© Alexandra M. Shishkova<sup>2</sup>, Viktor V. Bocharov<sup>1,2</sup>, Anastasia M. Tverdokhlebova<sup>2</sup>, Julia S. Chernaya<sup>1,2</sup>,  
Alexandr Ja. Vuks<sup>2</sup>, Vladimir A. Mikhailov<sup>2</sup>, Natalia A. Sivakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Shishkova AM, Bocharov VV, Tverdokhlebova AM, Chernaya JuS, Vuks AJa, Mikhailov VA, Sivakova NA. Interrelationship of psychological distress, basic beliefs and perceptions of family relationships in informal caregivers of children and adults with epilepsy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):115-127. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED134115-127>

**BACKGROUND:** Relatives caring for an epilepsy patient play a significant role in the care system and maintaining the well-being of the chronically ill and often suffer from significant stress.

**AIM:** The aim of the study was to reveal the relationship of psychological distress, basic beliefs and perceptions of family relationships in relatives taking care of children and adults with epilepsy.

**MATERIALS AND METHODS:** The study involved 62 relatives caring for patients with epilepsy, 44 relatives of children (mean [ $\pm SD$ ] age,  $34,64 \pm 6,73$  years) and 18 relatives of adults (mean [ $\pm SD$ ] age,  $48,72 \pm 10,99$  years). The Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), the World Assumption Scale and the Family Environment Scale was used as an assessment tools. Also semi-structured interview for assessing socio-demographic and clinical characteristics was applied.

**RESULTS:** The results of the study revealed significant similarities of the studied groups both in the explication of the psychopathological symptoms and in perception of their own personality, the surrounding world and intra-family interaction. Informal caregivers of such patients demonstrates significant variability and severity of psychopathological symptoms. And their perception of themselves and the surrounding world is characterized by the "façade" tendencies that act as psychological protection that prevents the catastrophizing of the subjective assessment of the situation associated with the chronic disease of a loved one.

**CONCLUSIONS:** The study demonstrated the need to develop specialized psychotherapeutic interventions aimed at reducing the level of psychological distress in informal caregivers of patients with epilepsy. During the development and carrying out of such interventions, it is important to take into account the subjective assessment of caregiver's available life situation, as well as his/her personal values and attitudes that largely determine the severity of psychopathological symptoms.

**Keywords:** epilepsy; informal caregivers; psychological distress; basic beliefs; perception of family relationships.

---

Received: 08.06.2022

Revised: 20.07.2022

Accepted: 30.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпилепсия — тяжелое хроническое заболевание, распространность которого, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, составляет от 4 до 10 на 1000 человек [13].

Известно, что медико-социальные последствия эпилепсии оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациентов. Ощущение потери контроля и независимости, страх, депрессия, стигматизация и самостигматизация, различные социальные ограничения, а также финансовые трудности, описываются авторами в качестве частых последствий этой болезни [20]. Особое место в исследованиях занимают проблемы социализации у страдающих эпилепсией детей и подростков [3, 4, 7, 15].

Значительная доля глобального мирового бремени болезней приходится именно на эпилепсию [13], поэтому разработка стратегий по снижению социального и экономического ущерба от этого заболевания — одна из первостепенных задач здравоохранения.

В последние десятилетия внимание исследователей все чаще привлекают родственники, опекающие больных эпилепсией. Такое пристальное внимание к родственникам больных обусловлено тем, что, с одной стороны, они играют важную роль в эффективности терапевтических мероприятий и поддержании благополучия больного, а с другой — наличие эпилепсии у одного из членов семьи снижает качество жизни его близких, повышает риск развития стрессобусловленных психических и соматических расстройств как у непосредственно опекающих больного родственников, так и всех остальных членов семьи [2, 6, 9, 11, 15, 22].

Функции опекающего лица, осуществляющего уход за больным эпилепсией, включают в себя контроль за своевременным приемом лекарств, купирование приступов, мониторинг и передачу информации о симптомах приступов медицинским работникам, поддержание функций самообслуживания больного, оказание психологической помощи пациенту и многое другое [17]. Такая нагрузка, как правило, сопряжена со значительным стрессом для близких больного.

В современных исследованиях трудности и переживания родственников, опекающих хронически больных, чаще всего концептуализируются в рамках модели «бремени».

Исследования «бремени» ухода за больным эпилепсией и вопросы, связанные с качеством жизни опекающих его близких, в большинстве исследований изучаются на педиатрической популяции [2, 5, 11, 15, 19]. Данные об опекунах взрослых пациентов встречаются значительно реже [16, 17, 21].

В исследованиях, направленных на изучение родственников, опекающих больных эпилепсией, вне зависимости от возраста опекаемых ими больных, описывают значительное снижение качества жизни опекающих близких, наличие у них тревожных и депрессивных расстройств, неудовлетворенность социальной поддержкой [5, 14, 15, 17–19, 21]. В то же время сопоставление литературных данных о родственниках, опекающих больных эпилепсией разного возраста, в настоящий момент представляется затруднительным из-за различий в методологии исследования и применяемых методах диагностики.

Несмотря на то что исследования обнаруживают отчетливую связь бремени и дистресса у лиц, осуществляющих уход за больными эпилепсией, с особенностями функционирования их семейной системы [17], а также значимостью субъективной оценки происходящего опекающим родственником в процессе его адаптации к болезни, восприятие семейных отношений и особенностей ценностно-смысловой сферы личности опекающих родственников остаются недостаточно изученным.

*Цель работы* — исследование взаимосвязи психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 62 родственника [17 мужчин и 45 женщин, средний возраст составил 34,64, среднеквадратическое отклонение ( $SD$ ) = 6,73], опекающих больных эпилепсией, находящихся на лечении на 7-м отделении НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России и психоневрологическом отделении Санкт-Петербургской детской городской больницы св. Ольги. Постановка диагноза больным осуществлялась экспертами-врачами, основной диагноз G40 по МКБ10.

В зависимости от возраста пациентов родственники были разделены на две группы. В первую группу вошли родственники взрослых пациентов (РВ) — 18 человек. Вторую группу составили родственники детей (РД) — 44 человека.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», протокол № ЭК-И-35/21.

