



Союз  
педиатров  
России

ISSN 1727-5776 (Print)  
ISSN 2500-3089 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России  
*Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia*

# Педиатрическая фармакология

## *Pediatric Pharmacology*

2023 / том 20 / № 1

Online-версия журнала  
[www.pedpharma.ru](http://www.pedpharma.ru)



2023

# Педиатрическая фармакология



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

### Учредитель

Общероссийская общественная организация  
«Союз педиатров России»

### Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия),  
д.м.н., проф., акад. РАН

### Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

### Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.  
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.  
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.  
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный  
член РАН

### Ответственный редактор

Панкова А.Р.

### Дизайн

Архутин А.Б.

### Выпускающий редактор

Ткачева Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

### Верстка

Игнащенко Ф.А.

### Корректор

Претро Э.Р.

### Перевод

Сладков Д.Г.

### Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,  
этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих  
научных журналов и изданий ВАК,  
в которых должны быть опубликованы  
основные результаты диссертаций  
на соискание ученой степени кандидата  
и доктора наук

### Редакционный совет

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., проф.

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

Горелко Т.Г. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., акад. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Таварткиладзе Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), д.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»  
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2,  
тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 28.02.2023

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 20 / № 1 / 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 5 Л.С. Намазова-Баранова  
**СЛОВО О ВЕЛИКОМ ЧЕЛОВЕКЕ. К 150-ЛЕТИЮ ГЕОРГИЯ НЕСТОРОВИЧА СПЕРАНСКОГО**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 8 В.А. Петрова, Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Д.С. Русинова  
**О ПРОТЕКТИВНОЙ РОЛИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА И ГЕПАТИТА В  
В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ОТЧЕТ О ПРОМЕЖУТОЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ  
ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 17 А.А. Баранов, Р.С. Козлов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Андреева, М.Д. Бакрадзе, Е.А. Вишнёва,  
М.С. Карасева, Т.А. Кузнецова, Т.В. Куличенко, Ю.С. Лашкова, Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров, Н.А. Маянский,  
М.М. Платонова, А.С. Полякова, Л.Р. Селимзянова, В.К. Таточенко, Е.В. Старовойтова, О.У. Стецюк,  
М.В. Федосеенко, И.Л. Чашина, А.В. Харькин  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 42 Ю.О. Ткач, Л.В. Левчук  
**ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**
- 47 А.И. Кафарова, В.А. Смирнова, Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева  
**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**
- 51 А.Ф. Пупышева, Е.И. Савельева, В.В. Пискунова, А.А. Ленюшкина,  
И.В. Никитина, О.Д. Гончарук, О.А. Круг-Йенсен  
**ДИНАМИКА УРОВНЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА  
НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА**
- 56 М.С. Малюгина, Д.А. Лаврова, Е.А. Матвеева  
**ТЕЧЕНИЕ ГОМОЗИГОТНОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ У ДЕВОЧКИ ДВУХ ЛЕТ**
- 59 А.С. Тихонова, А.М. Козлова, А.А. Цатурова  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫСОКОЙ КОМОРБИДНОСТИ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА —  
ТРОМБОЗ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ, СИНДРОМ ВОЛЬФА – ПАРКИНСОНА – УАЙТА,  
ПРИБРОБРЕТЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ**
- 63 Е.С. Матрос, А.И. Карицкая  
**Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫМ  
ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 69 О.Б. Гордеева, А.В. Доброток, Л.Р. Селимзянова, В.А. Деева  
**ТРАНЗИТОРНЫЙ ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА S ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА,  
ОСЛОЖНЕНИЯ И ИСХОД: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 77 О.А. Блудова, Я.М. Чуйко, Л.Е. Ларина  
**ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ,  
ОСЛОЖНЕННАЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 81 У.С. Сураева, О.М. Матясова, А.В. Монахова, А.Ю. Шуткова, Е.В. Туш,  
Е.Е. Яцышина, М.А. Суслова, О.В. Халецкая  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА АНГЕЛЬМАНА У ДВУХ СИБСОВ**

### НОВОСТИ

- 92 ВОЗ ПРЕДЛОЖИЛА СОЗДАТЬ СОВЕТ ПО УСКОРЕНИЮ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ВАКЦИН ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА
- 92 FDA РАСШИРИЛО ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПЕРОРАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ЯНУС-КИНАЗЫ 1

# Pediatric Pharmacology



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,  
PhD, professor, academician of RAS

### Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

### Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor  
Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign member of RAS

### Associate Editor

Pankova A.R.

### Art director

Arkhotik A.B.

### Publishing editor

Tkacheva N.I.,  
redactorspr@spr-journal.ru

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07

### Designer

Ignashchenko F.A.

### Proof-reader

Petro E.R.

### Translator

Sladkov D.G.

### Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1

Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow,  
Russian Federation

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List  
of the leading academic journals and  
publications of the Supreme Examination  
Board (VAK)  
publishing the results  
of doctorate theses**

### Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,  
corresponding member of RAS

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician  
of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Moldova), PhD

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, academician  
of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding  
member of RAS

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,  
professor

Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign  
member of RAS

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Turti T.V. (Moscow), PhD, professor

Tufatulin G.S. (Saint-Petersburg), PhD

Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,  
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,  
professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,  
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign  
member of RAS

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC

Office 2–8, Unit № XLIX,

81-1 Vavilova Street, 2nd floor,

117335, Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated  
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed at LLC United Printing Complex  
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,  
tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 28.02.2023  
Circulation 3000 copies.  
Subscription indices are in catalogue  
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



# PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2023;20(1)

## CONTENT

### EDITOR'S NOTE

- 5 Leyla S. Namazova-Baranova  
**A WORD ABOUT A GREAT MAN. TO THE 150TH ANNIVERSARY OF GEORGE NESTOROVICH SPERANSKY**

### ORIGINAL ARTICLES

- 8 Veronika A. Petrova, Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Dina S. Rusinova  
**PROTECTIVE ROLE OF VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS AND HEPATITIS B IN PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS: REPORT ON INTERMEDIATE RESULTS OF PROSPECTIVE COHORT STUDY**

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 17 Aleksander A. Baranov, Roman S. Kozlov, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Andreeva, Maiya D. Bakradze, Elena A. Vishneva, Mariya S. Karaseva, Tatiana A. Kuznetsova, Tatiana V. Kulichenko, Yulia S. Lashkova, Elena I. Lyutina, Farok K. Manerov, Nikolay A. Mayanskiy, Mariya M. Platonova, Anastasiya S. Polyakova, Lilia R. Selimzyanova, Vladimir K. Tatochenko, Elena V. Starovoytova, Olga U. Stetsiuk, Marina V. Fedoseenko, Irina L. Chashchina, Andrey V. Kharkin  
**MODERN APPROACHES AT THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

### SHORT REPORTS

- 42 Yulia O. Tkach, Larisa V. Levchuk  
**FEATURES OF SUPPLEMENTAL FEEDING IMPLEMENTATION AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF INFANTS**
- 47 Aleksandra I. Kafarova, Victoria A. Smirnova, Tatyana V. Sokolova, Irina L. Solovyeva  
**OPTIONS FOR TREATMENT CORRECTION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS**
- 51 A.F. Pupysheva, E.I. Savelyeva, V.V. Piskunova, A.A. Lenyushkina, I.V. Nikitina, O.D. Goncharuk, O.A. Krogh-Jensen  
**FECAL CALPROTECTIN LEVELS DYNAMICS IN NEWBORNS WITH HIGH-RISK OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS**
- 56 Marina S. Malyugina, Daria A. Lavrova, Ekaterina A. Matveeva  
**HOMOZYGOUS METHEMOGLOBINEMIA COURSE IN A 2-YEAR-OLD GIRL**
- 59 Alena S. Tikhonova, Anastasiya M. Kozlova, Anna A. Tsaturova  
**HIGH COMORBIDITY IN PREMATURE INFANT: ABDOMINAL AORTIC THROMBOSIS, WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME, SECONDARY HYPOTHYROIDISM**
- 63 Ekaterina S. Matros, Alena I. Karitskaya  
**CLINICAL CASE OF X-LINKED LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME BURDENED WITH HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AND CROHN'S DISEASE**
- 69 Olga B. Gordeeva, Albina V. Dobrotok, Liliia R. Selimzianova, Valeria A. Deeva  
**TRANSIENT DEFICIENCY OF PROTEIN S AFTER PAST INFECTION PROCESS, COMPLICATIONS AND OUTCOME: CLINICAL CASE**
- 77 Olga A. Bludova, Yaroslav M. Chuyko, Luibov E. Larina  
**HEMOLITIC ANEMIA DUE TO GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY BURDENED BY CHOLELITHIASIS: CLINICAL CASE**
- 81 Uliyana S. Suraeva, Olga M. Matyasova, Anna V. Monakhova, Alla Yu. Shutkova, Elena V. Tush, Elena E. Yatsyshina, Marina A. Suslova, Olga V. Khaletskaya  
**ANGELMAN SYNDROME IN TWO SIBLINGS: CLINICAL CASE**

### NEWS

- 92 **THE WORLD HEALTH ORGANIZATION HAS PROPOSED THE CREATION OF A COUNCIL TO ACCELERATE THE DEVELOPMENT OF NEW VACCINES AGAINST TUBERCULOSIS**
- 92 **THE FDA HAS EXPANDED THE INDICATIONS FOR THE APPOINTMENT OF AN ORAL JANUS KINASE 1 INHIBITOR**

# Слово о Великом Человеке. К 150-летию Георгия Несторовича Сперанского



Сложно в короткой статье представить почти вековой жизненный путь Легендарного Педиатра, Великого организатора детского здравоохранения нашей страны, Известного государственного и общественного деятеля, Человека и Гражданина — Георгия Несторовича Сперанского. И что бы мы сегодня ни рассказали, с каким бы восторгом и почтением ни вспоминали, каких бы слов иногда запоздалой благодарности ни говорили, все равно будет мало, потому что усилиями этого уникального детского врача были спасены миллионы детских жизней имперской, советской и современной России! Характеризуя этого удивительного человека, хочется вспомнить главные составляющие его личности.

## ГРАЖДАНИН

Родившись в семье военного врача Нестора Михайловича Сперанского, получившего вначале духовное (как и многие его предки), а затем медицинское образование, Георгий Несторович стал обладателем замечательной фамилии, основой которой является латинский глагол **Spero** — «надеяться». И следующие практически 96 лет жизни Надежда освещала богатый событиями, иногда трагичными, путь Великого Педиатра, а он сам был Надеждой для многих поколений россиян. Получив образование на медицинском факультете Императорского Московского университета, став вначале внештатным ассистентом кафедры детских болезней знаменитого Филатова, а потом — педиатром-консультантом в роддоме не менее знаменитого Рахманова, Георгий Несторович, будучи совсем молодым специалистом, демонстрировал недюжинные организаторские способности. Так, в начале XX века им были открыты **первая консультация для новорожденных и детей раннего возраста, а чуть позже — первая лечебница для детей от рождения до 2 лет** (до этого младенцев не брали на лечение из-за невероятно высокой смертности), на базе которых со временем были организованы молочная кухня, детские ясли, дом матери и ребенка, реорганизованные впоследствии в Дом грудного ребенка на Пресне, ставший прототипом педиатрических учреждений советского времени. **Им был основан новаторский журнал научных работ «Материалы по изучению детей раннего возраста»**, переименованный позже в «Советскую педиатрию», а ныне носящий гордое имя «Педиатрии имени Сперанского». **В годы Первой мировой войны**, когда с фронта стало прибывать огромное количество раненных, Георгий Несторович **перформативал** **Алекса́ндро-Ма́риинский институт для девочек**, где он тогда работал, **в госпиталь с операционной, перевязочными и прекрасно обученным персоналом**, где было спасено немало жизней россиян. После Февральской революции **под его председательством была создана Комиссия по борьбе с детской смертностью**, разработавшая план мероприятий по охране материнства и младенчества, мно-

гие пункты которого были реализованы в последующие десятилетия в виде создания государственной системы детского здравоохранения. Несмотря на трагические события, произошедшие в семье Сперанского во время Гражданской войны со старшими детьми, Георгий Несторович **не эмигрировал, а выбрал труднейшую миссию — в условиях нового, противоречивого по многим параметрам советского строя продолжал служить Отечеству**. С 1922 по 1931 и с 1948 по 1951 г. в качестве **директора первого в мире многопрофильного научного учреждения — Государственного научного института охраны материнства и младенчества, преобразованного затем в НИИ педиатрии, носящее сегодня его имя**; с 1931 по 1962 г. — в качестве **заведующего созданной им кафедры педиатрии Института усовершенствования врачей** (сегодня — кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Академии последипломного образования, **которой так же присвоено его имя, как и больнице, на базе которой функционирует кафедра**); с 1938 по 1962 г. — как **бессменный руководитель профессиональной ассоциации детских врачей страны и автор долгие годы единственного учебника по детским болезням**. Примечательно, что в тяжелые периоды непростой истории Страны Советов Георгий Несторович оставался верным своим принципам аполитичным Гражданином и порядочным Человеком. Жернова «дела славистов» почти перемололи старшего брата, известного академика-филолога, специалиста по древнерусской литературе Михаила Несторовича Сперанского, если бы не личное письмо педиатра Сталину, в результате которого ссылку брата заменили на домашний арест. Георгий Несторович открыто заявил о несогласии с осуждением коллег во время так называемого «дела врачей». Никогда не поддерживал великий ученый псевдонаучных проектов, спускаемых иногда «с самого верха».

**История в конечном счете все расставляет на свои места. Ушли в небытие псевдочеловеки и те, кто не был Патриотом своей великой страны в истинном значении этого слова. А имя Сперанского — Героя Социалистического Труда, Заслуженного деятеля науки, 4-кратного обладателя ордена Ленина и дважды — ордена Трудового Красного Знамени, академика АМН СССР и члена-корреспондента АН СССР — будет жить вечно!**

## ПЕДИАТР

Сперанский был педиатром, как говорят, от Бога. Но выбор профессии мог быть и иным, сложились обстоятельства его жизни по-другому. Дело в том, что Георгий Несторович был очень разносторонне развитым человеком: он увлекался математикой, очень любил литературу, хорошо знал искусство, любил спорт — и потому по окончании гимназии колебался, какой факультет университета выбрать для дальнейшей учебы. Обсуждался и математический, но все же окончательный выбор пал на медицинский, потому что в годы учебы в гимназии тогда еще Гоня Сперанский познакомился с братьями Филатовыми и стал частым гостем в их семье. Именно их отец, известный детский врач Нил Федорович Филатов,

оказал решающее влияние не только на выбор профессии, но и на всю последующую жизнь Сперанского. В этом доме Георгий Несторович встретил свою вторую половину, опору и соратника — племянницу Нила Федоровича Елизавету Петровну, с которой прожил в радости и горе, победах и трудностях 60 долгих лет, стал отцом четверых детей, а потом и дедом множества внуков, вместе с которой пережил две войны, награды и потери, но всегда продолжал делать то, ради чего жил, — лечить детей и помогать людям. Со Сперанского можно бесконечно брать пример, ведь врач он был незаурядный.

Из воспоминаний профессора Овчинникова — внука Георгия Несторовича, главного хранителя памяти о деду и автора самой издаваемой книги о нем «Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается...»: «Удивительно было то, что даже маленькие дети не плакали, когда дед прикасался к ним своими руками. Руки у него всегда были теплыми. Кроме того, от всего его облика с белыми пушистыми усами и бородой клинышком, от его доброй улыбки исходил какой-то удивительный магнетизм, который хорошо чувствовали дети и животные. Разговаривал дед медленно, как бы рассуждая вслух, и в то же время старался быстрее закончить осмотр больного ребенка, следя за тем, чтобы он, раздетый, не замерз. С более старшими детьми у него всегда устанавливался контакт, хотя он не допускал сентиментальности, заигрывания, обмана. В его действиях чувствовалось огромное уважение к ребенку».

К середине 1930-х гг. Георгий Несторович стал самым известным из московских детских врачей, его популярность увеличилась настолько, что он был приглашен главным консультантом по педиатрии Лечсанупра Кремля (переименованного затем в 4-е Главное управление) и лечил всех детей руководства страны, в том числе дочку Сталина Светлану. Он всегда был убежден, что здоровье нации зависит от здоровья детей.

**Сегодня это непреложная истина. В 2017 г. Президент России Владимир Путин объявил в стране 10-летие детства, был принят План мероприятий по его реализации, приоритет детства был закреплён и в новой редакции Конституции Российской Федерации. Педиатры России вместе с коллегами из других областей медицины работают над обеспечением гражданам здорового долголетия, понимая значение программирования здоровья именно в первые детские месяцы и годы, как об этом говорил 100 лет назад Великий детский врач Сперанский.**

### УЧЕНЫЙ

Трудно назвать какую-то проблему в педиатрии, которой бы Георгий Несторович не занимался, причем в фокусе внимания были не только больные дети. Огромное внимание Сперанский уделял развитию здорового ребенка и профилактике заболеваний.

Даже во время Великой Отечественной войны в жутких условиях жизни в эвакуации Сперанский не прекращал заниматься научной работой и писать статьи в медицинские журналы и сборники. Клинический очерк «Гипотрофия детей раннего возраста. В помощь педиатру и участковому врачу» и глава в руководстве по клинической фармакологии были написаны в 1942 г. в г. Молотове (ныне — Пермь). За годы войны и в послевоенные годы им были опубликованы 275 научных работ! На протяжении многих лет он был автором основных статей и главным редактором раздела «Педиатрия» в двух изданиях Большой и Малой медицинской энциклопедии, автором

главного учебника по детским болезням для педиатров страны 1930–1950-х гг. и членом редколлегий много-томника по педиатрии, издававшегося в конце 1950-х, автором более 400 статей.

Одновременно Сперанский был инициатором серьезного образования родителей, им были написаны замечательные книги («Азбука матери», «Мать и дитя», брошюры «Родителям о детях», «Советы матерям», «Как кормить ребенка до года», «Закаливание ребенка раннего и дошкольного возраста» и др.), которые многократно переиздавались огромными тиражами, были переведены на разные языки и оставались настоящими помощниками миллионам матерей по всему миру в течение многих десятилетий.

**В современной медицине образование пациента и членов его семьи является непременным компонентом схемы ведения больного, а наш гениальный ученый-педиатр опередил время и в этом.**

### ПЕДАГОГ

Более 40 учеников защитили под руководством Георгия Несторовича кандидатские диссертации, еще 20 — докторские, всего же за долгие годы его работы подготовку в институте и на кафедре Сперанского прошли тысячи педиатров. «Нет в Советском Союзе детского врача, который не считал бы себя прямо или косвенно учеником Сперанского», — говорили современники. За 24 года работы Председателем правления Всесоюзного общества детских врачей Георгий Несторович добился того, что в стране активно работало 140 его филиалов.

**В нынешней жизни деятельности профессиональных ассоциаций страны уделяется большое внимание, им делегировано право создавать протоколы ведения пациентов, присваивать кредиты непрерывного образования, давать экспертную оценку в сложных вопросах. Но ни одно сообщество сегодня не сможет похвастаться таким количеством своих региональных отделений, свидетельствующим об истинных уважении и любви коллег к своему Учителю.**

### ЧЕЛОВЕК

Георгий Несторович был очень скромным в быту. По воспоминаниям внука, профессора Овчинникова, имел всего два костюма — летний и зимний, единственное пальто, в котором ходил в Москве, и куртку, которую носил на даче. Из еды предпочитал щи с гречневой кашей и мясные котлеты с той же гречневой кашей. Будучи директором Института, на свои деньги покупал машины и содержал шофера, а перейдя на должность консультанта, вновь стал использовать в основном общественный транспорт и много ходил пешком. Он был физически очень здоровым человеком, большое значение придавал закаливанию: в московской квартире ежедневно делал холодные ножные ванны, на даче купался до самых морозов, до последних дней своей жизни делал зарядку, очень любил продолжительные прогулки, в том числе на лыжах, долгие годы играл в большой теннис. В 84 года еще катался на коньках, а последние фотографии, увековечившие Георгия Несторовича во время прогулки на лыжах, сделаны, когда ему было уже 92 года. Легендарный педиатр не курил и выпивал лишь рюмку коньяка по праздникам. Как итог — никогда ничем не болел.

Из письма директору Института усовершенствования врачей Ковригиной: «Я всю свою жизнь ничем серьезным

не болел, кроме детских инфекционных болезней, в 1921 году перенес операцию аппендицита и быстро установленную и излеченную малярию. Не болел никакими тифами, хотя работал на эпидемиях брюшного, сыпного и возвратного тифов, никогда не болел воспалением легких. Это, вероятно, дало мне возможность прожить почти 96 лет... и я считал, что у меня „физиологическая старость“...»

Георгий Несторович очень уважал и ценил физический труд и ручную работу: свободное время проводил, работая в саду на даче или в оборудованной собственными руками столярно-токарной мастерской — вытачивал ручки для вилок и ножей, детали стетоскопов, чинил кухонную утварь и мебель, плел корзины, делал неповторимые фигуры из веток и корешков.

**Великий Сперанский был беспрдельно честен во всем, ненавидел ложь, обман, воровство, и хотя не был религиозным человеком, имел очень жесткий внутренний моральный кодекс. «Честная работа — это главное, а благодарность придет сама собой» — этот принцип был положен в основу его жизни, и ему он следовал неукоснительно, стараясь передать детям и внукам.**

Весь свой долгий век Георгий Несторович дружил со многими известными советскими учеными, деятелями культуры, поэтами и художниками — Капицей, Кукурыниками (Куприяновым, Крыловым, Соколовым), Маршаком, Коноваловым, Нейгаузом, Рихтером и многими другими.

В день присуждения Георгию Несторовичу звания Героя Социалистического труда Самуил Маршак написал экспромт:

Желаю счастья и здоровья  
Тому, кто столько лет подряд  
Лечил с заботой и любовью  
Три поколения ребят.

Когда-то молод, полон сил,  
Еще он дедушек лечил,  
Лечил в младенчестве отцов  
И лечит нынешних юнцов.

Перестают при нем ребята  
Бояться белого халата.  
И сотни выросших ребят  
Со мною вместе говорят:

Бокал вина шампанского  
Поднимем за Сперанского,  
Ученого советского,  
Большого друга детского,  
Героя мысли и труда,  
На чьей груди горит звезда!

**Прожив невероятную жизнь, внося огромный вклад в развитие любимой России, в сбережение ее народа, показав личный пример беззаветного служения Отечеству, воспитав тысячи соратников и сотни учеников и спася миллионы детских жизней, Георгий Несторович продолжает жить в нашей памяти, в душах своих родных и близких, в сердце каждого педиатра нашей страны! Это и есть истинное бессмертие Великого Человека!**

**Главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), почетный профессор Университета Фоджа (Италия), почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии**  
**Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

В.А. Петрова<sup>2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Д.С. Русинова<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Детская городская поликлиника № 133 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

# О протективной роли вакцинации против туберкулеза и гепатита В в профилактике развития atopического дерматита: отчет о промежуточных результатах проспективного когортного исследования

**Автор, ответственный за переписку:**

Петрова Вероника Александровна, заведующая учебной лабораторией кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** elveur@gmail.com

**Обоснование.** В исследованиях показано, что вакцинация в первые часы/дни после рождения сдвигает иммунный ответ с внутриутробного Th2 в сторону активации Th1-типа и уменьшает риск развития atopических состояний. Однако опубликованных данных проспективных исследований в этой области нами найдено не было. **Цель исследования** — оценить наличие отрицательной связи между вакцинацией против туберкулеза и гепатита В в первые часы и дни жизни и реализацией atopического дерматита у детей раннего возраста. **Методы.** Проводится сплошное проспективное исследование когорты детей, рожденных с апреля по июнь 2021 г. и наблюдающихся в одной городской поликлинике. В декретированные сроки анализировались данные 307 историй развития ребенка (ф. 112/у), карт профилактических прививок (ф. 063/у), обменных карт беременной, роженицы и родильницы (ф. 113/у-20, талон № 3) и выписок из истории развития новорожденного. Оценивались вакцинальный статус ребенка (по времени проведения вакцинации против туберкулеза и гепатита В), наличие факторов риска, предрасполагающих к развитию atopического заболевания, и наличие диагноза atopического дерматита. **Результаты.** Atopический дерматит (АтД) к возрасту 1 года достоверно реже диагностирован у младенцев в группе вакцинированных BCG-M в родильном доме, чем у вакцинированных позднее или не вакцинированных вовсе (15,2% против 66 и 35,7% соответственно;  $p < 0,01$ ). Среди детей, имеющих факторы риска развития atopического заболевания, АтД также развивался у детей, привитых против туберкулеза в роддоме, чем у вакцинированных позднее или невакцинированных (18, 75 и 62,5% соответственно;  $p < 0,01$ ). В группе детей, вакцинированных против гепатита В в родильном доме, доля имеющих к 12 мес диагноз АтД значимо меньше, чем у вакцинированных позднее и у невакцинированных (17,6, 44,9 и 31,8% соответственно;  $p < 0,01$ ). Среди детей из групп риска развития atopического заболевания этот показатель составляет соответственно 24, 50 и 44,4% ( $p = 0,043$ ). Также показано, что своевременная вакцинация обеими вакцинами в раннем неонатальном периоде значимо снижает риск реализации АтД в общей популяции младенцев по сравнению с отсутствием вакцинации или выполнением только одной прививки (относительный риск [ОР] 0,374; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,253–0,552;  $p < 0,01$ ), а развитие этого заболевания у детей из группы atopического риска менее вероятно при своевременной вакцинации (20,8% против 53,3%; ОШ = 0,252; 95% ДИ 0,145–0,440; ОР = 0,374; 95% ДИ 0,253 – 0,552;  $p < 0,01$ ). **Заключение.** Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном снижении риска развития АтД при своевременном проведении иммунопрофилактики против туберкулеза и гепатита В, особенно у детей из группы atopического риска. В настоящий момент исследование продолжается.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, atopический дерматит, BCG-M, гепатит В, туберкулез

**Для цитирования:** Петрова В.А., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Русинова Д.С. О протективной роли вакцинации против туберкулеза и гепатита В в профилактике развития atopического дерматита: отчет о промежуточных результатах проспективного когортного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):8–16. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2525>

## ОБОСНОВАНИЕ

Проводимая в рамках национального календаря профилактических прививок (НКПП) иммунизация против туберкулеза и гепатита В в первую неделю жизни младенца позволила за последние 15 лет достичь существенного снижения заболеваемости детского населения

острым гепатитом В и переломить ситуацию с эпидемиологическим неблагополучием по туберкулезной инфекции. В частности, заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет активной формой туберкулеза снизилась с 16,5 случаев на 100 000 детского населения в 2005 г. до 6,2 случая в 2020 г. [1]. Заболеваемость острым

вирусным гепатитом В у детей за эти годы сократилась с 65,8 случая на 100 000 до 3,8 случая соответственно [1]. Этим успехам иммунопрофилактики способствовало поддержание высокого уровня охвата прививками в подлежащей вакцинации возрастной когорте детей.

В свою очередь, регистрируемый значимый рост аллергической заболеваемости на планете в последние два десятилетия способствует появлению и поддержанию среди населения обывательских заблуждений о вероятной причинной связи между растущим уровнем проводимых прививок и увеличением числа случаев аллергической патологии среди детей [2].

Несмотря на существующую позицию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о том, что вакцины не приводят к росту аллергических заболеваний среди привитых детей [3], до сих пор единого мнения ученых по этому вопросу нет. Часть исследований отрицает протективную роль вакцинации в отношении развития атопических состояний [4]. Тем не менее, есть ряд публикаций, демонстрирующих незначительное снижение распространенности различных форм аллергической патологии у детей, получивших вакцинацию против туберкулеза в раннем неонатальном возрасте [5–7].

В настоящее время активно исследуются так называемые неспецифические эффекты вакцинопрофилактики [8]. Одним из них является сдвиг иммунного ответа в сторону активации Th1-типа, который может способствовать снижению предрасположенности к развитию аллергических заболеваний [9].

После рождения у ребенка наблюдается физиологическое преобладание Th2-типа, без которого невозможно нормальное вынашивание беременности [10]. Из-за ряда барьеров иммунная система новорожденного не может переключиться на взрослый тип иммунного ответа [10–12]. Поскольку вакцинация против туберкулеза и гепатита В способна активировать Th1-тип иммунного ответа, проведение ее в раннем неонатальном периоде может снижать риск развития атопического дерматита (АтД) у детей в старшем возрасте.

Помимо вакцинации, на развитие АтД влияют такие факторы, как время прикладывания новорожденного к груди и продолжительность грудного вскармливания, способ родоразрешения, прием антибактериальных препаратов, особенно на ранних этапах жизни, и наследственный алергоанамнез [13–15].

Согласно статистическим данным Т.А. Севостьяновой, лишь 75,2% всех живорожденных российских детей, не имеющих противопоказаний и отказов родителей, получили вакцинацию против туберкулеза вовремя, в условиях родильного дома, что ниже уровня 95%, рекомендованного ВОЗ [16]. В исследовании [17] также отмечается недостаточный охват профилактическими прививками в рамках НКПП.

Изучение возможной отрицательной связи между вакцинацией против туберкулеза и гепатита В и развитием аллергических болезней даст дополнительные аргументы в поддержку своевременного проведения иммунопрофилактики как для медицинских работников, так и для родителей в целях обеспечения должной защи-

Veronika A. Petrova<sup>2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Dina S. Rusinova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Children's City Outpatient's Clinic №133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

## Protective Role of Vaccination against Tuberculosis and Hepatitis B in Prevention of Atopic Dermatitis: Report on Intermediate Results of Prospective Cohort Study

**Background.** Studies have shown that vaccination in the first hours/days after birth shifts the immune response from intrauterine Th2 towards Th1-type activation and reduces the risk of atopic conditions. However, we did not find published data from prospective studies on this topic. **Objective.** The aim of the study is to define the presence of negative correlation between vaccination against tuberculosis and hepatitis B in the first hours/days of life and atopic dermatitis development in infants. **Methods.** Continuous prospective study of children cohort born from April to June 2021 and observed in one outpatient's clinic was carried out. Data from 307 infant's records (F. 112/y), vaccination record cards (F. 063/y), prenatal and delivery records (F. 113/y-20, section № 3), and neonatal discharge summaries were analyzed for the decreed period. The child vaccination status (by the time of vaccination against tuberculosis and hepatitis B), presence of risk factors for allergic disease development, and presence of atopic dermatitis were evaluated. **Results.** Atopic dermatitis (AD) was significantly less likely to be diagnosed by the age of 1 year in infants from the group of BCG-M vaccinated at maternity hospital than in those vaccinated later or not vaccinated at all (15.2% versus 66% and 35.7%, respectively;  $p < 0,01$ ). AD was less likely to develop in children with risk factors for allergic disease who were vaccinated against tuberculosis in the maternity hospital than in those vaccinated later or unvaccinated at all (18, 75 and 62.5%, respectively;  $p < 0,01$ ). The ratio of children with diagnosed AD by the age of 12 months was significantly less in the group of children vaccinated against hepatitis B in the maternity hospital than in those vaccinated later or unvaccinated at all (17.6, 44.9 and 31.8%, respectively;  $p < 0,01$ ). These ratios for children with risk of allergic disease development were 24%, 50% and 44.4%, respectively ( $p = 0.043$ ). It has also been shown that timely vaccination with both vaccines in the early neonatal period significantly reduces the risk of AD in general infant population compared to non-vaccinated individuals or those who had only one vaccine (odds ratio [OR] 0.374; 95% confidence interval [CI] 0.253–0.552;  $p < 0,01$ ). Whereas the disease development in children with allergic risk is less likely with timely vaccination (20.8% versus 53.3%; OR = 0.252; 95% CI 0.145–0.440; OR = 0.374; 95% CI 0,253–0,552;  $p < 0,01$ ). **Conclusion.** The obtained results may indicate possible risk reduction for AD development due to timely preventive vaccination against tuberculosis and hepatitis B, especially in children with allergic risk. The study is currently ongoing. **Keywords:** preventive vaccination, atopic dermatitis, BCG-M, hepatitis B, tuberculosis

**For citation:** Petrova Veronika A., Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Rusinova Dina S. Protective Role of Vaccination against Tuberculosis and Hepatitis B in Prevention of Atopic Dermatitis: Report on Intermediate Results of Prospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):8–16. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2525>

ты детей от инфекционных заболеваний, в том числе детей, имеющих риск ранней манифестации аллергической патологии.

### Цель исследования

Оценить наличие отрицательной связи между вакцинацией против туберкулеза и гепатита В и развитием atopического дерматита у детей.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» и НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Запланированный период наблюдения — 2 года. В данной статье публикуются предварительные результаты, полученные за 1 год наблюдения.

В сплошное проспективное исследование были включены 307 детей, соответствующих критериям включения (рис. 1) и наблюдающихся в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ». Исключены в течение года 12 детей в связи со сменой места жительства.

Пациенты были разделены на следующие группы:

- по вакцинальному статусу (вакцинированы против туберкулеза и/или гепатита В в родильном доме, вакцинированы против туберкулеза и/или гепатита В в течение первого года жизни, не вакцинированы против туберкулеза и гепатита В);

- по наличию или отсутствию предрасполагающих к развитию АД факторов (отягощенный семейный аллергоанамнез, позднее прикладывание к груди, прием антибактериальных препаратов во время беременности, рождение путем кесарева сечения).

Оценка состояния здоровья детей (наличие или отсутствие АД), сведений о прививках и факторах риска проводилась на основе данных, полученных из истории развития ребенка (ф. 112/у), выписки из истории развития новорожденного, сертификатов профилактических прививок (ф. 156/у-93), обменной карты беременной, роженицы и родильницы (ф. 113/у-20, талон № 3) в декретированные сроки (см. рис. 1).

В данном исследовании не оценивалось возможное влияние приема антибиотиков после рождения ребенка в связи с невозможностью получить достоверные сведения из амбулаторной карты (в том числе учесть самостоятельный прием препаратов без назначения врача поликлиники в случае самолечения). Продолжительность периода грудного вскармливания и сроки введения прикорма не оценивались, поскольку получить достоверные данные из медицинской карты не представлялось возможным. Также не анализировались данные о степени тяжести течения АД и проводимой терапии в зависимости от вакцинального статуса, поскольку эта информация была корректно представлена в медицинской документации не у всех пациентов.



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Записей о случаях пищевой аллергии и других atopических заболеваний (кроме АД) в ходе исследования у пациентов выявлено не было. На момент промежуточной оценки результатов исследования в августе 2022 г. в исследовании продолжают участвовать 295 детей.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- получено согласие законных представителей;
- дети, рожденные в период с апреля по июнь 2021 г., постоянно наблюдающиеся в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ»;
- не имеющие абсолютных медицинских противопоказаний к вакцинации;
- не имеющие обоснованных временных медицинских противопоказаний к вакцинации при рождении;
- рожденные на сроке гестации > 35 нед.

##### Критерии исключения:

- смена медицинской организации, в которой наблюдается ребенок;
- отзыв согласия законных представителей на любом этапе исследования.

#### Исходы исследования

##### Основной исход исследования

Риск развития atopического дерматита в возрасте от 0 до 12 мес.

#### Методы регистрации исходов

Проводился анализ историй развития ребенка (ф. 112/у), изучались выписки из истории развития новорожденного для определения сведений о проведенной вакцинации против туберкулеза и гепатита В, наличия или отсутствия диагнозов с кодом L20.8 и L20.9 «Атопический дерматит».

#### Этическая экспертиза

Учитывая, что в отношении дизайна исследование характеризуется как полностью неинтервенционное, наблюдательное проспективное, субъектом исследования является медицинская документация, а задачи исследования включают анализ деперсонализированных данных, экспертиза протокола исследования в этическом комитете не проводилась. Родители пациентов подписывали согласие на обработку персональных данных согласно п. 4 ст. 10 Федерального закона от 27 июля

2006 г. № 152-ФЗ (ред. от 14 июля 2022 г.) «О персональных данных».

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ был выполнен с использованием аналитического пакета Microsoft Office Excel 2010 и программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при анализе четырехпольных таблиц сопряженности — с помощью точного критерия Фишера. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В качестве количественной меры воздействия при сравнении относительных значений использовались показатели отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР), для которых рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ). Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 307 детей, за первый год наблюдения были 12 детей в связи с переменой места жительства. Основные характеристики всех групп представлены в табл. 1.

Из группы с АД аллергоанамнез был отягощен у 18 детей, рождены путем кесарева сечения 78 детей, не приложены к груди в родильном зале 23 ребенка (7 из них — по причине положительного теста на COVID-19 у матери, 16 — по тяжести состояния матери) и у 20 детей матери принимали антибиотики во время беременности. Хотя бы один из факторов аллергического риска имели 93 ребенка.