Критерии включения: наличие близких родственных отношений (мать, отец, жена, муж) с больным, страдающим эпилепсией (G40); возраст обследуемого родственника от 18 лет; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие у опекаемого родственником больного коморбидной психической патологии (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, большое депрессивное расстройство; аддиктивные расстройства); наличие у обследуемого родственника грубых психических или интеллектуальных расстройств в актуальном состоянии или в анамнезе; наличие у обследуемого родственника тяжелых соматических, неврологических и других заболеваний в состоянии выраженной декомпенсации, препятствующих прохождению обследования.

Дизайн исследования — кросс-секционное.

В исследовании также использовались данные, собранные нами в предыдущих исследованиях [1], и данные работ других исследователей, представленные в литературе [8, 10]. Для сопоставления результатов, полученных по Опроснику выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R), нами были использованы данные, полученные лабораторией психологии посттравматического стресса и психотерапии Института психологии РАН, на популяции, подвергшейся воздействию хронических психотравмирующих событий, а именно беженцах [10]. Для уточнения результатов по Шкале базисных убеждений (ШБУ) рассматривались нормативные данные, полученные при проведении адаптации методик [8]. Для сопоставления результатов, полученных по Шкале семейного окружения (ШСО), использовались нормативные данные, полученные нами на выборке из респондентов без видимой соматической, наркологической и психиатрической патологии [1].

**Инструменты исследования.** Исследование проводилось с помощью тестовых и клинико-психологических методов. С каждым родственником проводилась беседа, в ходе которой заполнялась специально разработанная анкета, в которую были включены клинические и социально-демографические характеристики обследуемых, их семей и пациентов. В качестве тестовых методов применяли: Опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R в адаптации Н.В. Тарабриной [10] — для изучения выраженности психопатологических проявлений и оценки интенсивности испытываемого дистресса; ШБУ в адаптации М.А. Падуна и А.В. Котельниковой [8] — для исследования отношения к самим себе и окружающему миру; ШСО в адаптации С.Ю. Куприянова [12] — для изучения особенностей восприятия родственниками внутрисемейных отношений.

**Методы статистической обработки.** Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS v.21. Проверка на нормальность

распределения количественных показателей в каждой группе осуществлялась при помощи критерия Шапиро — Уилка. При проведении сравнительного анализа использовали метод Краскела — Уоллса с последующим применением *U*-критерия Манна — Уитни. Для сопоставления результатов, полученных в исследуемых группах с нормативными данными, представленными в литературе, использовался одновыборочный критерий *t*-Стьюарта. Для показателей, имевших нормальное распределение, рассчитывались средние (*M*) и среднеквадратические отклонения (*SD*), для остальных показателей — медиана (*Me*) и межквартильный размах (*IQR*). Для номинативных показателей выполнялось сравнение выборочных частот с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия между группами принимались статистически значимыми, если полученные значения *p* были менее 0,05. В качестве меры связи между показателями был применен коэффициент корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Социально-демографические и клинические показатели

Среди родственников, опекающих взрослых больных, было 5 мужчин и 13 женщин. Средний возраст родственников составил 48,72 (*SD* = 10,99) года, большинство интервьюеров имели высшее (61,1 %) или среднее специальное образование (27,8 %), работали на момент исследования 88,9 %. Средний возраст пациентов в этой группе составил 28,23 (*SD* = 8,423) года, средний возраст начала заболевания 17,11 (*SD* = 6,286) года, длительность заболевания в среднем 6,56 (*SD* = 12,88) года.

В группе родственников детей было 12 мужчин и 32 женщины. Средний возраст респондентов составил 34,64 (*SD* = 6,73) года, большинство имели высшее (75 %) или среднее специальное образование (13,6 %), работали на момент исследования 63,6 %. Средний возраст пациентов — 4,72 (*SD* = 4,59) года, средний возраст начала заболевания — 1,51 (*SD* = 2,932) года, длительность заболевания в среднем 3,10 (*SD* = 3,14) года.

Сопоставление исследуемых групп родственников по социально-демографическим и клиническим признакам показало значительную схожесть выборок по полу, образованию и социальному положению. Значимые и ожидаемые, в силу особенностей выборок, отличия присутствовали по возрасту обследуемых родственников (*p* < 0,001) и опекаемых ими больных (*p* < 0,000), возрасту начала и длительности заболевания у пациента (*p* < 0,000). В группе родственников, опекающих взрослых, эти показатели были значимо выше.

**Результаты исследования выраженности психопатологической симптоматики в группах родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эpileпсией**

Результаты сравнительного анализа выраженности психопатологической симптоматики (по данным методики SCL-90-R) у родителей детей с эpileпсией, родственников, опекающих взрослых больных и группы лиц, подвергшихся воздействию хронических психотравмирующих событий (беженцев), представлены в табл. 1.

Выявляется значительная схожесть встречаемости отмечаемой у себя родственниками психопатологической симптоматики, а также сопоставимость уровня и диапазона проявлений симптоматики с группой беженцев. Так, исследуемые выборки не имеют различий по показателям «Межличностная сенситивность» (INT), «Депрессия» (DEP), «Тревожность» (ANX), «Враждебность» (HOS), «Паранойальные симптомы» (PAR), «Общий индекс тяжести симптомов» (GSI) и «Общее число утвердительных ответов» (PST).

Таблица 1 / Table 1

Соотношение средних значения показателей методики Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) групп родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эpileпсией, и группы беженцев  
Means (Standard Deviations) and Mean Comparisons of Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) subscale in groups of informal caregivers of patients with epilepsy and group of refugees