##### Основные результаты исследования

При анализе данных выявлен факт несвоевременной вакцинации против туберкулеза и гепатита В (обе вак-

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

| Показатель                                    | Количество исследуемых |             |
|-----------------------------------------------|------------------------|-------------|
|                                               | n                      | %           |
| Мальчики/девочки                              | 155/140                | 52,5/47,5   |
| Имеют факторы риска развития АД               | 93                     | 31,5        |
| Имеют диагноз АД (из них имеют факторы риска) | 73 (34)                | 24,7 (11,5) |
| BCG-M в родильном доме                        | 231                    | 78,3        |
| V1ГепВ в родильном доме                       | 204                    | 69,2        |
| Обе вакцины в родильном доме                  | 203                    | 68,8        |
| BCG-M на первом году жизни                    | 50                     | 16,9        |
| V1ГепВ на первом году жизни                   | 69                     | 23,3        |
| Не вакцинированы BCG-M                        | 14                     | 4,7         |
| Не вакцинированы V1ГепВ                       | 22                     | 7,5%        |

Примечание. BCG-M — вакцинация против туберкулеза, ГепВ — вакцинация против гепатита В, АД — atopический дерматит.

Note. BCG-M — vaccination against tuberculosis, HepB (GenB) — vaccination against hepatitis B, AD (AtD) — atopical dermatitis.

цины сделаны в роддоме лишь у 68,8% детей), а также отмечен недостаточный охват первой вакцинацией против гепатита В к 12 мес (92,5%). Диагноз АтД выявлен у 24,7% младенцев первого года жизни, в том числе у 11,5% детей из группы риска.

Была проанализирована связь между наличием вакцинации, возрастом ребенка при ее проведении и заболеваемостью АтД в следующих подгруппах: в общей популяции младенцев и у предрасположенных к АтД детей.

**Выявлено, что выполнение вакцинации против туберкулеза в раннем неонатальном периоде значительно уменьшает вероятность манифестации АтД на первом году жизни ребенка — как в общей популяции, так и в группе высокого аллергического риска** (табл. 2, 3). Вакцинация против туберкулеза, выполненная в более поздние сроки, не имеет протективного значения. Связь статистически значима,  $p < 0,01$ .

Также выявлено, что **риск развития АтД значительно снижается при выполнении вакцинации против гепатита В в родильном доме независимо от наличия у ребенка факторов аллергического риска** (табл. 4, 5). При этом вакцинация, выполненная позднее, такого

влияния не оказывает. Связь статистически значима при уровне значимости  $p < 0,01$ .

Проведение в раннем неонатальном периоде обеих вакцинаций, против туберкулеза и гепатита В, значительно снижает риск развития АтД на первом году жизни у детей как в общей популяции, так и в группе высокого риска развития атопии по сравнению с выполнением лишь одной из них или отсутствием и той и другой прививки (табл. 6, 7).

**Риск развития АтД у детей в общей популяции, своевременно вакцинированных в родильном доме, значительно ниже, чем при отсутствии полноценной вакцинации** (ОШ = 0,252; 95% ДИ 0,145–0,440; ОР = 0,374; 95% ДИ 0,253–0,552;  $p < 0,01$ ).

**Развитие АтД менее вероятно у детей из групп аллергического риска при проведении своевременной вакцинации BCG-M и против гепатита В обеими вакцинами** (ОШ = 0,230, 95% ДИ 0,093–0,572; ОР = 0,391, 95% ДИ 0,211–0,723;  $p < 0,01$ ).

Сравнение числа случаев АтД у детей на первом году жизни в зависимости от времени проведения вакцинации против туберкулеза и гепатита В представлено на рис. 2–4. Статистически значимые отличия между

**Таблица 2.** Частота случаев атопического дерматита у детей в общей популяции в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза,  $n = 295$

**Table 2.** Incidence of atopic dermatitis in children in the general population in accordance with status of vaccination against tuberculosis,  $n = 295$

| Вакцинация против туберкулеза | Атопический дерматит |      |            |      | p      |
|-------------------------------|----------------------|------|------------|------|--------|
|                               | Наличие              |      | Отсутствие |      |        |
|                               | n                    | %    | n          | %    |        |
| Выполнена в роддоме           | 35/231               | 15,2 | 196/231    | 84,8 | < 0,01 |
| Выполнена позже               | 33/50                | 66   | 17/50      | 34   |        |
| Отсутствует                   | 5/14                 | 35,7 | 9/14       | 64,3 |        |

*Примечание.* <\*> — здесь и в табл. 3–5 сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

*Note.* <\*> — hereinafter in Tables 3–5 comparison of percentages in analysis of multifield contingency tables was performed via Pearson chi-squared test.

**Таблица 3.** Частота случаев атопического дерматита у детей, имеющих хотя бы один фактор риска развития АтД, в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза,  $n = 93$

**Table 3.** Incidence of atopic dermatitis in children with at least one AD risk factor in accordance with status of vaccination against tuberculosis,  $n = 93$

| Вакцинация против туберкулеза | Атопический дерматит |       |            |      | p      |
|-------------------------------|----------------------|-------|------------|------|--------|
|                               | Наличие              |       | Отсутствие |      |        |
|                               | n                    | %     | n          | %    |        |
| Выполнена в роддоме           | 11/61                | 18    | 50/61      | 82   | < 0,01 |
| Выполнена позже               | 18/24                | 75    | 6/24       | 25   |        |
| Отсутствует                   | 5/8                  | 62,5% | 3/8        | 37,5 |        |

**Таблица 4.** Частота случаев атопического дерматита у детей в общей популяции в зависимости от статуса вакцинации против гепатита В,  $n = 295$

**Table 4.** Incidence of atopic dermatitis in children in the general population in accordance with status of vaccination against hepatitis B,  $n = 295$

| Вакцинация против гепатита В | Атопический дерматит |      |            |      | p     |
|------------------------------|----------------------|------|------------|------|-------|
|                              | Наличие              |      | Отсутствие |      |       |
|                              | n                    | %    | n          | %    |       |
| Выполнена в роддоме          | 36/204               | 17,6 | 168/204    | 82,4 | 0,043 |
| Выполнена позже              | 31/69                | 44,9 | 38/69      | 55,1 |       |
| Отсутствует                  | 7/22                 | 31,8 | 15/22      | 68,2 |       |

**Таблица 5.** Частота случаев атопического дерматита у детей, имеющих хотя бы один фактор риска развития АД, в зависимости от статуса вакцинации против гепатита В,  $n = 93$

**Table 5.** Incidence of atopic dermatitis in children with at least one AD risk factor in accordance with status of vaccination against hepatitis B,  $n = 93$

| Вакцинация против гепатита В | Атопический дерматит |      |            |      | p      |
|------------------------------|----------------------|------|------------|------|--------|
|                              | Наличие              |      | Отсутствие |      |        |
|                              | n                    | %    | n          | %    |        |
| Выполнена в роддоме          | 12/50                | 24   | 38/50      | 76   | < 0,01 |
| Выполнена позже              | 17/34                | 50   | 17/34      | 50   |        |
| Отсутствует                  | 4/9                  | 44,4 | 5/9        | 55,6 |        |

**Таблица 6.** Частота случаев атопического дерматита у детей в общей популяции в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза и гепатита В,  $n = 295$

**Table 6.** Incidence of atopic dermatitis in children in the general population in accordance with status of vaccination against tuberculosis and hepatitis B,  $n = 295$

| Отсутствие, моновакцинация<br>или обе вакцины                          | Атопический дерматит |      |            |      | p      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|------------|------|--------|
|                                                                        | Наличие              |      | Отсутствие |      |        |
|                                                                        | n                    | %    | n          | %    |        |
| В роддоме выполнены обе прививки                                       | 33/203               | 16,3 | 170/203    | 83,7 | < 0,01 |
| В роддоме вакцинация отсутствует<br>или выполнена только одна прививка | 40/92                | 43,5 | 52/92      | 56,5 |        |

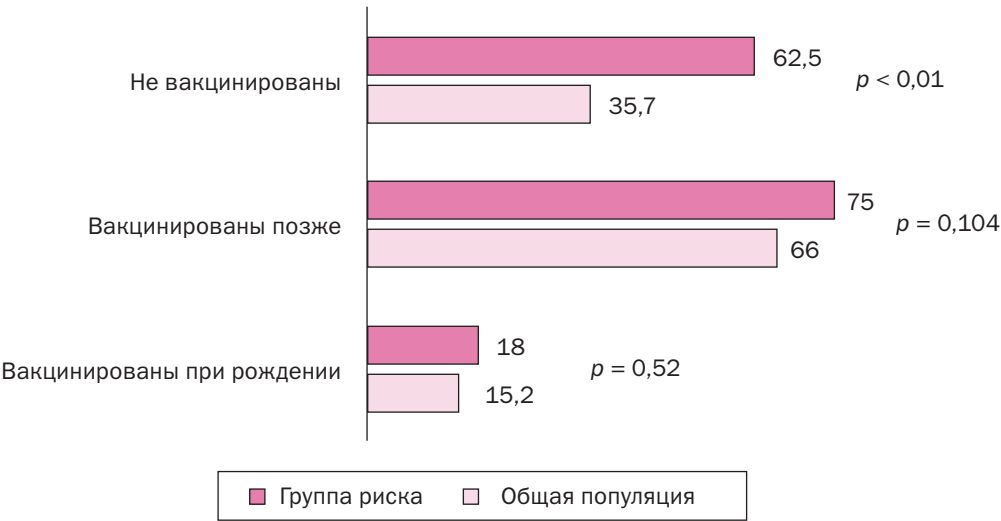
Примечание. <\*> — здесь и в табл. 7 сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера.

Note. <\*>— hereinafter in Table 7 comparison of percentages in the analysis of confusion matrices was performed via Fischer's exact test.

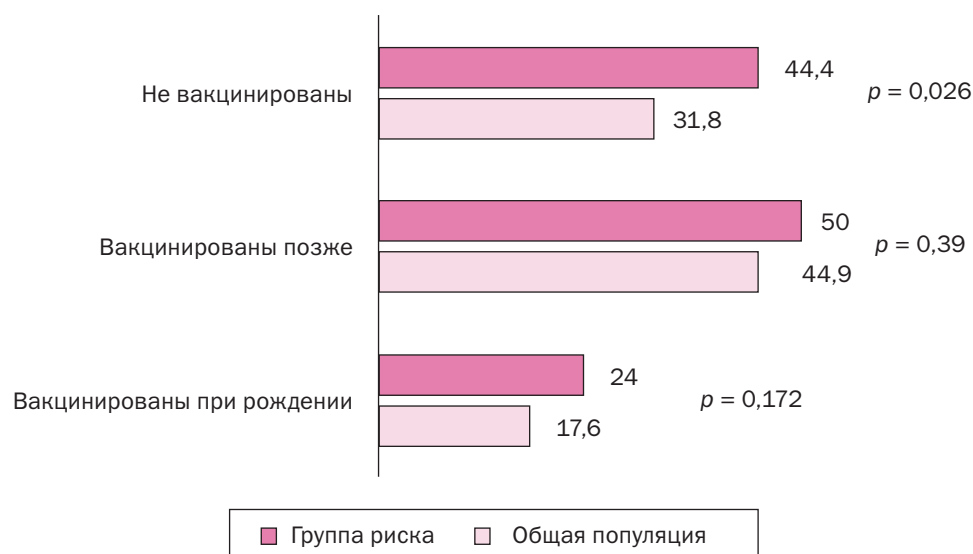
**Таблица 7.** Частота случаев атопического дерматита у детей из группы высокого аллергического риска в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза и гепатита В,  $n = 93$

**Table 7.** Incidence of atopic dermatitis in high allergic risk children in accordance with status of vaccination against tuberculosis and hepatitis B,  $n = 93$

| Отсутствие, моновакцинация<br>или обе вакцины                          | Атопический дерматит |      |            |      | p      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|------------|------|--------|
|                                                                        | Наличие              |      | Отсутствие |      |        |
|                                                                        | n                    | %    | n          | %    |        |
| В роддоме выполнены обе прививки                                       | 10/48                | 20,8 | 38/48      | 79,2 | < 0,01 |
| В роддоме вакцинация отсутствует<br>или выполнена только одна прививка | 24/45                | 53,3 | 21/45      | 46,7 |        |

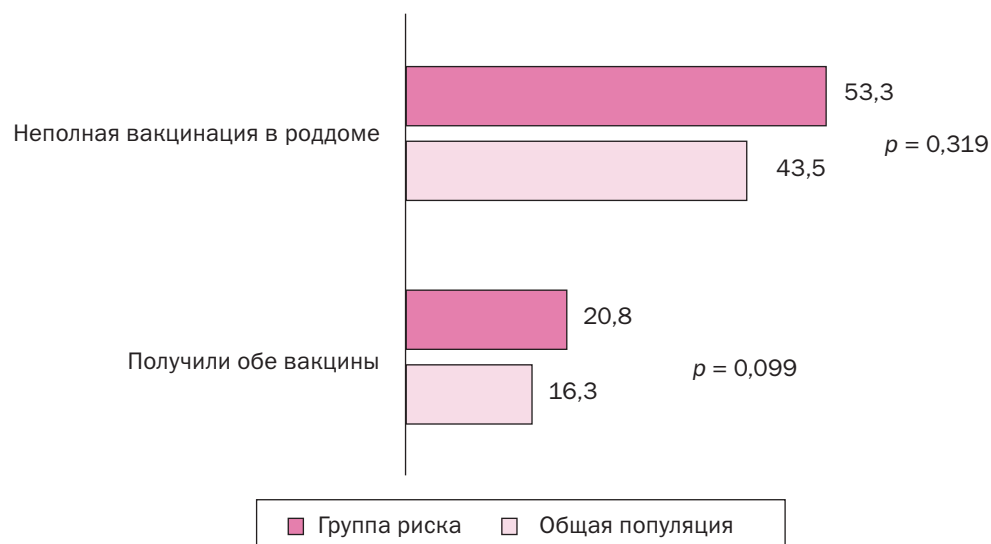


**Рис. 2.** Распространенность атопического дерматита и время проведения вакцинации детей против туберкулеза, %  
**Fig. 2.** Prevalence of atopic dermatitis and timing of vaccination against tuberculosis in children, %



**Рис. 3.** Распространенность atopического дерматита и время проведения вакцинации детей против гепатита В, %

**Fig. 3.** Prevalence of atopic dermatitis and timing of vaccination against hepatitis B in children, %



**Рис. 4.** Сравнение долей случаев atopического дерматита у детей из общей популяции и у детей из группы аллергического риска в зависимости от выполненной вакцинации против туберкулеза и гепатита В, %

**Fig. 4.** Comparison of atopic dermatitis cases ration in children in the general population and in children with allergic risk group in accordance with vaccination against tuberculosis and hepatitis B, %

подгруппами (общая популяция и группа риска) отмечаются лишь у невакцинированных детей.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

1. Своевременная вакцинация против туберкулеза вакциной BCG-M и против гепатита В в раннем неонатальном возрасте значимо связана с уменьшением риска развития АтД у детей на первом году жизни.

2. Полученные результаты могут свидетельствовать о **высоковероятном снижении риска развития АтД при своевременном проведении иммунопрофилактики против туберкулеза и гепатита В**, особенно у детей из групп аллергического риска.

В настоящий момент исследование продолжается.

### Обсуждение основного результата исследования

В этом исследовании выявлено, что вакцинация против туберкулеза и против гепатита В, выполненная свое-

ременно в раннем неонатальном периоде, связана со снижением риска развития АтД у детей первого года жизни, в том числе у групп высокого аллергического риска. Эта связь отсутствовала при выполнении вакцинации в более поздние сроки.

Атопический дерматит может стать первым шагом так называемого «атопического марша» с развитием в будущем других atopических заболеваний [18]. Поскольку в последние десятилетия растет число пациентов с аллергическим ринитом, риноконъюнктивитом, бронхиальной астмой и др., важно найти дополнительные меры профилактики этих заболеваний, особенно для детей из группы высокого atopического риска [19, 20].

Известно, что у новорожденных детей Т-клеточный ответ сдвинут в сторону преобладания Th2-типа, что является фактором риска развития аллергических заболеваний в более старшем возрасте [10]. В работах ряда исследователей [21–23] было показано, что введение BCG-M активизирует Th1-тип иммунного ответа, а введе-

ние вакцины против гепатита В может активировать как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа. Таким образом, своевременная вакцинация в раннем неонатальном периоде, осуществляя сдвиг иммунного ответа в сторону Th1-типа, действительно может иметь протективное влияние, особенно у детей из групп риска по развитию АтД.

В данном исследовании учитывалось проведение вакцинации против гепатита В и туберкулеза (штамм *M. bovis* BCG-1). Выявленная защитная роль вакцинации против этих инфекций требует дальнейшего изучения с использованием большей выборки участников. Также не исключены дефекты диагностики АтД, из-за чего результаты исследования могут быть неточными. Тем не менее, показано, что вакцинация против туберкулеза и против гепатита В, своевременно выполненная в родильном доме, действительно снижает риск развития АтД на первом году жизни.

Результаты текущего исследования сравнимы с аналогичными, проведенными ранее. Так, в 2018 и 2022 гг. австралийскими и датскими учеными были проведены рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивалась частота развития АтД у детей в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза [6, 7]. Оба исследования показали, что введение вакцины штамма BCG-Denmark в первые дни после рождения младенца снижает заболеваемость АтД на первом году жизни у детей, имеющих предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Также авторами отмечен меньший объем необходимой терапии у вакцинированных детей.

В других исследованиях приводятся данные как об отсутствии достоверной протективной роли вакцинации против туберкулеза и гепатита В в отношении развития АтД [5, 24], так и о некотором повышении риска атопии на основании данных опроса родителей [25]. Однако нами дополнительно учитывались факторы аллергического риска, что делает полученные результаты более убедительными.

Проводимое исследование доказывает важность и необходимость своевременной вакцинации против туберкулеза и гепатита В для всех детей, не имеющих медицинских противопоказаний, особенно для детей с риском развития аллергических заболеваний, в будущем. Дальнейшее наблюдение за испытуемыми позволит сделать детальные выводы о длительности защитного эффекта вакцинации.

#### Ограничения исследования

Расчет необходимого объема выборки заранее не проводился, что могло повлиять на полученные результаты. Возможны дефекты диагностики atopического дерматита из-за невозможности объективного контроля качества и достоверности информации, приведенной в первичной медицинской документации. Исследование в настоящее время продолжается, возможно, будут обнаружены дополнительные данные.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная вакцинация против туберкулеза и гепатита В, проведенная в раннем неонатальном пери-

оде, может снизить риск развития atopического дерматита у младенцев на первом году жизни, особенно у детей, имеющих высокий риск развития аллергической патологии. Дальнейшее наблюдение позволит оценить отдаленные результаты.

Также выявлен низкий охват вакцинацией против туберкулеза и гепатита В, проводимой в условиях родильного дома. Достоверная информация об отсутствии влияния профилактических прививок на развитие atopических состояний может стать дополнительным аргументом в пользу проведения своевременной вакцинации независимо от состояния здоровья и наличия предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — концепция и дизайн работы, итоговая переработка статьи.

В.А. Петрова — координация работы и сбор данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи, итоговая переработка статьи.

М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы, анализ и интерпретация данных, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Д.С. Русинова — координация работы и сбор данных, итоговая переработка статьи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept and design, final revision of the manuscript.

Veronika A. Petrova — work coordination and data collection, statistical data processing, data analysis and interpretation, manuscript drafting, manuscript final revision.

Marina V. Fedoseenko — study concept and design, data analysis and interpretation, manuscript drafting, manuscript final revision.

Dina S. Rusinova — work coordination and data collection, manuscript final revision.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

В.А. Петрова

<https://orcid.org/0000-0002-7100-6026>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Д.С. Русинова

<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Здравоохранение в России — 2021 г.: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. [Zdravookhranenie v Rossii — 2021 g.: Statistical collection. Federal State Statistics Service. (In Russ).] Доступно по: [https://gks.ru/bgd/regl/b21\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm). Ссылка активна на 31.10.2022.

2. Атопический дерматит у детей: практические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2020. [Atopicheskii dermatit u detei: practical recommendations for pediatricians. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Peditr; 2020. (In Russ).]

3. Мифы и факты об иммунизации: документ ВОЗ в поддержку безопасности вакцин. — WHO; 2017. — 4 с. [Myths and facts about immunization: World Health Organization vaccine safety supporting document. WHO; 2017. 4 p. (In Russ).]
4. Freyne B, Curtis N. Does neonatal BCG vaccination prevent allergic disease in later life? *Arch Dis Child*. 2014;99(2):182–184. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305655>
5. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):246–253, 253.e1–e21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.039>
6. Pittet LF, Messina NL, Gardiner K, et al. Prevention of infant eczema by neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination: The MIS BAIR randomized controlled trial. *Allergy*. 2022;77(3):956–965. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15022>
7. Thøstesen LM, Kjaergaard J, Pihl GT, et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy*. 2018;73(2):498–504. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13314>
8. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>
9. Zhao K, Miles P, Jiang X, et al. BCG Vaccination in Early Childhood and Risk of Atopic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2021;2021:5434315. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5434315>
10. Debock I, Flamand V. Unbalanced Neonatal CD4(+) T-Cell Immunity. *Front Immunol*. 2014;5:393. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00393>
11. Uebelhoer LS, Lancioni CL. CD4+ T Cell Activation During the Newborn Period: Barriers Against and Pathways Toward Th1 Immunity. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1615/Crit Rev Immunol.2018025016>
12. Pagel J, Twisselmann N, Rausch TK, et al. Increased Regulatory T Cells Precede the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Front Immunol*. 2020;11:565257. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.565257>
13. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018;73(7):1515–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13389>
14. Bunyavanich S. Foodallergy: could the gut microbiota hold the key? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):201–202. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0123-0>
15. Kumari M, Kozyrskyj AL. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev*. 2017;18(1):18–31. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12484>
16. Севостьянова Т.А., Аксёнова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2021. — № 2. — С. 75–79. — doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-2-75-79> [Sevostyanova TA, Aksenova VA, Belilovsky EM. Preventive vaccination of tuberculosis for children in Russia and other countries. *Pacific Medical Journal*. 2021;(2):75–79. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-2-75-79>]
17. Гринчик П.Р., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. и др. Сравнительный анализ показателей привитости и охвата иммунизацией детского населения на территории федеральных округов Российской Федерации // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 6–19. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2351> [Grinchik PR, Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, et al. Comparative Analysis of Immunization and Immunization Coverage in Children of Russian Federation Federal Districts. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):6–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2351>]
18. Атопический дерматит: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Союз педиатров России. — М.; 2021. — 81 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; Union of Pediatricians of Russia. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ).]
19. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашина Т.С. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2022. — № 2. — С. 5–12. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12> [Shakhova NV, Kashinskaya TS, Kamaltynova EM. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022;(2):5–12. (In Russ). <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>]
20. Глухова Е.А., Мухомых В.А., Тамразова О.В. и др. Предикторы тяжелого течения атопического дерматита // *Вопросы питания*. — 2022. — Т. 91. — № 1. — С. 76–85. — doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85> [Glukhova EA, Mukhortykh VA, Tamrazova OB, et al. Predictors of severe course of atopic dermatitis. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2022;91(1):76–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>]
21. Шурмипа И.А., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В. Роль системы цитокинов у пациентов с аллергопатологией, привитых рекомбинантными вакцинами против гепатита В // *Мир вирусных гепатитов*. — 2005. — № 11. — С. 5–6. [Shurmipa IA, Meshkova RYa, Sazonenkova LV. Rol' sistemy tsitokinov u patsientov s allergopatologiyey, privitykh rekombinantnymi vaktsinami protiv gepatita B. *Mir virusnykh hepatitov*. 2005;(11):5–6. (In Russ).]
22. Еремеев В.В., Шепелькова Г.С., Эргешов А.Э. Неспецифическая составляющая вакцинации BCG // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 1015–1022. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022> [Yeremeev VV, Shepelkova GS, Ergeshov AE. A nonspecific component of BCG vaccination. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2019;21(6):1015–1022. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022>]
23. Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):1–10. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1333906>
24. Yon DK, Ha EK, Lee SY, et al. Hepatitis B immunogenicity after a primary vaccination course associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):221–224. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12850>
25. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Cumulative inactivated vaccine exposure and allergy development among children: a birth cohort from Japan. *Environ Health Prev Med*. 2020;25(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00864-7>

Статья поступила: 21.11.2022, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.11.2022, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Петрова Вероника Александровна [Veronika A. Petrova, MD]; адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10, Fotievoi str., Moscow, 113999, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** elveur@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7349-6063

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

**Федосеенко Марина Владиславовна**, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, MD, PhD]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

**Русинова Дина Сергеевна**, к.м.н. [Dina S. Rusinova, MD, PhD]; **e-mail:** rusinovads@zdrav.mos.ru; **eLibrary SPIN:** 8726-6132

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Р.С. Козлов<sup>3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 4</sup>, И.В. Андреева<sup>3</sup>,  
М.Д. Бакрадзе<sup>5</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>2, 4</sup>, М.С. Карасева<sup>2</sup>, Т.А. Кузнецова<sup>5</sup>, Т.В. Куличенко<sup>4</sup>,  
Ю.С. Лашкова<sup>4, 6</sup>, Е.И. Лютина<sup>5</sup>, Ф.К. Манеров<sup>5</sup>, Н.А. Маянский<sup>4</sup>, М.М. Платонова<sup>2</sup>,  
А.С. Полякова<sup>4</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2, 4</sup>, В.К. Таточенко<sup>5</sup>, Е.В. Старовойтова<sup>5</sup>, О.У. Стецюк<sup>3</sup>,  
М.В. Федосеенко<sup>2, 4</sup>, И.Л. Чащина<sup>6</sup>, А.В. Харьков<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация

<sup>4</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Союз педиатров России

<sup>6</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

## Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией

**Автор, ответственный за переписку:**

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** lsnamazova@yandex.ru

Экспертами Союза педиатров России разработаны актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с внебольничными пневмониями, которые были одобрены Научно-практическим советом Минздрава России в январе 2022 г. Особое внимание уделено этиологической структуре, современной классификации, диагностическим исследованиям и основным подходам к антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей, основанным на принципах доказательной медицины.

**Ключевые слова:** дети, внебольничная пневмония, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А., Карасева М.С., Кузнецова Т.А., Куличенко Т.В., Лашкова Ю.С., Лютина Е.И., Манеров Ф.К., Маянский Н.А., Платонова М.М., Полякова А.С., Селимзянова Л.Р., Таточенко В.К., Старовойтова Е.В., Стецюк О.У., Федосеенко М.В., Чащина И.Л., Харьков А.В. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):17–41. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2534>

Aleksander A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Roman S. Kozlov<sup>3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 4</sup>, Irina V. Andreeva<sup>3</sup>,  
Maiya D. Bakradze<sup>5</sup>, Elena A. Vishneva<sup>2, 4</sup>, Mariya S. Karaseva<sup>2</sup>, Tatiana A. Kuznetsova<sup>5</sup>, Tatiana V. Kulichenko<sup>4</sup>,  
Yulia S. Lashkova<sup>4, 6</sup>, Elena I. Lyutina<sup>5</sup>, Farok K. Manerov<sup>5</sup>, Nikolay A. Mayanskiy<sup>4</sup>, Mariya M. Platonova<sup>2</sup>,  
Anastasiya S. Polyakova<sup>4</sup>, Lilia R. Selimzyanova<sup>1, 2, 4</sup>, Vladimir K. Tatochenko<sup>5</sup>, Elena V. Starovoytova<sup>5</sup>,  
Olga U. Stetsiouk<sup>3</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>2, 4</sup>, Irina L. Chashchina<sup>6</sup>, Andrey V. Kharkin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy (IAC) of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> The Union of Pediatricians of Russia

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Modern approaches at the management of children with community-acquired pneumonia

Experts of The Union of Pediatricians of Russia have developed current clinical guidelines for management of children with community-acquired pneumonia, which were approved by the Scientific and Practice Council of Ministry of Public Health of the Russian Federation in January 2022. Particular attention is paid to the etiological structure, modern classification, diagnostic tests and flagship approaches to antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children based on the principles of evidentiary medicine.

**Keywords:** children, community-acquired pneumonia, clinical guidelines

**For citation:** Baranov Aleksander A., Kozlov Roman S., Namazova-Baranova Leyla S., Andreeva Irina V., Bakradze Maiya D., Vishneva Elena A., Karaseva Mariya S., Kuznetsova Tatiana A., Kulichenko Tatiana V., Lashkova Yulia S., Lyutina Elena I., Manerov Farok K., Mayanskiy Nikolay A., Platonova Mariya M., Polyakova Anastasiya S., Selimzyanova Lilia R., Tatochenko Vladimir K., Starovoytova Elena V., Stetsiouk Olga U., Fedoseenko Marina V., Chashchina Irina L., Kharkin Andrey V. Modern approaches at the management of children with community-acquired pneumonia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):17–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2534>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В российской педиатрии, как и в большинстве стран мира, пневмония определяется как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме» [1, 2]. Такое определение предполагает диагноз пневмонии только в **«рентгеноположительных»** случаях инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП). Данный подход позволяет исключить такие заболевания, как бронхит и бронхиолит, являющиеся в большинстве случаев вирусными и не требующими антибактериального лечения.

Следует отметить, что рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) также допускают возможность диагностики пневмонии только на основании клинических данных — по результатам осмотра ребенка и подсчета частоты дыхания [3]. Это обусловлено отсутствием возможности рутинного проведения рентгенодиагностики в странах с развивающимся здравоохранением.

Пневмония — острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными в различной степени интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки [4].

Наиболее важный с клинической точки зрения принцип предусматривает подразделение пневмонии на внебольничную и нозокомиальную. Внебольничная (амбулаторная) пневмония — это пневмония, развившаяся вне стационара, в том числе диагностированная в первые 48 ч с момента госпитализации.

Внебольничная пневмония (ВП) — острое инфекционное заболевание, поэтому определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним.

Особой формой пневмонии в детской популяции является врожденная пневмония, которая возникает в первые 24 ч после рождения. В связи с особенностями этиопатогенеза и лечения врожденной пневмонии эта форма болезни рассматривается в соответствующих клинических рекомендациях.

ВП у пациентов с выраженной иммуносупрессией (дети с ВИЧ-инфекцией, врожденными иммунодефицитами, получающие химиотерапию и/или иммуносупрессивную терапию, реципиенты трансплантатов донорских органов и тканей) отличается от общей популяции по этиологии, характеру течения и прогнозу и не рассматривается в рамках данных рекомендаций.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Этиология пневмоний у детей

Этиологическая структура пневмоний у детей весьма разнообразна и зависит от возраста ребенка (табл. 1). Данные об этиологии ВП у детей сильно разнятся, что может быть объяснено различными эпидемическими условиями, в которых проводились исследования, а также их методологией. Наиболее часто возбудителями ВП у детей выступают различные бактерии и вирусы, однако в большинстве случаев ВП этиология остается неустановленной [2]. В проспективном многоцентровом исследовании 154 госпитализированных детей с ВП, у которых был проведен тщательный этиологический поиск, патоген был выявлен у 79% [5]. Бактериальная этиология ВП установлена в 60%, из которых в 73% был выделен *Streptococcus pneumoniae*; *Mycoplasma*

*pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* были обнаружены в 14 и 9% случаев соответственно. Вирусы идентифицированы у 45% детей. Примечательно, что у 23% детей диагностирована вирусно-бактериальная коинфекция.

По данным проведенного в США крупномасштабного популяционного исследования, у детей до 18 лет, госпитализированных с клиникой ВП, имевших рентгенологическое подтверждение ВП и у которых были получены образцы для этиологического исследования ( $n = 2222$ ), вирусы были выявлены у 66,2%: респираторно-синциальный вирус (РСВ) — у 28,0%, риновирус — у 27,3% и метапневмовирус — у 12,8%. Следует отметить, что РСВ наиболее часто выделялся у детей до 5 лет по сравнению с пациентами более старшего возраста (37% vs 8%), аналогичная ситуация с аденовирусом (15% vs 3%) и метапневмовирусом (15% vs 8%). Типичные бактериальные возбудители выявлены у 7,3% детей: *S. pneumoniae* — у 3,6%, *S. aureus* — у 1,0%, *S. pyogenes* — у 0,7%, *M. pneumoniae* — у 8,0% (микоплазмы чаще выделялись у детей старше 5 лет по сравнению с более младшими детьми — 19% vs 3%) [6]. Еще в одном исследовании с участием 441 ребенка в возрасте от 2 мес до 18 лет с ВП (13,8% получали лечение амбулаторно, 86,2% были госпитализированы) вирусы были выявлены у 55,6%, типичные бактериальные патогены — в 3,6% случаев, атипичные возбудители — в 8,8% [7].

Следует учитывать, что вирусы часто (45–80%) выделяются из носоглотки как у детей с пневмонией, в том числе вместе с бактериальной флорой, так и у здоровых детей [8, 9]. Вирусы обычно выступают как факторы, способствующие инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой. О такой ассоциации может говорить более частое выделение вируса у больных ВП, чем у здоровых детей. Это наблюдается в отношении вирусов гриппа, метапневмовируса и РСВ: они выделяются в 10 раз чаще, чем у здоровых ( $OR > 10$ ). Рино-, энтеро- и парагриппозные вирусы выявляются при ВП столь же часто, что и у здоровых (отсутствие ассоциации), тогда как с бока- и коронавирусами («старыми») ассоциация была отрицательной [10].

Респираторные вирусы чаще предшествуют пневмонии у детей первых лет жизни, с возрастом их триггерная роль снижается [11]. Клиника собственно пневмонии мало зависит от наличия острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), если не считать катарального синдрома и гриппозной интоксикации. Это делает малообоснованным термин «вирусно-бактериальная пневмония», хотя, естественно, следует отмечать признаки вирусной коинфекции при их наличии.

«Чисто» вирусные поражения легкого наблюдаются при гриппе, парагриппе, РС-, адено-, энтеро-, риновирусной и SARS-CoV-2-инфекциях. В отличие от бактериальных возбудителей, вирусы поражают преимущественно интерстиций с отеком альвеол, отложением фибрина и формированием гиалиновых мембран при отсутствии альвеолярного и полинуклеарного выпота [12]. Вирус SARS-CoV-2 поражает также капилляры и ветви легочных артерий с развитием тромбоза, нередко с присоединением бактериального инфильтрата — в том числе как результат внутрибольничной инфекции [13]. Отличия вирусных поражений легких от бактериальных дали повод обозначать их термином «пневмонит».

### Дети первых месяцев жизни

У детей первых месяцев жизни возбудителями пневмонии могут выступать патогены, приобретенные в перинатальном периоде, но растет частота внебольничных бактериальных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. aureus*,

нетипируемые штаммы *H. influenzae*). *S. pneumoniae* является лидером в этиологической структуре пневмоний в этой возрастной группе (табл. 1).

*S. pneumoniae* и *S. aureus* нередко обуславливают осложненное течение пневмоний у младенцев [14, 15]. Спектр возбудителей ВП в этом возрасте определяется в числе прочих факторов незавершенной вакцинацией от пневмококка и гемофильной инфекции тип *b*. В этой возрастной группе также значительное место принадлежит вирусам, прежде всего РСВ, вирусам гриппа и парагриппа, аденовирусам и метапневмовирусу человека. Атипичные микроорганизмы в этом возрасте встречаются редко. Однако пневмония, обусловленная *B. pertussis*, может развиваться у 20% детей, заболевших в этом возрасте коклюшем. Обсуждается роль таких патогенов как *U. urealyticum* и *U. parvum*, выявляющихся в аспиратах из трахеи детей с экстремально низкой массой тела при рождении и детей с бронхолегочной дисплазией [16]. Также в очень редких случаях пневмония может быть вызвана *C. trachomatis* (перинатальное заражение) [1].

### Дети 6 мес – 5 лет

Основным этиологическим фактором ИНДП в этой возрастной группе являются вирусы [2]. Нередко вирусы выступают как фактор, способствующий бактериальному инфицированию.

В структуре бактериальных пневмоний в этом возрасте лидирует *S. pneumoniae*, составляя, по разным данным, 21–44% [5, 17, 18]. Другими патогенами являются *H. influenzae* типа *b* (крайне редкая причина ВП у иммунизированных детей), *S. pyogenes* и очень редко — *S. aureus* [19]. В последние годы на фоне массовой вакцинации от пневмококковых инфекций растет удельный вес микоплазменной пневмонии и в этой возрастной группе.

### Дети старше 5 лет и подростки

*M. pneumoniae* — наиболее частый этиологический агент в данной возрастной группе, служит причиной 14–35% госпитализаций. Эпидемиологической особенностью *M. pneumoniae* является возможность вызывать вспышки инфекций ИНДП (в том числе и ВП) в организованных коллективах с тесными контактами (в дошкольных, школьных и студенческих группах, у военнослужащих и др.), возможны семейные случаи инфекции.