| Показатели SCL-90-R / SCL-90-R subscales                                            | PB / RA<br>(n = 18) |           | РД / RCH<br>(n = 44) |           | Беженцы / Refugees<br>(n = 53) |           | <i>p</i>                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | <i>M</i>            | <i>SD</i> | <i>M</i>             | <i>SD</i> | <i>M</i>                       | <i>SD</i> |                                                              |
| Соматизация (SOM) / Somatization (SOM)                                              | 0,71                | 0,57      | 0,55                 | 0,6       | 0,85                           | 0,73      | 0,002 <sup>3</sup>                                           |
| Обсессивно-компульсивные расстройства (O-C) / Obsessive–Compulsive (O-C)            | 0,9                 | 0,39      | 0,53                 | 0,61      | 0,68                           | 0,63      | 0,003 <sup>1</sup>                                           |
| Межличностная сенситивность (INT) / Interpersonal Sensitivity (INT)                 | 0,66                | 0,43      | 0,62                 | 0,55      | 0,76                           | 0,68      | –                                                            |
| Депрессия (DEP) / Depression (DEP)                                                  | 0,67                | 0,46      | 0,83                 | 0,79      | 0,67                           | 0,62      | –                                                            |
| Тревожность (ANX) / Anxiety (ANX)                                                   | 0,6                 | 0,48      | 0,77                 | 0,76      | 0,58                           | 0,58      | –                                                            |
| Враждебность (HOS) / Hostility (HOS)                                                | 0,51                | 0,38      | 0,82                 | 0,62      | 0,59                           | 0,75      | –                                                            |
| Фобическая тревожность (PHOB) / Phobic Anxiety (PHOB)                               | 0,18                | 0,17      | 0,14                 | 0,29      | 0,30                           | 0,37      | 0,031 <sup>1</sup> , 0,025 <sup>2</sup> , 0,001 <sup>3</sup> |
| Паранойальные симптомы (PAR) / Paranoid Ideation (PAR)                              | 0,48                | 0,4       | 0,51                 | 0,6       | 0,64                           | 0,53      | –                                                            |
| Психотизм (PSY) / Psychoticism (PSY)                                                | 0,22                | 0,27      | 0,16                 | 0,17      | 0,30                           | 0,42      | 0,000 <sup>3</sup>                                           |
| Общий индекс тяжести симптомов (GSI) / Global Severity Index (GSI)                  | 0,53                | 0,31      | 0,55                 | 0,5       | 0,60                           | 0,51      | –                                                            |
| Индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI) / Symptom Distress Index (PSDI) | 1,22                | 0,19      | 1,71                 | 0,55      | 1,45                           | 0,46      | 0,003 <sup>1</sup> , 0,001 <sup>2</sup> , 0,003 <sup>3</sup> |
| Общее число утвердительных ответов (PST) / Positive Symptom Total (PST)             | 39,14               | 22,43     | 26,56                | 17,72     | 32,13                          | 21,88     | –                                                            |

Примечание. РВ — родственники взрослых с диагнозом эpileпсия; РД — родственники детей с диагнозом эpileпсия; *M* — среднее; *SD* — среднеквадратическое отклонение. <sup>1</sup>Статистически значимые различия между группами РВ и РД; <sup>2</sup>статистически значимые различия между группами РВ и Беженцы; <sup>3</sup>статистически значимые различия между группами РД и Беженцы. Note. RA — relatives of adults diagnosed with epilepsy; RCH — relatives of children diagnosed with epilepsy; *M* — mean; *SD* — standard deviation. <sup>1</sup>Statistically significant differences between the RA and RCH groups; <sup>2</sup>statistically significant differences between the RA and Refugee groups; <sup>3</sup>statistically significant differences between the RCH and Refugee groups.

Полученные результаты свидетельствуют о сходстве сопоставляемых групп по показателям психического дистресса.

Ощущения телесной дисфункции, связанные с воздействием стресса (показатель SOM), сопоставимо в группах родственников, опекающих больных эпилепсией, однако значимо меньше выражено в группе родственников, опекающих детей, по сравнению с группой беженцев. У родственников, опекающих взрослых больных, показатель SOM не имеет значимых различий по сравнению с группой беженцев.

У родственников-опекунов взрослых пациентов, по сравнению с опекунами детей, чаще встречаются разнообразные навязчивости (показатель O-C). В то же время результат по этой шкале в группе родственников взрослых пациентов не отличается от показателя в группе беженцев.

Избегающее поведение, связанное с фобическими переживаниями (показатель PHOB), наиболее представлено в группе беженцев, затем по степени выраженности идет группа родственников, опекающих взрослых больных. В наименьшей степени такие переживания и поведение характерны для родителей, опекающих детей, больных эпилепсией. Стремление к межличностной изоляции (показатель PSY) значимо выше в группе беженцев, по сравнению с группой родственников, опекающих детей с эпилепсией, и сопоставимо с группой родственников, опекающих взрослых больных.

Отмечается, что наибольшая выраженнаяность наличного симптоматического дистресса (индекс PSDI)

при сопоставлении исследуемых групп выявляется у родственников, опекающих детей. Показатель психологического дистресса в этой группе превышает значения, обнаруживаемые как в группе родственников взрослых больных, так и в группе беженцев.

Таким образом, полученные результаты говорят о высоком уровне дистресса в исследуемых группах родственников. Выраженность дистресса оказывается сопоставимой со степенью дистресса, переживаемого группой лиц, объективно находящихся в трудной жизненной ситуации. В группе беженцев уровень психологического напряжения связан с необходимостью адаптации к непривычным условиям существования в новой среде, а также в ряде случаев с наличием негативного травматического жизненного опыта. Важно отметить, что данная группа оказывается сходной с исследуемыми выборками родственников больных по параметру длительности, то есть по параметру хронического характера стрессового воздействия. Обращает внимание преобладание наличного симптоматического дистресса у родственников больных детей.

#### Результаты исследования базисных убеждений в группах родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией

Результаты сравнительного анализа отношения к себе и окружающему миру (по данным методики ШБУ) у родителей детей с эпилепсией, родственников, опекающих взрослых больных, и группы контроля представлены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Соотношение средних значения показателей по Шкале базисных убеждений (ШБУ) групп родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией, и группы нормативного контроля  
Means (Standard Deviations) and Mean Comparisons of World Assumption Scale (WAS) subscale in groups of informal caregivers of patients with epilepsy and group of control

| Показатели ШБУ / WAS subscales                                            | PB / RA<br>(n = 18) |       | РД / КСР<br>(n = 44) |       | Группа контроля / Control group (n = 201) |     | p                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|----------------------|-------|-------------------------------------------|-----|------------------------------------------|
|                                                                           | M                   | SD    | M                    | SD    | M                                         | SD  |                                          |
| Доброжелательность окружающего мира / Benevolence of the Impersonal World | 37,10               | 7,040 | 35,20                | 5,870 | 31,9                                      | 5,1 | 0,016 <sup>1</sup><br>0,000 <sup>2</sup> |
| Справедливость / Justice                                                  | 22,30               | 2,890 | 21,10                | 4,700 | 22,6                                      | 3,6 | 0,039 <sup>2</sup>                       |
| Образ Я / Self-Worth                                                      | 31,30               | 3,850 | 31,60                | 4,650 | 25,2                                      | 3,2 | 0,000 <sup>1</sup><br>0,000 <sup>2</sup> |
| Удача / Luck                                                              | 34,20               | 5,360 | 32,00                | 7,800 | 27,3                                      | 3,3 | 0,000 <sup>1</sup><br>0,000 <sup>2</sup> |
| Убеждения о контроле / Self-controllability                               | 26,80               | 3,320 | 28,00                | 4,160 | 29,9                                      | 3,6 | 0,001 <sup>1</sup>                       |