Значимую роль играет и *S. pneumoniae*, особенно у пациентов с ВП, требующей госпитализации. Очень редко пневмонию у детей может вызывать *S. pyogenes*. Пневмонии, обусловленные *S. aureus*, обычно ассоциированы с иммунодефицитными состояниями у детей [15]. Вирусные пневмонии редки, обычно протекают относительно легко [20, 21], обусловлены РСВ, вирусами парагриппа и гриппа, аденовирусами и метапневмовирусом человека.

У детей в странах со средним и низким уровнем дохода *B. pertussis* также выступает одним из этиологических факторов пневмоний. Факторами риска коклюша являются низкий охват вакцинацией от этой инфекции, неполная вакцинация, дефицит массы тела, ВИЧ-инфекция [22].

ВП, обусловленная *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*, встречается значительно реже.

### Чувствительность возбудителей внебольничной пневмонии к противомикробным препаратам системного действия (ПМП)

Ситуация с антибиотикорезистентностью респираторных патогенов, выделенных у детей, в Российской Федерации за период с 2016 по 2018 г. рассмотрена по данным online-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» — AMRmap (map.antibiotic.ru), который разработан совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [24], а также по другим публикациям по этой проблематике за указанный период времени.

*S. pneumoniae* (пневмококк) — наиболее клинически значимый возбудитель ВП, в отношении которого должна проводиться максимально эффективная антибиотикотерапия (АБТ) [25]. Устойчивая тенденция, наблюдаемая в течение последних 10–15 лет, — повсеместное снижение чувствительности пневмококков к макролидам, а также появление и распространение в последние 10 лет штаммов со сниженной чувствительностью и резистентных к бензилпенициллину и цефтриаксону изолятов.

При анализе данных «Карты антибиотикорезистентности России» за 2016–2018 гг. отмечены существенные изменения в резистентности клинических штаммов пневмококков, выделенных в педиатрической популяции пациентов, по сравнению с более ранними

**Таблица 1.** Этиология бактериальных пневмоний в зависимости от возраста детей [23]

**Table 1.** Etiology of bacterial pneumonia depending on the age of children [23]

| Этиология пневмонии             | Возраст больных |         |               |          |
|---------------------------------|-----------------|---------|---------------|----------|
|                                 | 0–1 мес         | 1–3 мес | 3 мес – 5 лет | 5–18 лет |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | +               | +++     | ++++          | +++      |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | +               | +       | +             | ±        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | –               | +       | +             | +        |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | ++              | ++      | +             | +        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | +++             | +       | –             | –        |
| <i>Escherichia coli</i>         | ++              | +       | –             | –        |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    | –               | +       | ++            | ++++     |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>     | –               | +       | +             | ++       |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>    | +               | ++      | –             | –        |
| <i>Bordetella pertussis</i>     | ±               | ++      | +             | +        |

Примечание. <++++> — очень часто; <++++> — часто; <+++> — относительно нечасто; <+> — редко; <±> — очень редко; <-> — нет.

Note: <++++> — very often; <++++> — often; <+++> — relatively infrequently; <+> — rarely; <±> — very rarely; <-> — no.

периодами времени. Существенно выросли показатели устойчивости *S. pneumoniae* к бензилпенициллину: в среднем по России частота умереннорезистентных штаммов составляет около 25%, а резистентных — почти 7%. Распространение пенициллинорезистентных пневмококков сопровождается увеличением числа изолятов, нечувствительных к парентеральным цефалоспорином 3-го поколения (цефтриаксону) — 12,7% умереннорезистентных и 5,7% резистентных штаммов. Частота резистентности *S. pneumoniae* к макролидам по Российской Федерации превысила 25%. Особенно неблагоприятная ситуация с устойчивостью пневмококков (умереннорезистентные + резистентные штаммы) сложилась в Уральском и Приволжском федеральных округах: к бензилпенициллину — 36,4 и 43,6% протестированных штаммов соответственно, к эритромицину — 31,8 и 28,9% соответственно, к цефтриаксону — 25,4% (Уральский федеральный округ) [26].

По данным опубликованного в 2018 г. международного исследования антибиотикорезистентности SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в ходе которого были протестированы 279 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов в 3 городах Российской Федерации (Москве, Санкт-Петербурге и Смоленске) в 2014–2016 гг., уровень нечувствительности к бензилпенициллину составил 33%, к макролидам были устойчивы 31,2% штаммов. В то же время подавляющее большинство выделенных штаммов пневмококка (95%) были чувствительны к амоксициллину + клавулановой кислоте [27].

В исследовании SOAR (2014–2016 гг.) также тестировались 279 штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов в России [27]. Нечувствительными к амоксициллину были 19% изолятов, при этом продукция бета-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов. Чувствительными к амоксициллину + клавулановой кислоте оказались  $\geq 97,5\%$  изолятов гемофильной палочки [27].

Таким образом, выявлены тревожные тенденции, в частности увеличение числа бета-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к препаратам группы пенициллинов, чувствительных к бета-лактамам (незащищенным аминопенициллинам) (15–20%), рост резистентности пневмококков к макролидам (~25–30%), распространение штаммов со сниженной чувствительностью и резистентных к бензилпенициллину (> 30%), а также в отдельных регионах — изолятов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к парентеральным цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксиму и цефтриаксону). *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* природно высокочувствительны к макролидам и тетрациклинам, однако в последнее время появляются публикации о распространении среди микоплазм генетических детерминант резистентности к макролидам (мутации в домене V гена 23S рРНК) [28]. Так, по данным исследования DeMaRes, из 1154 штаммов *M. pneumoniae*, выделенных за период 2016–2020 гг. у пациентов в возрасте до 18 лет, частота выявления генов резистентности к макролидам составила 20,62%, однако клиническое значение данного феномена до конца не изучено (в частности, клиническая эффективность макролидов при ИНДП у детей, вызванных *M. pneumoniae*, не зависела от выявленного гена резистентности) [29].

#### **Патогенез пневмонии, вызванной инфекционными возбудителями у детей**

Пневмония характеризуется воспалительным процессом легочной ткани инфекционного происхождения с преимущественным поражением альвеол и/или интер-

стициальной ткани. Инфекционный возбудитель попадает в легкие ингаляционно, при аспирации или гематогенным и лимфогенным путями. Возникают нарушения эластичности легких, альвеолярной вентиляции и перфузии. Эти процессы могут существенно снижать газообмен в легких. Как при любом инфекционном заболевании, важными условиями являются вирулентность микроорганизма и адекватность иммунных и неиммунных механизмов защиты человека.

Особенности патогенеза и течения поражения легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) см. в соответствующих временных методических рекомендациях Минздрава России.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

ВП может развиваться в любом возрасте, но чаще всего она возникает у детей раннего возраста. Ежегодно в мире регистрируется приблизительно 150 млн случаев пневмонии у детей в возрасте до 5 лет. Тяжелое течение пневмонии наблюдается в 7–13% случаев и обуславливает до 11–20 млн госпитализаций каждый год [30].

В Российской Федерации за период 1999–2008 гг. заболеваемость пневмонией среди детей и подростков, по данным Минздравсоцразвития, составляла 7,95–8,86 на 1000 детей в год [31]. Отдельно заболеваемость ВП в статистических данных не отражается. Согласно исследованию, проведенному в 2011–2012 гг. в трех регионах России с должным рентгенологическим контролем, заболеваемость ВП у детей 6 мес – 5 лет в нашей стране составляет 5,3 на 1000 детей в год [32]. Эти цифры согласуются с данными зарубежных авторов, использующих рентгенологические критерии диагностики [33].

Заболеваемость ВП повышается в периоды эпидемий гриппа. Рахит и гипотрофия перестали быть значимыми предрасполагающими факторами пневмонии в нашей стране, тогда как по-прежнему высока роль аспирации пищи (в первый год жизни), иммунодефицитов, муковисцидоза, нейромышечной патологии, врожденных пороков сердца с перегрузкой малого круга кровообращения. Эти же болезни значительно повышают вероятность неблагоприятного исхода пневмонии. Повышают заболеваемость плохие бытовые условия, а также наличие старшего ребенка в семье, особенно посещающего детское учреждение.

Пневмонии до настоящего времени считаются наиболее частой причиной смерти детей в возрасте до 5 лет повсеместно. Несмотря на то, что эффективное использование ПМП сократило детскую смертность от пневмоний с 4 млн в 1981 г. до 1 млн в 2013 г., до 20% смертей в первые 5 лет жизни обусловлены именно пневмониями во всем мире [16, 34].

В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития.

#### **Особенности кодирования заболевания по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

МКБ классифицирует пневмонии по этиологическому принципу, приводя соответствующие рубрики для вирусных, бактериальных, паразитарных, неуточненных пневмоний.

**J12** Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках

Включена: бронхопневмония, вызванная другими вирусами, отличными от вируса гриппа

**J12.0** Аденовирусная пневмония

**J12.1** Пневмония, вызванная респираторным синци-  
тиальным вирусом

**J12.2** Пневмония, вызванная вирусом парагриппа

**J12.8** Другая вирусная пневмония

**J12.9** Вирусная пневмония неуточненная

**J13** Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*

**J14** Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*  
(палочкой Афанасьева – Пфейффера)

**J15** Бактериальная пневмония, не классифицирован-  
ная в других рубриках

Включена: бронхопневмония, вызванная другими,  
отличными от *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, бактериями

**J15.0** Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*

**J15.1** Пневмония, вызванная *Pseudomonas* (синег-  
нойной палочкой)

**J15.2** Пневмония, вызванная стафилококком

**J15.3** Пневмония, вызванная стрептококком группы В

**J15.4** Пневмония, вызванная другими стрептококками

**J15.5** Пневмония, вызванная *Escherichia coli*

**J15.6** Пневмония, вызванная другими аэробными  
грамотрицательными бактериями

**J15.7** Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*

**J15.8** Другие бактериальные пневмонии

**J15.9** Бактериальная пневмония неуточненная

**J16** Пневмония, вызванная другими инфекционными  
агентами, не классифицированная в других рубриках

**J16.0** Пневмония, вызванная хламидиями

**J16.8** Пневмония, вызванная другими уточненными  
инфекционными агентами

**J18** Пневмония без уточнения возбудителя

**J18.0** Бронхопневмония неуточненная

**J18.1** Долевая пневмония неуточненная

**J18.2** Гипостатическая пневмония неуточненная

**J18.8** Другая пневмония, возбудитель не уточнен

**J18.9** Пневмония неуточненная

**КЛАССИФИКАЦИЯ**

МКБ классифицирует пневмонии по этиологии (см.  
выше). Однако объективные трудности получения био-

материала непосредственно из очага воспаления, зна-  
чительная продолжительность микробиологических  
исследований, распространенная практика приема анти-  
бактериальных препаратов до обращения за медицин-  
ской помощью или до проведения диагностических меро-  
приятий являются причиной отсутствия этиологического  
диагноза у 50–70% пациентов. Бактериальные пневмо-  
нии в клинической практике также нередко классифици-  
руют на «типичные», т.е. вызванные «типичной» бактери-  
альной флорой, прежде всего *Streptococcus pneumoniae*,  
*Haemophilus influenzae*, реже — *Staphylococcus aureus*  
и *Streptococcus pyogenes*, и «атипичные», вызванные «ати-  
пичными» возбудителями — *Mycoplasma pneumoniae*,  
*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*,  
*Bordetella pertussis*.

На основании рентгенологической картины выделя-  
ют **очаговые, очагово-сливные, долевы (крупозные),  
сегментарные, полисегментарные и интерстициаль-  
ные** пневмонии (табл. 2).

По тяжести течения выделяют **нетяжелые и тяже-  
лые** пневмонии (см. табл. 2). Критерии тяжести основы-  
ваются на выраженности дыхательной недостаточности  
(ДН) и наличии общих опасных признаков у пациента.  
Подобная классификация тяжести пневмоний реко-  
мендована ВОЗ и считается оптимальной с точки зре-  
ния организации эффективной медицинской помощи  
[35, 36].

Пневмонии могут быть **осложненными и неослож-  
ненными**. Выделяют легочные, и системные осложнения  
пневмоний (табл. 3). Наиболее частыми осложнениями  
ВП являются плеврит (синпневмонический и метапнев-  
монический) и деструкция легочной ткани (приводящая  
к развитию некротизирующей пневмонии или абсцесса  
легкого) [37].

При адекватном лечении большинство неослож-  
ненных пневмоний разрешаются за 2–4 нед, ослож-  
ненных — за 1–2 мес. Затяжным течением пневмонии  
считается ее длительность более 6 нед. Хронический  
вариант течения пневмонии в настоящее время не рас-  
сматривается.

**Таблица 2.** Классификация пневмоний**Table 2.** Classification of pneumonia

| Классификация                 | Характеристика классифицирующих признаков                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| По рентгенологической картине |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Очаговая                      | Один или несколько очагов инфильтрации размером 1–2 см                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Очагово-сливная               | Неоднородная массивная инфильтрация, состоящая из нескольких очагов                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Сегментарная                  | Пневмония, ограниченная одним анатомическим сегментом легочной ткани                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Полисегментарная              | Пневмоническая инфильтрация в нескольких сегментах легких                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Долевая                       | Воспалительный процесс охватывает долю легкого                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Интерстициальная              | Выраженные, иногда преобладающие, изменения в интерстиции легких (преимущественно у больных с вирусной и пневмоцистной этиологией ВП)                                                                                                                                                                                                             |
| По степени тяжести            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Тяжелая пневмония             | Кашель или одышка + хотя бы один из следующих симптомов: центральный цианоз или $SpO_2 < 90\%$ (по данным пульсоксиметрии); ДН II и более степени; системные опасные признаки (неспособность сосать грудное молоко или пить; нарушение микроциркуляции; нарушения сознания; судороги) Наличие осложнений (деструктивная пневмония, плеврит и пр.) |
| Нетяжелая пневмония           | Нет ДН или ДН I степени Неосложненное течение пневмонии                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Примечание. ВП — внебольничная пневмония; ДН — дыхательная недостаточность.

Note. CAP — community-acquired pneumonia; RF — respiratory failure.

**Таблица 3.** Осложнения, ассоциированные с внебольничной пневмонией

**Table 3.** Complications associated with community-acquired pneumonia

| Легочные осложнения                                |
|----------------------------------------------------|
| Плеврит или эмпиема плевры                         |
| Пневмоторакс, пиопневмоторакс                      |
| Абсцесс легкого                                    |
| Бронхоплевральная фистула                          |
| Некротизирующая, деструктивная пневмония           |
| Острый респираторный дистресс                      |
| Системные осложнения                               |
| Системный воспалительный синдром (SIRS) или сепсис |
| Гемолитико-уремический синдром                     |

**Таблица 4.** Симптомы дыхательной недостаточности у детей (ВОЗ, 2015)

**Table 4.** Symptoms of respiratory failure (WHO, 2015)

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| Тахипноэ, ЧДД/мин:                                       |
| • дети 0–2 мес > 60                                      |
| • дети 2–12 мес > 50                                     |
| • дети 1–5 лет > 40                                      |
| • дети старше 5 лет > 20                                 |
| Одышка, затрудненное дыхание                             |
| Втяжения уступчивых мест грудной клетки на вдохе         |
| Кряхтящее/стонущее дыхание                               |
| Раздувание крыльев носа при дыхании                      |
| Апноэ                                                    |
| Нарушение сознания                                       |
| Показатели $SpO_2 < 90\%$ при дыхании комнатным воздухом |

Примечание. ДН — дыхательная недостаточность; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений.

Note. RF — respiratory failure; SAP — systolic arterial pressure; CR — cardiac rate; RR — respiratory rate.

**Таблица 5.** Оценка острой дыхательной недостаточности у детей

**Table 5.** Assessment of acute respiratory failure in children

| Степени ДН | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I          | Одышка, тахикардия, периоральный цианоз и напряжение крыльев носа при малейшей физической нагрузке. САД — нормальное, $pO_2 = 65–80$ мм рт. ст., $SpO_2 = 90–95\%$                                                                                                                                                                                                              |
| II         | Одышка, тахикардия, ↑САД, периоральный, акроцианоз и бледность кожи в покое; усиливаются при физической нагрузке. Ребенок возбужден и беспокоен либо вялый. $pO_2 = 51–64$ мм рт. ст., $pCO_2 \leq 50$ мм рт. ст., $SpO_2 < 90\%$ . Кислородотерапия улучшает состояние и нормализует газовый состав крови                                                                      |
| III        | Выраженная одышка, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, диспноэ вплоть до апноэ, тахикардия, ↑САД. Соотношение ЧДД : ЧСС близко к 1 : 2. Кожа бледная, могут быть разлитой цианоз, мраморность кожи, слизистых оболочек. Ребенок заторможенный, вялый. $pO_2 \leq 50$ мм рт. ст., $pCO_2 = 75–100$ мм рт. ст., $SpO_2 < 90\%$ . Кислородотерапия неэффективна        |
| IV         | Гипоксическая кома. Землистая окраска кожи, синюшность лица, синюшно-багровые пятна на туловище и конечностях. Сознание отсутствует. Дыхание судорожное, с длительными остановками. ЧДД близка к 8–10/мин. Пульс нитевидный, ЧСС ускорена или замедлена. САД значительно снижено или не определяется. $pO_2 < 50$ мм рт. ст., $pCO_2 > 100$ мм рт. ст., $SpO_2$ не определяется |

Примечание. ДН — дыхательная недостаточность; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений.

Note. RF — respiratory failure; SAP — systolic arterial pressure; CR — cardiac rate; RR — respiratory rate.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы ВП часто неспецифичны и зависят от возраста больного и инфекционного агента. Пневмония — острое заболевание, обычно протекает с повышением температуры тела выше  $38,0^\circ\text{C}$ , с кашлем. Метаанализ исследований диагностической ценности клинических симптомов пневмонии, опубликованный в 2015 г., показал, что наиболее значимыми являются тахипноэ с частотой дыхательных движений (ЧДД) более 50/мин, кряхтящее/стонущее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки и раздувание крыльев носа при дыхании [38]. Ранними и важными клиническими признаками пневмонии являются симптомы ДН (табл. 4), гипоксемия, гиперкапния. Однако одышка и тахипноэ встречаются лишь у 50–70% детей, их отсутствие не исключает пневмонии [39]. Лихорадка и кашель не обязательно говорят в пользу пневмонии, но отсутствие лихорадки обычно исключает пневмонию у ребенка старше 6 мес. Оценка насыщения крови кислородом при помощи пульсоксиметрии должна проводиться всем детям с респираторными симптомами. Акроцианоз обычно имеет место в тяжелых случаях. Центральный цианоз оценивается по окраске слизистых оболочек ротовой полости, его наличие свидетельствует о тяжелом нарушении газообмена. Боль в грудной клетке возникает при воспалении плевры. Нередко плевральные боли иррадируют, и пациенты жалуются на боль в животе.