Примечание. PB — родственники взрослых с диагнозом эпилепсия; РД — родственники детей с диагнозом эпилепсия; M — среднее; SD — среднеквадратическое отклонение. <sup>1</sup>Статистически значимые различия между группами PB и группой контроля; <sup>2</sup>статистически значимые различия между группами РД и группой контроля. Note. RA — relatives of adults diagnosed with epilepsy; RCH — relatives of children diagnosed with epilepsy; M — mean; SD — standard deviation. <sup>1</sup>Statistically significant differences between the RA and control group; <sup>2</sup>statistically significant differences between the RCH and control groups.

В исследуемых группах (табл. 2) родственников пациентов различия по показателям методики ШБУ отсутствуют. При этом по шкалам «Доброжелательность окружающего мира», «Образ Я» и «Удача» в исследуемых группах родственников показатели значимо выше, чем в нормативной группе. Полученные результаты отражают определенную идеализацию мира и себя в этом мире у родственников, опекающих больных эпилепсией. Для обеих групп родственников характерно декларирование доброжелательности мира с одной стороны, ценности собственной личности и удачливости — с другой.

Вместе с тем выделяются относительно низкие, по сравнению с нормативной группой, показатели по шкале «Справедливость» в группе родителей детей, страдающих эпилепсией. Это, с нашей точки зрения, может отражать наличие противоречивости в системе базовых убеждений родителей. Такая противоречивость заключается в том, что наряду с собственной ценностью и удачливостью, а также ощущением доброты окружающего мира у них существует представление о его несправедливости. Альтернативной интерпретацией описанной конфи-

гурации среднегрупповых оценок является гипотеза о проекции собственного чувства несправедливости мира на окружающих. Иначе говоря, мир несовершенен, но его несовершенство не затрагивает респондентов лично.

В группе родственников, опекающих взрослых пациентов, в качестве диссонирующей выступает шкала «Убеждения о контроле», показатели которой оказываются ниже, чем в нормативной выборке. Внутреннее ощущение собственной ценности и удачливости в целом доброжелательном (подчас идеализированном) мире оказывается плохо контролируемым для таких родственников.

### Результаты исследования восприятия семейных отношений в группах родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией

Результаты исследования различных аспектов восприятия семейной ситуации у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией (по данным методики ШСО), представлены в табл. 3.

**Сравнение центральных тенденций показателей по Шкале семейного окружения (ШСО) групп родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией, и группы нормативного контроля**  
**Median (Interquartile Range) Median Comparisons of Family Environment Scale (FES) subscale in groups of informal caregivers of patients with epilepsy and group of control**

| Показатели ШСО / FES subscales                                            | PB / RA<br>(n = 18) |           | РД / RCH<br>(n = 44) |        | Контрольная группа / Control group (n = 100) |     | p                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|----------------------|--------|----------------------------------------------|-----|------------------------------------------|
|                                                                           | Me                  | IQR       | Me                   | IQR    | Me                                           | IQR |                                          |
| Сплоченность / Cohesion                                                   | 7                   | 5,75–8,25 | 7                    | 6–8    | 7                                            | 6–8 | —                                        |
| Экспрессивность / Expressiveness                                          | 7                   | 4–7       | 7                    | 6–8    | 6                                            | 5–7 | 0,008 <sup>3</sup>                       |
| Конфликт / Conflict                                                       | 1,5                 | 0–2,25    | 3                    | 1–4,75 | 2                                            | 0–3 | 0,053 <sup>1</sup><br>0,010 <sup>3</sup> |
| Независимость / Independence                                              | 5                   | 3,75–6    | 4,5                  | 4–5    | 5                                            | 4–6 | 0,050 <sup>3</sup>                       |
| Ориентация на достижения / Achievement-orientation                        | 5                   | 4–6       | 5,5                  | 4–6    | 5                                            | 4–6 | —                                        |
| Интеллектуально-культурная ориентация / Intellectual-cultural orientation | 4                   | 3,5–6     | 4                    | 3–5    | 5                                            | 3–6 | —                                        |
| Ориентация на активный отдых / Active-recreational orientation            | 3                   | 1,75–4    | 5                    | 3–6    | 4                                            | 3–6 | 0,018 <sup>1</sup><br>0,054 <sup>2</sup> |
| Морально-нравственные аспекты / Moral-religious emphasis                  | 4                   | 2,75–6    | 6                    | 5–7    | 5                                            | 4–4 | 0,012 <sup>1</sup><br>0,000 <sup>3</sup> |
| Организация / Organization                                                | 6                   | 4,5–7     | 7                    | 4–7    | 6                                            | 4–7 | —                                        |
| Контроль / Control                                                        | 1                   | 0–2,25    | 3                    | 1,25–4 | 2                                            | 1–4 | 0,011 <sup>1</sup><br>0,048 <sup>2</sup> |

*Примечание.* РВ — родственники взрослых с диагнозом эпилепсия; РД — родственники детей с диагнозом эпилепсия; Me — медиана; IQR — межквартильный размах. <sup>1</sup>Статистически значимые различия между группами РВ и РД; <sup>2</sup>статистически значимые различия между группами РВ и группой контроля; <sup>3</sup>статистически значимые различия между группами РД и группой контроля. *Note.* RA — relatives of adults diagnosed with epilepsy; RCH — relatives of children diagnosed with epilepsy; Me — median; IQR — interquartile range. <sup>1</sup>Statistically significant differences between the RA and RCH groups; <sup>2</sup>statistically significant differences between the RA and Control group; <sup>3</sup>statistically significant differences between the RCH and Control group.

Обнаружено, что в группе родственников, опекающих детей, больных эпилепсией, показатели по шкалам «Конфликт» и «Морально-нравственные аспекты» достоверно выше, чем в группе родственников, опекающих взрослых больных, и в группе контроля. Кроме того, в группе родителей, опекающих больных эпилепсией детей, по сравнению с нормативной выборкой, отмечается более высокий показатель по шкале «Экспрессивность» и низкий по шкале «Независимость», в то время как в группе родственников взрослых больных достоверные различия с нормативной выборкой по этим показателям отсутствуют.

У родственников, опекающих взрослых больных, отмечаются более низкие показатели по шкале «Ориентация на активный отдых» и «Контроль» как по сравнению с близкими больных детей, так и с нормативной выборкой.

В группе родственников, опекающих детей, картина восприятия оказывается в значительной степени предсказуемой, она характеризуется ощущением часто возникающих ссор и конфликтов, склонностью к открытому проявлению недовольства в интерперсональных отношениях, и это — при достаточно высоком уровне семейной сплоченности. Направленность семейных отношений, по мнению респондентов, определяется стремлением к сдерживанию личной активности и независимости членов семьи в сочетании с ориентацией на моральную нормативность.

В группе родственников, опекающих взрослых больных, ссоры и конфликты возникают не чаще, чем в нормативной выборке. Отмечается значимое снижение стремления к активному отдыху и ощущение слабости контроля.

Данные сопоставления групп родственников, различающихся по возрасту пациентов, связанные с более низкими показателями по шкалам «Конфликт», «Ориентация на активный отдых», «Морально-нравственные аспекты» и «Контроль», позволяют предположить наличие определенной усталости и астении, характеризующей атмосферу семейного взаимодействия у родственников взрослых пациентов. Вместе с тем представленный дизайн исследования, характеризующийся поперечным срезом (а не лонгитюдом), заставляет рассматривать это предположение лишь на уровне гипотезы, требующей дополнительной эмпирической проверки.

### **Результаты исследования взаимосвязей выраженности психопатологической симптоматики и восприятия семейных отношений в группах родственников, опекающих пациентов с эпилепсией**

Исследование взаимосвязи выраженности психопатологической симптоматики, базисных

убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией, проводилось при помощи корреляционного анализа показателей методик SCL-90-R, ШБУ и ШСО. В связи с тем что в исследуемых группах родственников было выявлено значительное сходство как в эксплицированности симптоматических проявлений, так и в восприятии собственной личности, окружающего мира и внутрисемейного взаимодействия, анализ взаимосвязей данных параметров проводился в объединенной группе родственников, опекающих больных эпилепсией (табл. 4). В таблице приведены только статистически значимые корреляции, уровень значимости ( $p$ ) менее 0,05. Поскольку показатели SCL-90-R не имеют значимых связей со шкалами «Экспрессивность», «Конфликт», «Независимость» и «Организация» (ШСО), данные шкалы не вошли в таблицу.

Наибольшее количество связей (табл. 4) выявлено между шкалами методики SCL-90-R и показателями ШБУ, при этом все корреляции отрицательные. Анализируя полученные результаты с учетом данных сравнительного анализа исследуемых групп родственников и нормативной выборки по методике ШБУ, можно предположить, что декларация доброты и доброжелательности окружающего мира, а также собственной привлекательности и удачливости у родственников, опекающих больных эпилепсией, сопряжены с демонстрацией ими отсутствия внутренних трудностей и проблем. Иначе говоря, как в отношении базовых убеждений, так и в отношении психопатологической симптоматики респонденты склонны предъявлять выраженные фасадные тенденции. Демонстрация фасадных тенденций наблюдается в обеих группах и затрагивает различные жизненные ситуации, связанные как с воспитанием больных детей, так и с опекой хронически болеющих взрослых. Это может говорить о явно защитном характере наличных психологических установок, препятствующих катастрофизации сознания опекающих родственников. Эти защитные установки, проявляющиеся в устойчивых идеалистических базовых убеждениях и «подавлении» рефлексии симптомов психопатологического неблагополучия, могут выступать не только защитным «экраном», но и, по-видимому, выполнять функции мобилизующего психологического начала.

Отрицательные корреляционные связи симптоматических шкал SCL-90-R с показателем «Ориентация на активный отдых» (ШСО), вероятно, отражает тенденции, характерные для родителей детей, страдающих эпилепсией. Для них преодо-

Таблица 4 / Table 4

Корреляционные связи показателей Symptom Checklist-90-Revised, Шкалы базисных убеждений и Шкалы семейных отношений в группах родственников, опекающих пациентов с эпилепсией  
Correlations between SCL-90-R, WAS and FES subscales in groups of relatives caring for patients with epilepsy

| Показатели методик / Subscales                                            | SOM      | O-C      | INT      | DEP      | ANX      | HOS      | PHOB     | PAR      | PSY      | GSI      | PST      | PDSI     |
|---------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Доброжелательность окружающего мира / Benevolence of the Impersonal World | -0,343** | -0,342** | -0,432** | -        | -0,420** | -0,396** | -0,419** | -0,517** | -0,287*  | -0,449** | -0,452** | -        |
| Справедливость / Justice                                                  | -        | -        | -        | -0,491** | -0,298*  | -0,355** | -        | -        | -        | -0,306*  | -        | -0,441** |
| Образ «Я» / Self-Worth                                                    | -0,327*  | -0,622** | -0,589** | -0,383** | -0,683** | -0,401** | -0,444** | -0,546** | -0,627** | -0,587** | -0,634** | -        |
| Удача / Self-Worth                                                        | -0,302*  | -0,453** | -0,511** | -0,624** | -0,621** | -0,528** | -0,397** | -0,405** | -0,566** | -0,637** | -0,598** | -0,425** |
| Убеждения о контроле / Self-controllability                               | -0,407** | -0,316*  | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -0,337** |
| Сплоченность / Cohesion                                                   | -        | -        | -        | -        | -        | -        | 0,269*   | -        | -        | -        | -        | -        |
| Ориентация на достижения / Achievement-orientation                        | -        | -        | 0,303*   | -        | 0,320*   | 0,265*   | 0,295*   | 0,357**  | -        | 0,281*   | 0,341**  | -        |
| Интеллектуально-культурная ориентация / Intellectual-cultural orientation | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -0,351** |
| Ориентация на активный отдых / Active-recreational orientation            | -        | -0,597** | -0,489** | -0,314*  | -0,385** | -0,379** | -0,437** | -0,441** | -0,365** | -0,427** | -0,467** | -        |
| Морально-нравственные аспекты / Moral-religious emphasis                  | -0,259*  | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        |
| Контроль / Control                                                        | -        | -        | -        | -        | -        | 0,309*   | -        | -        | -        | -        | -        | -        |