Признаком, характерным для ВП, вызванных как типичными, так и атипичными возбудителями, является стойкость температуры  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  более 3 дней, тогда как при ОРВИ такая температура бывает лишь у 18% больных (при гриппе, адено-, энтеровирусной инфекциях) [11]. Необходимо оценить наличие/отсутствие симптомов ДН, а при их наличии — степень тяжести ДН (см. табл. 4; табл. 5).

## Пневмония, вызванная типичными возбудителями

Кряхтящее дыхание и втяжения подреберий на вдохе, гипоксемия (центральный цианоз,  $SpO_2 \leq 92\%$ ) специфичны для тяжелых пневмоний [3], но эти признаки при большинстве ВП отсутствуют [11]. Изменения при перкуссии и аускультации специфичны, но мало чувствительны, что может приводить к гиподиагности-

ке; укорочение перкуторного звука, даже при долевым процессах, встречается лишь в 75% случаев, локальное ослабленное или бронхиальное дыхание — в 53%, а мелкопузырчатые хрипы — всего в 39%. Хотя бы один из этих 3 симптомов выявляется лишь у 70% больных, у остальных пневмонии протекают как «немые» [11]. Даже дети 0–5 лет с лихорадкой, лейкоцитозом выше  $20 \times 10^9/\text{л}$  и альвеолярным инфильтратом на снимке в 26% не имели физикальных признаков пневмонии [38].

Гипердиагностика пневмонии связана с неверной трактовкой рассеянных хрипов, а также обструктивного синдрома, который при типичной пневмонии практически никогда не возникает, что позволяет надежно исключать ее у детей со свистящим дыханием (wheezing) и другими признаками бронхиальной обструкции [3, 11].

С учетом этих трудностей эксперты ВОЗ в основу диагностики пневмонии предложили положить учет общих нарушений, в частности угрожающих жизни признаков (нарушения микроциркуляции, тяжелая ДН, дегидратация, нарушения сознания), которые характерны для тяжелых пневмоний [3].

Часто используемый термин «признаки интоксикации» менее специфичен, так как обычно описывает нарушения, вызванные лихорадкой у пациентов как с вирусной, так и с бактериальной инфекцией.

#### Микоплазменная пневмония

Для микоплазменной пневмонии, частота которой увеличивается с возраста 5 лет, также характерна стойкая лихорадка, но в отсутствие токсикоза: общее состояние пациентов страдает несильно, мало нарушая повседневный режим, что нередко служит причиной позднего обращения (на 6–9-й день фебрилитета) (табл. 6). При аускультации характерно обилие разнокалиберных влажных хрипов, хрипы могут быть асимметричными — больше на стороне поражения, иногда

выявляются признаки обструкции. Часто отмечаются экстрапульмональные симптомы: тошнота/рвота (33%), кожные сыпи (25%), миалгии, боль в горле, головная боль, катаральный конъюнктивит, фотофобия [40, 41].

Для редких спорадических случаев ВП, вызванных *S. pneumoniae*, характерно постепенное начало с фарингитом, нередко с обструктивным синдромом на фоне общих нарушений и стойкого фебрилитета, который отличает атипичные пневмонии от вирусного бронхита [42].

У большинства пациентов наблюдается **неосложненное течение** пневмонии. В этих случаях температура нормализуется в первые двое суток от начала лечения антибиотиком, физикальные признаки исчезают в течение 7 дней, рентгенологическое разрешение отмечается за 2–3 нед.

#### Осложненная внебольничная пневмония

Наиболее частыми осложнениями пневмонии являются плеврит (синпневмонический и/или метапневмонический) (табл. 7), деструкция легких, синдром системного воспалительного ответа и бактериально-токсический шок.

В структуре осложнений пневмонии у детей наиболее часто (до 83%) наблюдается плеврит [42]. Различают синпневмонический плеврит, возникающий одновременно с пневмонией, и метапневмонический плеврит, возникающий через несколько дней после начала лечения (см. табл. 7) [43].

**Синпневмонический плеврит** — это скопление жидкости в плевральной полости, связанное с течением пневмонии. Это осложнение возникает обычно в первые 5 дней ВП, может развиваться при бактериальной пневмонии практически любой этиологии. В зависимости от возбудителя и длительности заболевания плеврит может быть фибринозным, серозно-фибринозным и гнойным. Характерны более длительная лихорадка,

**Таблица 6.** Симптомы внебольничных пневмоний, вызванных типичными возбудителями и *M. pneumoniae*

**Table 6.** Symptoms of community-acquired pneumonia caused by typical pathogens and *M. pneumoniae*

| Симптомы и признаки   | Вызванные типичными возбудителями | Вызванные микоплазмой                     |
|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| Возраст               | Все возраста, чаще до 5 лет       | В основном старше 5 лет                   |
| Лихорадка             | Да, часто с ознобом               | Да, чаще без озноба                       |
| Признаки тяжести      | Присутствуют                      | Нет, несмотря на стойкую лихорадку        |
| Конъюнктивит          | Нет                               | Да (конъюнктив сухая, гиперемизированная) |
| Хрипы                 | Непостоянные, мелкие              | Обильные, асимметричные                   |
| Маркеры воспаления    | Повышены                          | Не повышены                               |
| Инфильтрат на снимке  | Гомогенный, плотный               | Негомогенный, неплотный                   |
| Ответ на бета-лактамы | Быстрый, за 48–72 ч               | Отсутствует                               |

**Таблица 7.** Характеристика двух видов плевритов [43]

**Table 7.** Characteristics of two types of pleurisy [43]

| Характеристика          | Синпневмонический           | Метапневмонический   |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Начало                  | Вместе с пневмонией         | После начала терапии |
| Характер                | Гнойно-фибринозный, гнойный | Серозно-фибринозный  |
| Цитоз                   | 2000–10 000 кл/мкл          | Менее 1000 кл/мкл    |
| pH                      | Менее 7,3                   | 7,35–7,6             |
| Сахар                   | Менее 2,5 ммоль/л           | Более 3,5 ммоль/л    |
| Ответ на антибиотик     | Хороший                     | Отсутствует          |
| Ответ на глюкокортикоид | Отсутствует                 | Хороший              |

боль в груди, боль в животе, притупление перкуторного звука, ослабление дыхательных шумов. На развитие плеврита может указывать лихорадка, сохраняющаяся несмотря на адекватную АБТ.

### Метапневмонический плеврит

Метапневмонический плеврит возникает после начала лечения, обычно при пневмококковой пневмонии, реже — при инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b. Критерии метапневмонического (иммуноопосредованного) плеврита: рецидив лихорадки после 1–2 дней нормальной температуры тела или ее сохранение на фоне адекватной АБТ. Лихорадка сохраняется на протяжении 7–12 дней и рефрактерна к проводимому лечению. Плеврит имеет серозно-фибринозный характер, характерна сильно ускоренная СОЭ 50–80 мм/ч (сохраняется длительно).

### Внутрилегочные деструктивные процессы

Внутрилегочные деструктивные процессы с образованием булл или абсцедированием возникают на месте массивных очагово-сливных инфильтратов в легких.

Буллы появляются при очищении очагов в период разрешения пневмонии, обычно при удовлетворительном состоянии пациента, и через 1–4 нед спонтанно исчезают.

Опорожнение очагов деструкции легочной ткани на фоне лихорадки и гуморальной активности сопровождается эпизодом продуктивного кашля, более в груди, беспокойства; при прорыве через плевру возможно развитие пневмоторакса. Развитие абсцесса легких обычно связано с анаэробной суперинфекцией. Сопровождается высокой лихорадкой, сохраняющейся свыше 5 сут, серым оттенком кожи, кряхтящим и стонущим дыханием, лейкоцитозом и повышенной СОЭ. В большинстве случаев абсцесс также дренируется самостоятельно через бронх, однако иногда требуется бронхоскопическая санация абсцесса с трансбронхиальным или трансторакальным дренированием.

Факторами риска и симптомами развития деструкции легких выступают [44]:

- лобарный инфильтрат;
- синпневмонический плеврит;
- ранний возраст;
- начало АБТ спустя 3 сут и более от начала заболевания;
- сохранение лихорадки более 3 сут при адекватной АБТ;
- серый цвет кожи;
- лейкоцитоз более  $15 \times 10^3/\text{мкл}$ ;
- «застывший» инфильтрат на рентгенограмме грудной клетки.

Наиболее тяжелым осложнением ВП является бактериальный шок (частота его < 1%), риск фатального исхода при этом значительно повышается. Развивается чаще при массивных поражениях легких.

### Признаки инфекционно-токсического (бактериального) шока при пневмонии [45]:

- расстройство периферической гемодинамики (холодные конечности, мраморность, акроцианоз, снижение диуреза);
- некорригируемый при назальной или масочной подаче кислорода цианоз слизистых оболочек;
- ЧДД, существенно превышающая возрастную норму;
- снижение  $\text{SpO}_2 < 92\%$  или  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ;
- нарушение сознания;

- лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитопения.

## ДИАГНОСТИКА

Основным критерием диагностики ВП является наличие острого инфекционного заболевания легочной паренхимы, диагностируемого по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме.

### Жалобы и анамнез

При подозрении на ВП необходимо провести сбор анамнеза и жалоб с целью постановки диагноза (подробнее см. раздел «Клиническая картина») [2].

### Физикальное обследование

Всем детям с подозрением на пневмонию следует провести стандартный общий осмотр, оценить признаки интоксикации, ДН с целью постановки диагноза [46].

Необходимо:

- оценить признаки интоксикации (вялость, отказ от еды и особенно от питья);
- оценить характер кашля;
- провести визуальное исследование верхних дыхательных путей;
- выявить признаки ДН (участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и западение уступчивых мест грудной клетки при дыхании — это раздувание крыльев носа при дыхании, втяжения подреберных областей, межреберных промежутков, яремной ямки при дыхании);
- измерить ЧДД, ЧСС в течение не менее 1 мин;
- провести перкуторное исследование легких;
- провести аускультацию легких, обращая внимание на симметричность аускультативных изменений.

При выявлении кряхтящего дыхания, раздуваний крыльев носа при дыхании, выраженного тахипноэ и втяжений уступчивых мест грудной клетки необходимо немедленно обеспечить ребенку дополнительный кислород.

Симптомами синпневмонического плеврита могут быть лихорадка, боль в грудной клетке и боль в животе. При осмотре можно выявить такие признаки, как притупление перкуторного звука над скоплением жидкости, ослабление дыхательных шумов (подробнее см. раздел «Клиническая картина») [47].

### Лабораторные диагностические исследования

#### Исследование лейкоцитарной формулы и маркеров бактериального воспаления

Детям с подозрением на пневмонию рекомендуется провести развернутый клинический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови для оценки маркеров бактериальной инфекции [20, 33, 48] (**УУР — В; УДД — 3**). Лихорадка более  $39^\circ\text{C}$  с признаками интоксикации, ДН, подозрение на бактериальную инфекцию — показания для незамедлительного исследования развернутого клинического анализа крови и исследования уровня СРБ в сыворотке крови (как правило, в условиях стационара или дневного стационара), амбулаторным пациентам с нетяжелой пневмонией в рутинной практике исследование уровня СРБ не проводится [49].

При ВП, вызванной типичными бактериальными патогенами, изменения в развернутом клиническом анализе крови, как правило, представлены нейтрофильным лейкоцитозом (более  $15 \times 10^9/\text{л}$ ), может достигать  $25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$  с нейтрофилизом и палочкоядерным сдвигом выше указанных границ, повышением уров-

ня СРБ более 30–50 мг/л. При пневмониях, вызванных *H. influenzae*, число лейкоцитов и СОЭ, нормальные в начале болезни, обычно повышаются на 2–3-й неделе лечения. При пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, лейкоцитоз и повышение СРБ чаще умеренные или даже могут оставаться в пределах нормы.

В настоящее время нет надежных биомаркеров для дифференциальной диагностики бактериальной или вирусной этиологии пневмонии — имеет значение совокупность клинических, лабораторных и инструментальных методов. Например, была показана более высокая специфичность сочетания высокого уровня СРБ ( $\geq 72$  мг/л) с лихорадкой или отсутствием ринореи по сравнению с оценкой только уровня СРБ [50].

Учет маркеров воспаления облегчает дифференциальную диагностику ВП различной этиологии.

У госпитализированных пациентов с тяжелым течением ВП для оценки эффективности АБТ рекомендуется провести исследование уровня прокальцитонина в крови [46, 33] (**УУР — С; УДД — 5**). Его значение в диапазоне 0,5–1,5 нг/мл нередко при ОРВИ и атипичной пневмонии, о типичной пневмонии говорит уровень прокальцитонина  $>2$  нг/л [46].

### Микробиологические исследования

Ребенку с тяжелым течением ВП необходимо провести микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (забор крови должен быть осуществлен до начала АБТ). Также исследование крови на стерильность рекомендуется проводить у пациентов с тяжелым течением заболевания при отсутствии ответа на лечение (при сохранении или прогрессировании симптомов после начала АБТ). Исследование проводится с целью идентификации этиологически значимого патогена [33] (**УУР — С; УДД — 5**).

Повторное микробиологическое исследование крови на стерильность у детей с клиническим улучшением, имевших бактериемию в дебюте болезни, не рекомендовано [33] (**УУР — С; УДД — 5**).

Повторное микробиологическое исследование крови на стерильность необходимо провести у детей с бактериемией, вызванной *S. aureus*, вне зависимости от динамики болезни с целью своевременной коррекции терапии [49] (**УУР — С; УДД — 5**). Положительный результат микробиологического исследования крови на стерильность у детей с пневмонией встречается с частотой от 4 до 10%, и чаще всего выделяются *S. pneumoniae* (76,7%), *H. influenzae* (3,1%) и *S. aureus* (2,1%). В 14,7% случаев высеваются микроорганизмы, которые появились вследствие случайной контаминации образца крови [49]. Микробиологическое исследование крови на стерильность не позволяет выявить *M. pneumoniae* и вирусы.

Микробиологическое исследование мокроты (на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы) с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам необходимо проводить у госпитализированных детей с подозрением на пневмонию / установленным диагнозом «пневмония», которые способны выполнить инструкции по сбору мокроты: утром, до приема пищи и после тщательной чистки зубов и полоскания полости рта кипяченой водой, необходимо собрать мокроту, отделяющуюся после глубокого кашля (не при отхаркивании) в специальный контейнер пластиковый для взятия, хранения

и транспортировки биологических образцов для анализа [51] (**УУР — С; УДД — 5**). Микробиологическое исследование мокроты у детей очень редко позволяет установить этиологическую роль микроорганизма в силу трудностей получения этого биоматериала. Амбулаторным пациентам исследование в рутинной практике не проводится. У детей младшего возраста, а также при небольшом количестве мокроты собрать ее оказывается практически невозможно, в контейнере оказываются отделяемое из носа и с задней стенки глотки, слюна. При сомнениях в качестве сбора биоматериала микробиологическое исследование проводить также нецелесообразно. Микробиологическое исследование так называемого трахеального аспирата, собранного у ребенка путем вакуум-аспирации слизи из ротоглотки без проведения эндоскопического исследования трахеи и бронхов, недостоверно и нецелесообразно для определения этиологии пневмонии.

Не рекомендуется проводить микробиологическое исследование отделяемого из полости рта, слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы детям с пневмонией, так как, во-первых, велика частота носительства *Streptococcus pneumoniae*, которая может составлять 20–93,4% (у здоровых детей младше 5 лет), а во-вторых, результат этих исследований не всегда коррелирует с этиологическим агентом, вызвавшим ВП [52, 53] (**УУР — С; УДД — 5**).

При проведении плевральной пункции пациентам при установленном плевральном выпоте, осложняющем течение пневмонии (см. раздел «Инструментальные диагностические исследования»), рекомендуется обязательное бактериоскопическое исследование плевральной жидкости с окраской по Граму и микробиологическое исследование плевральной жидкости — вне зависимости от сроков проведения пункции для коррекции АБТ при необходимости [2] (**УУР — С; УДД — 5**). Эти исследования позволяют выявить причинный патоген в 25–49% случаев [2]. При выявлении бактериального возбудителя в плевральной жидкости можно скорректировать АБТ.

При проведении плевральной пункции пациентам при установленном плевральном выпоте, осложняющем течение пневмонии (см. ниже), следует проводить ПЦР-исследование плевральной жидкости (прежде всего на *S. pneumoniae*) [54] (**УУР — С; УДД — 3**). Это исследование позволяет выявить возбудитель даже при отрицательном результате микробиологического исследования плевральной жидкости.

Могут проводиться молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*; определение ДНК *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР или другие — в зависимости от клинической ситуации.

При проведении плевральной пункции пациентам при установленном плевральном выпоте, осложняющем течение пневмонии (см. ниже), рекомендуется биохимическое и цитологическое исследование плевральной жидкости с целью оценки наличия дополнительных критериев для этиологической диагностики [54] (**УУР — С; УДД — 3**). Это исследование позволяет выявить возбудитель даже при отрицательном результате микробиологического исследования плевральной жидкости.

### Исследования на вирусы

При наличии клинических и анамнестических данных в пользу гриппа, особенно в период эпидемического подъема этого заболевания, детям с подозрением на пневмонию с целью подтверждения/исключения вирусной этиологии пневмонии следует провести исследование на вирус гриппа (мазок из носоглотки, или смыв из носоглотки, или бронхоальвеолярный лаваж) [51] (**УУР — С; УДД — 5**). Иммунохроматографическое экспресс-исследование носоглоточного мазка или смыва на вирус гриппа позволяет уменьшить частоту неоправданного назначения АБТ (при отсутствии признаков бактериальной суперинфекции), прогнозировать течение заболевания, улучшает эффективность противоэпидемических мер, повышает уровень доверия родителей пациента к врачу. В случае ранних сроков болезни экспресс-тест также позволяет назначить этиотропную терапию.

Исследования при подозрении на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) проводят согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 (07.05.2021), а также «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей», версия 2 (02.07.2020) [55, 56].

### Диагностика атипичных инфекций

Детям с подозрением на микоплазменную этиологию пневмонии рекомендуется рассмотреть проведение лабораторных тестов для выявления инфекции *M. pneumoniae* — определение ДНК *M. pneumoniae* в мокроте методом ПЦР, определение ДНК *M. pneumoniae* в мазках со слизистой оболочки носо- и/или ротоглотки методом ПЦР; не ранее 2-й нед болезни — исследование IgM к *M. pneumoniae* с целью этиологической диагностики пневмонии [2] (**УУР — С; УДД — 5**). «Золотой стандарт» диагностики инфекции *M. pneumoniae* — 4-кратное и более нарастание титра антител в сыворотке крови, взятой в острую фазу болезни и через 3–4 нед. У детей старше 1 года информативно исследование IgM, хотя отсутствие IgM-ответа не исключает острую инфекцию. Антитела класса IgG — признак перенесенной инфекции, антитела класса IgA появляются на ранних стадиях и могут указывать на недавнюю инфекцию, однако крайне неспецифичны. Нередки случаи выявления микоплазмы и хламидии методом ПЦР у пациентов без клинической симптоматики, особенно в годы эпидемических вспышек инфекции. По данным отечественных исследований, носительство *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae* в группе здоровых детей не было выявлено, *M. pneumoniae* была обнаружена всего у 1 из 583 здоровых детей (0,2%) и у 40 из 365 пациентов с ВП (10,2%) — с максимальной частотой у детей старше 6 лет [57]. Напротив, исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что частота ПЦР-выявления *M. pneumoniae* не отличалась у здоровых детей и пациентов с симптомами острой респираторной инфекции и не зависела от возраста пациента [58]. Однако распространенность *M. pneumoniae* в верхних дыхательных путях у бессимптомных детей значительно разнилась в зависимости от года и сезона (3 и 58% весной 2009 и летом 2010 г. соответственно), что наталкивает на мысль о связи колебаний распространенности бактерии с циклическими эпидемическими вспышками микоплазменной инфекции [59, 60]. IgM-антитела появляются обычно лишь к 2–3-й нед (IgG еще позже), давая в дебюте пневмонии ложноотрицательный результат, а длительное их персистирование — ложноположитель-

ный [61]. Достоверным серологическим диагнозом ВП, вызванной атипичными возбудителями, является лишь при нарастании титров антител класса IgG в парных сыворотках (интервал — 3–4 нед).

Проведение исследований на атипичные инфекции не обязательно при соответствующей эпидобстановке, при нетяжелом течении пневмонии, в том числе при принятии решения об эмпирической смене антибиотика (например, препарата группы «Бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины» на макролиды). АБТ следует начинать, не дожидаясь результатов обследования.

Пациентам с подозрением на пневмонию, вызванную атипичными возбудителями, не рекомендуется рутинно проводить исследования для выявления *C. pneumoniae* — ПЦР-тесты (молекулярно-генетическое исследование) и исследование антител IgG, IgM и IgA к *C. pneumoniae* в крови — в связи с их недостаточной информативностью [2] (**УУР — С; УДД — 5**). При наличии характерных клинических признаков пневмонии, связанной с *C. pneumoniae*, возможно рассмотреть проведение ПЦР-диагностики в сочетании с серологическими методами:

1) молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки или мокроты (индуцированной мокроты, фаринготрахеальных аспиратов) на *C. pneumoniae* (или определение ДНК *C. pneumoniae* в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР);

2) определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (*C. pneumoniae*) в крови (или определение антител к *C. pneumoniae* в крови). Следует учесть, что достоверных тестов, верифицирующих эту инфекцию, в настоящее время не существует: антигены *Chlamydia pneumoniae* могут обнаруживаться и без респираторной симптоматики, а антитела могут сохраняться длительное время после перенесенной инфекции.

Пациентам с подозрением на пневмонию, вызванную *B. pertussis*, рекомендуется диагностика методом ПЦР (определение ДНК возбудителей коклюша (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*) в мазках со слизистой оболочки носоглотки, ротоглотки, в мокроте методом ПЦР) в течение до 3 нед с момента дебюта заболевания и/или серологическое исследование (определение антител к возбудителю коклюша (*B. pertussis*) в крови) начиная со 2-й нед с момента начала кашля [60, 61] (**УУР — С; УДД — 5**). При коклюше выявить возбудителя методом ПЦР в назофарингеальных мазках возможно в течение первых 3 нед с момента дебюта заболевания. Серологическое исследование позволяет выявить IgM-антитела к *B. pertussis* в крови через 1–8 нед после появления кашля, однако чувствительность этого теста невысока. «Золотой стандарт» диагностики — определение антител класса IgG к *B. pertussis* в сроки со 2-й нед от начала кашля: у непривитых исследование проводится однократно, у привитых — в динамике с интервалом взятия образцов (в среднем 2–4 нед). Значимым считается 2–4-кратное нарастание титра IgG в сыворотке крови.

### Биохимические исследования

Рекомендуется проводить исследование уровня электролитов в крови детям с подозрением на тяжелую пневмонию / с тяжелой пневмонией с целью оценки и своевременной коррекции электролитных нарушений [61], уровня мочевины и/или креатинина в крови [33, 62] (**УУР — В; УДД — 3**). Гипонатриемия ассоциируется с более тяжелым течением ВП, более высокой лихорадкой, осложнениями, исследования проводятся исходно

и в динамическом наблюдении, например, при внутривенном введении растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, — минимум ежедневно.

#### **Исследование кислотно-основного состояния**

Пациентам с подозрением на тяжелую пневмонию / с тяжелой пневмонией следует рассмотреть проведение исследования кислотно-основного состояния с целью своевременной диагностики метаболического ацидоза и его коррекции [61] (**УУР — В; УДД — 3**). Метаболический ацидоз ассоциирован с повышенной летальностью у госпитализированных детей с пневмонией.

#### **Инструментальные диагностические исследования**

##### **Определение нарушения газового состава крови**

Пульсоксиметрию рекомендовано проводить всем детям с респираторными симптомами и подозрением на пневмонию с целью комплексной оценки состояния и определения показаний к госпитализации [51] (**УУР — С; УДД — 5**). Выявление гипоксемии должно быть одним из критериев принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Важно помнить, что гипоксемия может не проявляться визуально изменением цвета кожных покровов. Для появления заметного цианоза концентрация ненасыщенного гемоглобина должна составить 3–5 г на 100 мл крови. Таким образом, если уровень гемоглобина составляет 120 г/л, цианоз будет замечен только при  $SpO_2 < 75\%$ .

В стационарных условиях при необходимости может проводиться исследование уровня кислорода в крови, углекислого газа в крови.

##### **Лучевые методы исследования**

Рентгенографию грудной клетки рекомендуется назначать с целью диагностики пневмонии и/или ее осложнений в следующих случаях:

- если имеются признаки ДН (см. табл. 4, 5);
- при лихорадке без очага инфекции (при наличии лабораторных маркеров бактериальной инфекции и/или признаков тяжести состояния);
- при наличии локальных и/или асимметричных аускультативных и перкуторных изменений в легких;
- детям с подтвержденной рентгенологически пневмонией, но у которых отмечается неадекватный ответ на АБТ (для исключения осложнений, таких как плеврит, некротизирующая пневмония, пневмоторакс) [2, 37] (**УУР — С; УДД — 5**).

Рекомендуется рассмотреть проведение рентгенографии легких в боковой проекции пациентам с тяжелой ВП, госпитализированным пациентам, а также в сомнительных случаях с целью диагностики пневмонии и осложнений [51, 63, 64] (**УУР — С; УДД — 5**). Рентгенография легких не должна назначаться рутинно детям без интоксикации, с хорошим самочувствием. Диффузный характер хрипов, субфебрильная температура, отсутствие токсикоза, перкуторных изменений и лейкоцитоза позволяют исключить пневмонию и поставить диагноз бронхита, не прибегая к рентгенографии органов грудной клетки [64–67]. Рентгенологическая гипердиагностика ВП связана с неверной трактовкой диффузных изменений на снимке (усиление бронхосудистого рисунка, повышение воздушности) или дефектами укладки больного при производстве снимка. Даже в крупных стационарах на рентгенограммах детей с диагнозом «пневмония» инфильтративные изменения не были выявлены в 73% случаев [68].

Не рекомендуется рутинно проводить повторную рентгенографию легких для оценки динамики перед выпиской пациента из стационара, если отмечался хороший ответ на терапию (лихорадка снизилась, самочувствие ребенка улучшилось) в связи с отсутствием клинической необходимости и с целью предотвращения излишнего воздействия радиации [33] (**УУР — С; УДД — 5**). Повторная рентгенография может быть необходима детям с осложненной пневмонией (плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого) и в случаях, когда в течение 48–72 ч от начала лечения антибиотиком положительная динамика незначительная или отмечается прогрессирование симптомов, — с целью своевременной диагностики осложнений и/или прогрессирования заболевания.

Следует рассмотреть вопрос о проведении повторной рентгенографии грудной клетки через 4–6 нед после начала пневмонии пациентам с повторной пневмонией в одной и той же доле легкого, у пациентов с коллапсом доли легкого на исходной рентгенограмме, а также при подозрении на порок развития бронхов и легких, объемное образование в грудной полости и аспирацию инородного тела.

Проведение компьютерной томографии органов грудной полости рекомендуется при сомнениях в диагнозе (например, при подозрении на объемный процесс), при необходимости диагностики врожденных пороков бронхов и легких с целью выбора адекватной тактики терапии [54] (**УУР — С; УДД — 3**). Исследование проводится по возможности с внутривенным контрастированием с целью визуализации плевры.

Рекомендуется рассмотреть возможность проведения ультразвукового исследования (УЗИ) легких, УЗИ плевральной полости при осложненном течении пневмонии (плеврит) и недостаточной информативности по данным рентгенографии легких с целью диагностики и выбора адекватной тактики терапии [2, 54, 55, 57, 69–71] (**УУР — С; УДД — 3**). В последнее время все больший интерес представляет УЗИ для диагностики и динамической оценки пневмонии, плевритов (даже с небольшим объемом выпота), контроля проведения плевральной пункции.

УЗИ дает возможность визуализировать воздух, жидкость, «воздушную бронхограмму», что позволяет рано диагностировать потенциальные или имеющиеся осложнения.

Доплерография легких обеспечивает своевременную диагностику некротических изменений (раньше, чем компьютерная томография) и также позволяет оценить эффект проводимой терапии [54].

УЗИ является очень перспективным методом в отношении легких, при этом в настоящий момент результативность данного исследования зависит от квалификации специалиста [69].

Детям с клиническо-анамнестическими признаками плеврита рекомендуется провести рентгенографию легких для того, чтобы подтвердить наличие жидкости в плевральной полости. Если клинико-анамнестические данные говорят в пользу плеврита, но результат рентгенологического исследования сомнительный, рекомендуются УЗИ легких (УЗИ плевральной полости) или компьютерная томография легких [54] (**УУР — С; УДД — 3**). Ребенку с плевритом рентгенографию легких проводят в положении лежа на боку.

У детей с очень тяжелой пневмонией в исключительных случаях (при стойком сохранении лихорадки и отсутствии положительной динамики процесса) с диагности-

ческой целью рекомендовано рассмотреть проведение бронхоскопии (трахеобронхоскопии) с исследованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости, если другие исследования не позволяют уточнить этиологию болезни [2] (**УУР — С; УДД — 5**).

Рекомендовано проведение круглосуточного кардиореспираторного мониторинга детям с ВП с целью своевременного оказания неотложной помощи в следующих случаях:

- если ребенку требуется искусственная вентиляция легких;
- если ребенку требуется неинвазивная искусственная вентиляция легких (CPAP);
- если нарастает ДН, имеет место постоянная тахикардия или ребенок нуждается в кардиотонической поддержке;
- если у ребенка сохраняется  $SpO_2 \leq 92\%$ , несмотря на адекватную оксигенотерапию;

- если у ребенка нарушено сознание [2] (**УУР — С; УДД — 5**).

#### Иные диагностические исследования

Рекомендовано участие врачей-специалистов в диагностике и ведении детей с пневмонией в зависимости от тяжести течения заболевания и коморбидной патологии с целью эффективной терапии [70] (**УУР — С; УДД — 5**). Диагностику и ведение пациентов с пневмонией обычно проводит врач-педиатр / врач общей практики (семейный врач), при необходимости проводятся консультации врача-пульмонолога, врача детского хирурга/врача торакального хирурга.

#### ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность лечения ВП зависит от адекватного выбора эмпирической АБТ (табл. 8, 9) с учетом наиболее частых возбудителей и их чувствительности к ПМП.

**Таблица 8.** Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей старше 3 мес

**Table 8.** Empiric antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children older than 3 months

| Условия оказания помощи                      | Препараты выбора                                                                                                                                                                                                                                     | Альтернативные препараты                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Амбулаторное лечение, дети &lt; 5 лет</b> | Амоксициллин внутрь<br>ИЛИ<br>Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь<br>ИЛИ<br>Другой препарат группы «Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз» внутрь                                                          | При аллергии на бета-лактамы<br><u>антибактериальные препараты: цефалоспорины</u><br>(не I поколения) — цефуросим внутрь<br>При подозрении на атипичную этиологию:<br>Азитромицин внутрь<br>ИЛИ<br>Кларитромицин внутрь<br>ИЛИ<br>Другие макролиды с соответствующими показаниями в инструкции |
|                                              | Амоксициллин внутрь<br>ИЛИ<br>Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь<br>ИЛИ<br>Другой препарат группы «Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз» внутрь                                                          | При аллергии на бета-лактамы<br><u>антибактериальные препараты: цефалоспорины</u><br>(не I поколения) — цефуросим, цефдиторен<br>внутри (с 12 лет)                                                                                                                                             |
| <b>Амбулаторное лечение, дети ≥ 5 лет</b>    | При предполагаемой или подтвержденной атипичной этиологии ВП                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                              | Азитромицин внутрь<br>ИЛИ<br>Кларитромицин внутрь                                                                                                                                                                                                    | Доксициклин (для детей > 8 лет) внутрь                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                              | Амоксициллин + клавулановая кислота в/в<br>ИЛИ<br>Ампициллин в/в или в/м<br>ИЛИ<br>Другой препарат группы «Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами» в/в или в/м<br>ИЛИ<br>ЦС 3-го поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в/в или в/м | При аллергии на бета-лактамы<br><u>антибактериальные препараты</u> — линезолид в/в, ванкомицин в/в                                                                                                                                                                                             |
|                                              | При тяжелом течении ВП, наличии сопутствующих заболеваний:<br>Цефтаролина фосамил в/в<br>Эртапенем в/в<br>Имипенем + циластатин в/в<br>Меропенем в/в                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                              | Рассмотреть назначение дополнительно к бета-лактамам антибактериальным препаратам: макролиды, если подозревается атипичная этиология ВП или в случае тяжелого течения ВП:                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Стационарное лечение — любой возраст</b>  | Азитромицин внутрь<br>ИЛИ<br>Кларитромицин внутрь<br>или другие макролиды с соответствующими показаниями в инструкции                                                                                                                                | При аллергии на макролиды —<br>Доксициклин (для детей > 8 лет) внутрь                                                                                                                                                                                                                          |

Примечание. ВП — внебольничная пневмония; ЦС — цефалоспорины.

Note. CAP — community-acquired pneumonia; CS — cephalosporins.

**Таблица 9.** Рекомендации по этиотропной антибиотикотерапии внебольничной пневмонии

**Table 9.** Recommendations for etiotropic antibacterial therapy of CAP

| Возбудитель                                                                              | Препараты выбора                                                                                                                                                                                                                            | Альтернативные препараты                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>S. pneumoniae</i><br>пенициллинчувствительные штаммы                                  | Амоксициллин внутрь<br>Ампициллин в/м или в/в<br>Амоксициллин + клавулановая кислота 45–60 мг/кг/сут (по амоксициллину) внутрь<br>Амоксициллин + клавулановая кислота 90 мг/кг/сут (по амоксициллину) в/в                                   | ЦС:<br>• Цефуроксим внутрь<br>• Цефдиторен внутрь (детям с 12 лет)<br>• Цефотаксим в/в, в/м<br>• Цефтриаксон в/в, в/м<br>• Цефепим в/в, в/м<br>• Цефтаролина фосамил в/в |
| <i>S. pneumoniae</i><br>пенициллинорезистентные, но чувствительные к цефтриаксону штаммы | Амоксициллин 90 мг/кг/сут внутрь<br>Амоксициллин + клавулановая кислота 90 мг/кг/сут (по амоксициллину) внутрь, в/в<br>ЦС:<br>• Цефдиторен внутрь (детям с 12 лет)<br>• Цефтриаксон в/в, в/м<br>• Цефотаксим в/в, в/м<br>• Цефепим в/в, в/м | ЦС:<br>• Цефтаролина фосамил в/в<br>Карбапенемы:<br>• Эртапенем в/в, в/м<br>• Имипенем + циластатин в/в<br>• Меропенем в/в<br>Линезолид внутрь, в/в<br>Ванкомицин в/в    |
| <i>S. pneumoniae</i><br>резистентные к цефтриаксону штаммы                               | Цефтаролина фосамил в/в                                                                                                                                                                                                                     | Линезолид внутрь, в/в<br>Ванкомицин в/в                                                                                                                                  |
| <i>M. pneumoniae</i><br><i>C. pneumoniae</i>                                             | Макролиды:<br>• Азитромицин внутрь<br>• Кларитромицин внутрь                                                                                                                                                                                | Доксициклин внутрь                                                                                                                                                       |
| <i>H. influenzae</i>                                                                     | ИЗП:<br>• Амоксициллин + клавулановая кислота<br>• Ампициллин + сульбактам<br>• Амоксициллин + сульбактам                                                                                                                                   | ЦС:<br>• Цефуроксим<br>• Цефдиторен (детям с 12 лет)<br>• Цефтриаксон<br>• Цефотаксим<br>• Цефепим<br>Карбапенемы:<br>Эртапенем                                          |
| MSSA                                                                                     | Оксациллин в/в, в/м<br>ИЗП:<br>Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь, в/в<br>Ампициллин + сульбактам в/в, в/м<br>Амоксициллин + сульбактам внутрь, в/в, в/м                                                                            | ЦС:<br>• Цефазолин<br>• Цефуроксим<br>• Цефепим<br>Карбапенемы:<br>Эртапенем                                                                                             |
| MRSA                                                                                     | Линезолид в/в, внутрь                                                                                                                                                                                                                       | Цефтаролина фосамил в/в<br>Ванкомицин в/в                                                                                                                                |

Примечание. ЦС — цефалоспорины; ИЗП — ингибиторозащищенные пенициллины.

Note. CS — cephalosporins; IPP — inhibitor-protected penicillins.

Важно соблюдение режима дозирования ПМП (доза и кратность введения) (табл. 10).

Рекомендовано всем пациентам с диагнозом ВП назначение антибактериальных препаратов с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности в регионе с целью этиотропного лечения [70, 71] (УУР — А; УДД — 1).