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . Показатели SCL-90-R: SOM — соматизация; O-C — обсессивность – компульсивность; INT — межличностная чувствительность; DEP — депрессия; ANX — тревожность; HOS — враждебность; PHOB — фобическая тревожность; PAR — паранойальные тенденции; PSY — психотизм; GSI — общий индекс тяжести симптомов; PST — общее число утвердительных ответов; PDSI — индекс наличного симптоматического дистресса. Note. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . SCL-90-R subscales: SOM — Somatization; O-C — Obsessive-Compulsive; INT — Interpersonal Sensitivity; DEP — Depression; ANX — Anxiety; HOS — Hostility; PHOB — Phobic Anxiety; PAR — Paranoid Ideation; PSY — Psychoticism; GSI — Global Severity Index; PST — Symptom Distress Index; PDSI — Positive Symptom Total

ление болезни видится в использовании разгружающих форм социальной активности, участии в социальной жизни через поверхностные взаимодействия, которые позволяют демонстрировать отсутствие ограничений, связанных с болезнью ребенка, и препятствуют стигматизации. Ощущение включенности в общественную жизнь обеспечивает усиление идентификации с беспроблемными (с точки зрения здоровья) семьями.

Вместе с тем отмечаются многочисленные положительные корреляции шкал, отражающих пси-

хопатологическую симптоматику SCL-90-R с показателем «Ориентация на достижения» (ШСО), отражающие то обстоятельство, что устойчивые конкурентные социальные отношения у респондентов сопряжены с актуализацией страхов, враждебности, подозрительности и общей выраженности симптоматики.

Таким образом, родственники больных эпилепсией готовы принимать участие в общественной жизни, но не хотят вступать в длительные сложные соревновательные отношения.

Особое внимание следует обратить на отрицательную, корреляционную связь шкалы «Интеллектуально-культурная ориентация» (ШСО) с индексом наличного симптоматического дистресса — PDSI (SCL-90-R), по-видимому, отражающую понятный факт снижения внутреннего психоэмоционального напряжения за счет переключения внимания на широкие культурные аспекты жизни.

### **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Результаты исследования выраженности психологического дистресса, базисных убеждений и восприятия семейных отношений в изучаемых группах родственников, опекающих как взрослых, больных эпилепсией, так и страдающих эпилепсией детей, позволили выявить значительное сходство в эксплицированности симптоматических проявлений у близких больных и в восприятии ими собственной личности, окружающего мира и внутрисемейного взаимодействия.

В доступной литературе удалось найти только одну работу, включающую одновременное изучение родственников, опекающих подростков, страдающих эпилепсией, и родственников взрослых пациентов [22]. Результаты, описанные в данной работе, как и результаты нашего исследования, показали значительное сходство выраженной бремени болезни и снижения качества жизни у большинства обследованных респондентов.

В то же время авторы упоминаемой выше работы определяют выраженную бремя болезни у этого контингента в параметрах «от легкой до умеренной», в то время как данные настоящего исследования говорят, что у близких, опекающих таких больных, отмечается значительная вариативность психопатологической симптоматики, а уровень выраженности симптоматических проявлений оказывается значительным и сопоставим с выраженностью таких расстройств у лиц, находящихся в условиях хронического стресса, — беженцев.

Кроме того, полученные результаты позволили обнаружить, что, несмотря на значительное сходство сопоставляемых групп родственников по показателям психического дистресса, у опекунов взрослых пациентов, по сравнению с опекунами детей, чаще встречаются разнообразные навязчивости, а у последних выявляется большая выраженность наличного симптоматического дистресса.

В группе родственников, опекающих детей, по сравнению с родственниками, опекающими взрослых, картина восприятия семейных отношений характеризуется более выраженным ощущением часто возникающих ссор и конфликтов, склонностью к открытому проявлению недовольства

в интерперсональных отношениях, сдерживанию личной активности и независимости членов семьи в сочетании с ориентацией на моральную нормативность. В группе родственников, опекающих взрослых больных, ссоры и конфликты возникают не чаще, чем в нормативной выборке. В то же время у них отмечается снижение стремления к активному отдыху и ощущение слабости контроля в следовании семейным правилам.

В исследованной литературе описываются различные предикторы бремени и психологического дистресса у родственников, опекающих больных эпилепсией. Среди таких факторов авторы чаще всего отмечают тяжесть и частоту приступов, ранний возраст начала заболевания у опекаемого и наличие у него коморбидных расстройств, количество часов, затрачиваемых на уход за больным, и число лиц, участвующих в опеке, отношение к эпилепсии в семье, наличие социальной поддержки [9, 17, 18, 21].

В настоящем исследовании внимание сфокусировано на анализе взаимосвязей выраженной психопатологической симптоматики, базисных убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих больных эпилепсией. Полученные данные позволяют говорить о значимости позитивных личностных установок относительно себя и окружающего мира, а также ощущения включенности в общественную жизнь для поддержания нормального психического функционирования опекающих больного близких. Выявленные тенденции, вероятно, препятствуют стигматизации и психологической травматизации родственников в ситуации болезни близкого. Наличие идеализированного внутреннего представления об окружающем мире и собственной личности, так же как и демонстрация внешнего «фасада» благополучия, оказываются значимыми для сохранения собственной идентичности родственников хронически больных пациентов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные данные позволили выявить наличие значительного количества полиморфной психопатологической симптоматики как у родственников, опекающих детей, так и взрослых, больных эпилепсией. Выявленные взаимосвязи психопатологической симптоматики с базисными убеждениями личности и субъективным восприятием собственных семейных взаимоотношений позволяют говорить о необходимости учета этих параметров при разработке специализированных мероприятий для родственников пациентов с эпилепсией. Ценностно-смысловая сфера личности

таких родственников характеризуется гипернормативностью, которая выполняет важные защитные функции, обеспечивает возможность поддержания жизненной перспективы, препятствует появлению в сознании признаков выраженного психического неблагополучия, катастрофизации сознания и создает интрапсихическую базу для социально-психологической адаптации.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочаров В.В., Шишкова А.М. Особенности личностного и семейного функционирования родственников наркозависимых. Санкт-Петербург: Нестор-История, 2016. 335 с.
2. Бочаров В.В., Шишкова А.М., Черная Ю.С. Эмоциональное выгорание у матерей детей с хронической инвалидизирующей соматической патологией // Материалы Всероссийского научно-практического конгресса, посвященного 100-летию кафедры психиатрии I СПбГУ им. акад. И.П. Павлова: «Женское психическое здоровье: междисциплинарный статус». Санкт-Петербург: Альта Астра, 2018. С. 31–33.
3. Гузева В.И. Эpileпсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. 568 с.
4. Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., и др. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эpileпсией // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 32–43. DOI: 10.17816/PED8232-43
5. Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Пивоваров Д.С., и др. Социальные аспекты эpileпсии. Влияние эpileпсии на жизнь пациентов и их родственников. Данные опроса «С мыслью о будущем» // Вестник эpileптологии. 2019. № 1. С. 75–87.
6. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. Санкт-Петербург: Речь, 2005. 400 с.
7. Карлов В.А., Петрухин А.С. Эpileпсия у подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102, № 9. С. 9–13.
8. Падун М.А., Котельникова А.В. Модификация методики исследования базисных убеждений личности Р. Янофф-Бульман // Психологический журнал. 2008. Т. 29, № 4. С. 98–106.
9. Семакина Н.В., Михайлов В.А., Багаев В.И. Социально-психологические особенности качества жизни родителей детей, страдающих эpileпсией // Эpileпсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5, № 1. С. 31–37.
10. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. Санкт-Петербург: Питер, 2001. 255 с.
11. Черная Ю.С., Шишкова А.М., Бочаров В.В. Соотношение эмоционального выгорания и выраженности жалоб на психопатологическую симптоматику у матерей и отцов, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья // Материалы Международной научно-практической конференции: «Зейгарниковские чтения: Диагностика и психологическая помощь в современной клинической психологии: проблема научных и этических оснований»; Ноябрь 18–19, 2020. Москва: ФГБОУ ВО МГППУ, 2020. 751 с.
12. Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. Семейный диагноз и семейная психотерапия: учебное пособие. 2-е изд. Санкт-Петербург: Речь, 2006. 352 с.
13. www.who.int [Электронный ресурс]. Эpileпсия. Всемирная организация здравоохранения, 2022 [дата обращения: 10.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
14. Bailey L.D., Schwartz L., Dixon-Salazar T., et al. Psychosocial impact on siblings of patients with developmental and epileptic encephalopathies // Epilepsy Behav. 2020. Vol. 112. ID 107377. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107377
15. Gonçalves C., Martins S., Fernandes L. Dravet syndrome: Effects on informal caregivers' mental health and quality of life – A systematic review // Epilepsy Behav. 2021. Vol. 122. Id 108206. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108206
16. Karakis I., Cole A.J., Montouris G.D., et al. Caregiver burden in epilepsy: determinants and impact //

- Epilepsy Res Treat. 2014. Vol. 2014. ID 808421. DOI: 10.1155/2014/808421
17. Lai S.-T., Tan W.-Y., Wo M.M.-C., et al. Burden in caregivers of adults with epilepsy in Asian families // Seizure. 2019. Vol. 71. P. 132–139. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.07.008
  18. Oliveira M.C., Lima E.M., de Paiva M.L.N., Valente K.D.R. Factors associated with caregiver burden of adults with epilepsy in a middle-income country // Seizure. 2022. Vol. 98. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.03.015
  19. Pokharel R., Poudel P., Lama S., et al. Burden and its predictors among caregivers of patient with epilepsy // J Epilepsy Res. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 24–30. DOI: 10.14581/jer.20005
  20. Poochikian-Sarkissian S., Sidani S., Wennberg R., Devinset G.M. Seizure freedom reduces illness intrusiveness and improves quality of life in epilepsy // Can J Neurol Sci. 2008. Vol. 35, No. 3. P. 280–286. DOI: 10.1017/S0317167100008842
  21. Walker E.R., Barmon C., McGee R.E., et al. Perspectives of adults with epilepsy and their support persons on self-management support // Qual Health Res. 2014. Vol. 24, No. 11. P. 1553–1566. DOI: 10.1177/1049732314548880
  22. Westphal-Guitti A.C., Alonso N.B., Vaz Pedroso M., et al. Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy // J Neurosci Nurs. 2007. Vol. 39, No. 6. P. 354–360. DOI: 10.1097/01376517-200712000-00006
- REFERENCES**
1. Bocharov VV, Shishkova AM. *Osobennosti lichnostnogo i semeinogo funkcionirovaniya rodstvennikov narkozavismykh*. Saint Petersburg: Nestor-Istoriya, 2016. 335 p. (In Russ.)
  2. Bocharov VV, Shishkova AM, Chernaya YuS. Ehmotional'noe vygoranie u materei detei s khronicheskoi invalidiziruyushchei somaticeskoi patologiei. Proceeding of the All-Russian scientific and practical congress dedicated to the 100<sup>th</sup> anniversary of the department of psychiatry of the I St. Petersburg State University Academician I.P. Pavlov: "Zhenskoe psikhicheskoe zdorove: mezhdisciplinarnyi status". Saint Petersburg: Al'ta Astra, 2018. P. 31–33. (In Russ.)
  3. Guzeva VI. *Epilepsiya i neehpilepticheskie paroxizmal'nye sostoyaniya u detei*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007. 568 p. (In Russ.)
  4. Guzeva OV, Guzeva VI, Guzeva VV, et al. The results of an evaluation of quality of care and life in children with epilepsy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2): 32–43. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8232-43
  5. Dorocheva MYu, Pivovarova AM, Pivovarov DS, et al. Sotsial'nye aspekty ehpilepsii. Vliyanie ehpilepsii na zhizn' patsientov i ikh rodstvennikov. Dannye oprosa "S mysl'yu o budushchem". *Vestnik ehpileptologii*. 2019;(1):75–87. (In Russ.)
  6. Isaev DN. *Ehmotsional'nyi stress. Psikhosomaticheskie i somatopsicheskie rasstroistva u detei*. Saint Petersburg: Rech', 2005. 400 p. (In Russ.)
  7. Karlov VA, Petrukhin AS. Ehpilepsiya u podrostkov. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2002;102(9):9–13. (In Russ.)
  8. Padun MA, Kotelnikova AV. Modifikatsiya metodiki issledovaniya bazisnykh ubezhdennii lichnosti R Yanoff-Bul'man. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2008;29(4): 98–106. (In Russ.)
  9. Semakina NV, Mikhailov VA, Bagaev VI. Social and psychological characteristics of the quality of life of parents of children with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013;5(1):31–37. (In Russ.)
  10. Tarabrina NV. *Praktikum po psikhologii posttraumaticeskogo stressa*. Saint Petersburg: Piter, 2001. 255 p. (In Russ.)
  11. Chernaya YuS, Shishkova AM, Bocharov VV. Sootnoshenie ehmotional'nogo vygoraniya i vyrazhennosti zhalob na psikhopatologicheskuyu simptomatiku u materei i ottsov, vospityvayushchikh detei s ogranicennymi vozmozhnostyami zdorov'ya. Proceeding of the international science and practice conference: "Zeigarnikovskie chteniya: Diagnostika i psikhologicheskaya pomoshch' v sovremennoi klinicheskoi psikhologii: problema nauchnykh i ehticheskikh osnovaniy"; 2020 Nov 18–19. Moscow: FGBOU VO MGPPU, 2020. 751 p. (In Russ.)
  12. Ehdemiller EhG, Dobryakov IV, Nikol'skaya IM. *Semeinyi diagnoz i semeinaya psikhoterapiya: uchebnoe posobie*. 2 izd. Saint Petersburg: Rech', 2006. 352 p. (In Russ.)
  13. www.who.int [Internet]. *Epilepsiya. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya*, 2022 [accessed: 10.08.2022]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (In Russ.)
  14. Bailey LD, Schwartz L, Dixon-Salazar T, et al. Psychosocial impact on siblings of patients with developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107377. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107377
  15. Gonçalves C, Martins S, Fernandes L. Dravet syndrome: Effects on informal caregivers' mental health and quality of life – A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108206. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108206
  16. Karakis I, Cole AJ, Montouris GD, et al. Caregiver burden in epilepsy: determinants and impact. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:808421. DOI: 10.1155/2014/808421
  17. Lai S-T, Tan W-Y, Wo MM-C, et al. Burden in caregivers of adults with epilepsy in Asian families. *Seizure*. 2019;71:132–139. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.07.008
  18. Oliveira MC, Lima EM, de Paiva MLN, Valente KDR. Factors associated with caregiver burden of adults with epilepsy in a middle-income country. *Seizure*. 2022;98:1–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.03.015

19. Pokharel R, Poudel P, Lama S, et al. Burden and its predictors among caregivers of patient with epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2020;10(1):24–30. DOI: 10.14581/jer.20005
20. Poochikian-Sarkissian S, Sidani S, Wennberg R, Devinset GM. Seizure freedom reduces illness intrusiveness and improves quality of life in epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2008;35(3):280–286. DOI: 10.1017/S0317167100008842
21. Walker ER, Barmon C, McGee RE, et al. Perspectives of adults with epilepsy and their support persons on self-management support. *Qual Health Res.* 2014;24(11): 1553–1566. DOI: 10.1177/1049732314548880
22. Westphal-Guitti AC, Alonso NB, Vaz Pedroso M, et al. Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy. *J Neurosci Nurs.* 2007;39(6):354–360. DOI: 10.1097/01376517-200712000-00006

#### ◆ Информация об авторах

**Александра Михайловна Шишкова** – канд. психол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: shishaspb@mail.ru

\***Виктор Викторович Бочаров** – канд. психол. наук, заведующий кафедрой клинической психологии факультета клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bochvikvik@gmail.com

**Anastasia Mikhaylovna Tverdokhlebova** – младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: a-tverd1@mail.ru

**Юлия Сергеевна Черная** – младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: psiheja13@mail.ru

**Александр Янович Вукс** – главный специалист научно-организационного отделения. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: a.ja.vuks@gmail.com

**Владимир Алексеевич Михайлов** – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель института нейропсихиатрии, научный руководитель отделения экзогенно-органических заболеваний и эпилепсии. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vladmikh@yandex.ru

**Наталья Александровна Сивакова** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

**Alexandra M. Shishkova** – PhD, Senior Research Associate, Laboratory of clinical psychology and psychodiagnostics. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: shishaspb@mail.ru

\***Viktor V. Bocharov** – PhD, Head, Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bochvikvik@gmail.com

**Anastasia M. Tverdokhlebova** – Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: a-tverd1@mail.ru

**Yulia S. Chernaya** – Junior Research Associate, Laboratory of clinical psychology and psychodiagnostics. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: psiheja13@mail.ru

**Aleksandr Ja. Vuks** – Head Specialist, Scientific and organizational Department. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: a.ja.vuks@gmail.com

**Vladimir A. Mikhailov** – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Institute of Neuropsychiatry, Chairperson of the Department of treatment of patients with organic mental disorders and epilepsy. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: vladmikh@yandex.ru

**Natalia A. Sivakova** – MD, PhD, Senior Research Associate of the Department of treatment of patients with organic mental disorders and epilepsy. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: dr.sivakovan@gmail.com



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляющей статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

**Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.**

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>.

### СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>).

**Экспертное заключение** должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

- с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информации, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.
- Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.
- При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

## **АВТОРСКОЕ ПРАВО**

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

## **ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ**

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

## **ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ**

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com) или через online-формы <http://gpm.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

**2. Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

### 2.1. Русскоязычная аннотация

- Название статьи.

• **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

### 2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятым шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например,  $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

### • Информация о конфликте интересов.

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

**• Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

**• Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

**2.5. Список литературы.** В библиографии (пристатьевом списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед назначением журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

#### ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst bland medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Shereme'teva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reprodiktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ( [...] ). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год; том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

- Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хайтов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharного diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

## СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycemic therapy. *Problemy endocrinologii.* 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

## КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

- Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

- Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

## Материалы конференции

- Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskem etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

## Тезисы в материалах конференции

- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

## Диссертации

- Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

## ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

**Подрисуточные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском.** Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуточную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

**Сокращения.** Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

## АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высыпается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литер А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.