Принципы АБТ у детей:

- ПМП назначаются только при высоковероятной или доказанной бактериальной природе заболевания;
- в амбулаторных условиях ПМП назначается перорально;
- парентеральное введение ПМП проводится только при тяжелых инфекциях, госпитализации в стационар, невозможности введения антибиотиков внутрь;
- ПМП отменяют при появлении данных, что инфекция не является бактериальной, не ожидая завершения намеченного курса терапии;
- проводится ступенчатая терапия — перевод пациентов с парентерального на пероральный путь приема ПМП при стабилизации состояния, обычно через 2–5 дней;

- не следует назначать ПМП в сочетании с антигистаминными средствами системного действия или противогрибковыми препаратами для системного применения, иммуностимуляторами — нет доказательств преимуществ такого совместного использования [1].

#### Консервативное лечение пневмонии

##### Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Рекомендуется использовать амоксициллин в качестве препарата первого выбора для исходно здоровых детей любого возраста с ВП (предположительно бактериальной этиологии) в амбулаторных условиях или в рамках дневного стационара [2, 71–74]. Приоритет амоксициллина в качестве стартовой терапии в дозе 45–90 мг/кг/сут внутрь (максимально 2 г/сут) в 2–3 приема (для детей старше 12 лет или с массой тела > 40 кг — 1,5–3 г/сут в 2–3 приема) [26] остается у пациентов с нетяжелым течением ВП и не имеющих факторов риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями (например, *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*). При наличии факторов риска инфекции, вызванной устойчивыми патогенами, а также при неэффективности стартовой АБТ следует рассмотреть назначение амок-

**Таблица 10.** Рекомендуемые дозы препаратов у детей с внебольничной пневмонией и нормальной функцией почек**Table 10.** Recommended dosage of drugs in children with CAP and normal kidney function

| ПМП                                 | Режим дозирования                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Азитромицин                         | Внутрь:<br>Дети от 6 мес до 12 лет: 10 мг/кг/сут каждые 24 ч (3-дневный курс)<br>Дети с массой тела > 45 кг — 500 мг 1 раз в сутки внутрь (3-дневный курс)                                                                                                                              |
| Амоксициллин                        | Внутрь:<br>Дети от 3 мес до 12 лет или с массой тела < 40 кг: 45–90 мг/кг/сут (максимально 2 г/сут) разделить на 2–3 приема<br>Для детей старше 12 лет или с массой тела > 40 кг — 1,5–3 г/сут (по амоксициллину), разделить на 2–3 приема                                              |
| Амоксициллин + клавулановая кислота | Внутрь:<br>Дети до 12 лет: 45–90 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 2–3 приема<br>Дети старше 12 лет: 1,5–3 г/сут (по амоксициллину) в 2–3 приема<br>В/в:<br>90 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 введения<br>Дети старше 12 лет — 3,6 г/сут (по 1,2 г в 3 введения)                         |
| Амоксициллин + сульбактам           | В/в или в/м (расчет дозы по амоксициллину):<br>Дети до 2 лет: 40–90 мг/кг/сут в 2–3 введения<br>Дети 2–6 лет: 250 мг 3 раза в сутки<br>Дети 6–12 лет: 500 мг 3 раза в сутки<br>Дети старше 12 лет: 1000 мг 2–3 раза в сутки<br>Внутрь:<br>Дети старше 12 лет: 875/125 мг 2 раза в сутки |
| Ампициллин                          | В/в, в/м:<br>Дети до 1 года: 100 мг/кг/сут в 4 введения<br>Дети 1–4 лет: 100–150 мг/кг/сут в 4 введения<br>Дети старше 4 лет: 1–2 г/сут в 3–4 введения                                                                                                                                  |
| Ампициллин + сульбактам             | В/в или в/м (расчет по суммарной суточной дозе ампициллина и сульбактама):<br>Дети до 12 лет (или с массой тела до 40 кг): 150 мг/кг/сут (при тяжелом течении — 300 мг/кг/сут) в 3–4 введения<br>Дети старше 12 лет: 1,5–3 г каждые 6–8 ч                                               |
| Ванкомицин                          | В/в:<br>Дети от 1 мес до 12 лет: 40 мг/кг/сут в 4 введения<br>Дети старше 12 лет: 500 мг каждые 6 ч или по 1000 мг каждые 12 ч (максимальная суточная доза — 2 г)                                                                                                                       |
| Доксициклин                         | Внутрь:<br>Дети старше 8 лет: 4 мг/кг/сут в первый день в 2 приема, 2 мг/кг/сут в последующие дни в 2 приема<br>Дети с массой тела > 45 кг: 200 мг/сут в первый день в 2 приема, 100 мг/сут в последующие дни в 2 приема                                                                |
| Занамивир                           | Дети ≥ 5 лет:<br>Ингаляционно 10 мг (2 × 5 мг) каждые 12 ч, 5 дней                                                                                                                                                                                                                      |
| Имипенем + циластатин               | В/в:<br>Дети с массой тела < 40 кг: 15 мг/кг каждые 6 ч (не > 2 г/сут)<br>Дети с массой тела > 40 кг: 0,5–1 г каждые 6–8 ч                                                                                                                                                              |
| Кларитромицин                       | Внутрь:<br>15 мг/кг/сут в 2 приема<br>Детям с весом более 30 кг: 500 мг/сут в 2 приема                                                                                                                                                                                                  |
| Линезолид                           | Внутрь, в/в:<br>Дети до 11 лет: 10 мг/кг каждые 8 ч<br>Дети старше 12 лет: 0,6 г каждые 12 ч                                                                                                                                                                                            |
| Меропенем                           | В/в:<br>Дети от 3 мес до 11 лет: 10–20 мг/кг каждые 8 ч<br>Дети старше 12 лет (или с массой тела > 50 кг): 1 г каждые 8 ч                                                                                                                                                               |
| Оксациллин                          | В/в, в/м:<br>Дети до 3 мес: 60–80 мг/кг/сут в 4 введения<br>Дети от 3 мес до 2 лет: 1 г/сут в 4 введения<br>Дети от 2 до 6 лет: 2 г/сут в 4 введения<br>Дети старше 6 лет: 2–4 г/сут в 4 введения                                                                                       |

Таблица 10. Окончание

Table 10. Ending

| ПМП                   | Режим дозирования                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Осельтамивир          | Внутрь:<br>Дети от 1 года до 8 лет:<br>≤ 15 кг — 60 мг/сут в 2 приема<br>> 15–23 кг — 90 мг/сут в 2 приема<br>23–40 кг — 120 мг/сут в 2 приема<br>Дети старше 8 лет или с массой тела > 40 кг — 150 мг/сут в 2 приема |
| Цефазолин             | В/в, в/м:<br>Дети от 1 мес до 18 лет:<br>25–50 мг/кг/сут (в тяжелых случаях 100 мг/кг/сут) в 3–4 введения                                                                                                             |
| Цефдиторен (с 12 лет) | Внутрь:<br>Дети старше 12 лет: 0,2–0,4 г каждые 12 ч                                                                                                                                                                  |
| Цефепим               | В/в, в/м:<br>Дети старше 2 мес с массой тела до 40 кг:<br>50 мг/кг каждые 12 ч (при тяжелых инфекциях — каждые 8 ч)<br>Дети с массой тела > 40 кг:<br>1–2 г каждые 12 ч                                               |
| Цефотаксим            | В/в, в/м:<br>Дети до 12 лет (или с массой тела < 50 кг) лет: 100–150 мг/кг/сут в 2–4 введения<br>Дети старше 12 лет (или с массой тела > 50 кг): 1–2 г каждые 6–8 ч                                                   |
| Цефтаролина фосамил   | В/в:<br>Дети от 2 мес до 2 лет: 6 мг/кг каждые 8 ч<br>Дети от 2 до 12 лет: 12 мг/кг (максимально 400 мг) каждые 8 ч<br>Дети старше 12 лет (или с массой тела ≥ 33 кг): 600 мг каждые 12 ч                             |
| Цефтриаксон           | В/в, в/м:<br>Дети до 12 лет: 20–80 мг/кг каждые 24 ч<br>Дети старше 12 лет (или с массой тела > 50 кг): 1–2 г каждые 24 ч                                                                                             |
| Цефуроксим            | Внутрь:<br>Дети от 3 мес до 12 лет: 15 мг/кг (но не более 250 мг) каждые 12 ч<br>Дети старше 12 лет: 500 мг каждые 12 ч                                                                                               |
| Эртапенем             | В/в, в/м:<br>Дети от 3 мес до 13 лет: 15 мг/кг каждые 12 ч (но не более 1 г/сут)<br>Дети старше 13 лет: 1 г каждые 24 ч                                                                                               |

сициллина + клавулановой кислоты 45–90 мг/кг/сут (по амоксициллину) внутрь в 2–3 приема (для детей старше 12 лет — 1,5–3 г/сут (по амоксициллину) в 2–3 приема) [74].

Амоксициллин — стартовый препарат у пациентов без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или бета-лактамазообразующими возбудителями (*H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*):

- дети в возрасте > 2 лет;
- не посещающие детское дошкольное учреждение;
- не имеющие контакта с детьми, посещающими детское дошкольное учреждение;
- не получавшие АБТ в предшествующие 3 мес.

Амоксициллин + клавулановая кислота — стартовый препарат у пациентов с факторами риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или бета-лактамазообразующими возбудителями (*H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*). Дозирование 45–60 мг/кг/сут (по амоксициллину) приемлемо у следующих групп пациентов:

- прием антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 мес;
- посещение детского дошкольного учреждения;
- контакт с детьми, посещающими детское дошкольное учреждение;
- госпитализация в предшествующие 3 мес;

- сахарный диабет;
- недавние путешествия;
- выделение при бактериологическом исследовании устойчивых к бензилпенициллину штаммов *H. influenzae*.

Дозирование амоксициллина + клавулановой кислоты 90 мг/кг/сут (по амоксициллину) целесообразно в следующих случаях:

- проживание в интернатах, детских домах, учреждениях круглосуточного пребывания;
- иммунодепрессивные заболевания/состояния;
- применение глюкокортикоидов/иммунодепрессантов;
- отказ от вакцинации против пневмококковой инфекции или неполный курс иммунизации;
- хронические заболевания органов дыхания;
- выделение при бактериологическом исследовании устойчивых к бензилпенициллину штаммов *S. pneumoniae* [74].

У детей в возрасте ≥ 5 лет при нетяжелом течении ВП в связи с частой «атипичной» этиологией ВП амбулаторно рекомендованы также макролиды (например, азитромицин, кларитромицин или другие макролиды, в инструкции к которым имеются соответствующие показания), являющиеся препаратами выбора наряду с бета-лактамами

антибактериальными препаратами — пенициллинами. Целесообразно выбрать макролид при вероятной (например, на основании эпидемиологических данных) или подтвержденной атипичной этиологии ВП [75–77] (**УУР — В; УДД — 2**). У детей с гиперчувствительностью 1-го типа (анафилаксией) на бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины также назначаются азитромицин, кларитромицин или другие макролиды, в инструкции к которым имеются соответствующие показания.

В качестве альтернативы (при аллергии на макролиды) рекомендовано рассмотреть назначение доксициклина (для детей старше 8 лет!) [78] (**УУР — С; УДД — 5**).

При неэффективности стартовой терапии бета-лактамами антибактериальными препаратами в приведенных выше дозах (фактор, указывающий на атипичную природу пневмонии) следует назначить макролиды или доксициклин, однако перед назначением необходимо исключить осложнения пневмонии [79, 80] (**УУР — С; УДД — 5**).

У детей с не-IgE-опосредованной гиперчувствительностью на бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины рекомендованы цефалоспорины 2–3-го поколения для приема внутрь с целью предотвращения развития аллергических реакций [81–84] (**УУР — С; УДД — 5**). Могут применяться макролиды, в инструкции к которым имеются соответствующие показания.

Рекомендуется использовать парентерально (предпочтительно внутривенно) ампициллин, или комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота, или другой препарат из группы «Комбинации пенициллинов», включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (ингибиторозащищенные пенициллины), или цефтриаксон, или цефотаксим в качестве препарата выбора для исходно здоровых детей любого возраста с ВП (предположительно бактериальной этиологии), госпитализированных в стационар [85] (**УУР — А; УДД — 1**).

Пациентам с пневмонией после достижения положительной динамики на фоне парентерального приема антибактериальных препаратов рекомендован переход на пероральную форму антибиотика (амоксициллин, или амоксициллин + клавулановая кислота, или цефуроксим) с целью минимизации инвазивных манипуляций [2] (**УУР — С; УДД — 5**).

Рекомендуется эмпирически использовать комбинацию бета-лактамажного антибиотика (бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины) и макролида у госпитализированных детей с тяжелым течением ВП и в случаях, когда велика вероятность ВП, вызванной *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*, с целью достижения максимальной эффективности лечения (см. табл. 8) [85] (**УУР — А; УДД — 1**). Могут использоваться макролиды для приема внутрь (азитромицин, кларитромицин и другие макролиды, у которых в инструкции по применению лекарственного средства есть показание «внебольничная пневмония у пациентов в возрасте до 18 лет») или парентерально (внутривенно). В качестве альтернативы при аллергии на макролиды можно использовать доксициклин внутрь (для детей старше 8 лет).

При течении тяжелого гриппа, осложненного пневмонией, рекомендуется назначение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота внутрь или внутривенно, в зависимости от тяжести состояния, с целью терапии бактериальных осложнений [33] (**УУР — С; УДД — 5**).

Не рекомендуется назначать АБТ детям с положительным экспресс-тестом на грипп при отсутствии у них

клинических, лабораторных или рентгенологических признаков бактериальной инфекции [71] (**УУР — С; УДД — 5**).

При выявлении этиологического агента и определении его чувствительности к антибиотикам при микробиологическом (культуральном) исследовании крови или плевральной жидкости на стерильность с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам АБТ рекомендовано скорректировать с целью этиотропного лечения (см. табл. 8) [2] (**УУР — С; УДД — 5**). При получении отрицательных результатов микробиологического исследования крови (плевральной жидкости) на стерильность с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам следует придерживаться базовых рекомендаций, которые были даны выше.

При выделении высокорезистентных к бензилпенициллину и/или цефтриаксону штаммов *S. pneumoniae* рекомендуется рассмотреть назначение цефтаролина фосамила или линезолида внутривенно [86, 87].

В большинстве случаев рекомендуется продолжать АБТ при пневмонии в течение 7–10 дней с целью достижения оптимального эффекта терапии. Возможны и более короткие (5–6 дней), и более длительные курсы АБТ в зависимости от клинической ситуации [2, 26, 88] (**УУР — А; УДД — 2**). Единого мнения по длительности АБТ при ВП у детей нет. При правильно назначенной АБТ ВП через 48–72 ч наступает клиническое и лабораторное улучшение: температура тела снижается < 38,0 °C, появляется аппетит, снижается уровень СРБ. При деструктивных пневмониях такой эффект может наступить позже — через 72–96 ч.

Курс лечения при ВП нетяжелого течения составляет 5–10 дней. Наиболее изучены 10-дневные курсы антибиотиков, но также доказана эффективность коротких курсов терапии (5–7 дней) [85, 89, 90].

Пневмонии с тяжелым течением, в том числе непневмококковые пневмонии (особенно MRSA-этиологии), могут требовать более длительных курсов АБТ — 14 дней и более [91].

При отсутствии бактериемии или у детей с бактериемией, но без вторичных очагов инфекции можно перейти с внутривенной АБТ на прием препарата внутрь через 2–3 дня после начала парентеральной терапии. Смена парентеральной АБТ на пероральную зависит от динамики клинических и параклинических симптомов (лихорадки, кашля, тахипноэ, потребности в дополнительном кислороде, повышения активности и аппетита, купирования лейкоцитоза, снижения уровня СРБ) [92].

При отсутствии положительной динамики или при ухудшении симптомов в течение 48–72 ч после начала АБТ следует провести дополнительные исследования (см. раздел «Диагностика»).

При синпневмоническом плеврите или эмпиеме плевры рекомендуется продолжать АБТ в течение 2–3 нед с целью достижения оптимального эффекта [54, 93] (**УУР — С; УДД — 3**). Продолжительность АБТ при плеврите и эмпиеме плевры зависит от адекватности дренирования плевральной полости (при необходимости) и общего ответа на лечение.

#### Противовирусная терапия

Рекомендуется в максимально ранние сроки назначить этиотропную противовирусную терапию ингибиторами нейраминидазы осельтамивиром с возраста 1 года на 5 дней или занамивиром детям с ВП тяжелого течения при подозрении на грипп А и В во время эпидемиче-

ского подъема заболеваемости гриппом с целью максимально эффективной терапии [2, 33, 94] (**УУР — С; УДД — 5**). Поскольку максимально эффективна именно ранняя противовирусная терапия (в первые 24–48 ч болезни), не следует откладывать лечение до получения результатов исследований на грипп. Отрицательные результаты исследований на грипп (особенно экспресс-тестов), не полностью исключают грипп. Лечение, начатое через 48 ч от появления клинических признаков болезни, может быть эффективно при наиболее тяжелых формах болезни. Осельтамивир и занамивир показали небольшое сокращение времени до начала улучшения самочувствия при гриппе у взрослых. При применении осельтамивира в постмаркетинговом периоде показано увеличение риска тошноты, рвоты, психических расстройств у взрослых и рвоты у детей. Осельтамивир не оказал протективного действия в отношении снижения смертности среди пациентов с гриппом 2009A/H1N1 [95]. При применении занамивира возможен бронхоспазм и другие аллергические реакции [96]. Показано также развитие резистентности вирусов гриппа к ингибиторам нейраминидазы [97].

При принятии решения об использовании ингибиторов нейраминидазы следует соблюдать осторожность и учитывать баланс между пользой и вредом.

#### **Другие виды лечения внебольничной пневмонии**

При быстром наступлении эффекта от антибактериальных препаратов системного действия другие виды терапии следует назначать по строгим показаниям, избегая полипрагмазии.

Детям с ВП при повышении температуры тела > 39–39,5 °C рекомендуется жаропонижающая терапия: препараты группы «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» (ибупрофен с 3 мес (от 5 кг), дозирование препарата в соответствии с инструкцией [98], возможен прием каждые 6–8 ч (максимально 30 мг/кг/сут)) или препараты группы «Другие анальгетики и антипиретики» (парацетамол с 2–3 мес в дозе 10–15 мг/кг по потребности, возможен прием каждые 6 ч (максимально 60 мг/кг/сут)). Жаропонижающую терапию назначают при судорогах или если пациент плохо переносит температуру [99] (**УУР — С; УДД — 5**). У детей с хронической патологией и/или при выраженном дискомфорте, связанном с лихорадкой, возможно назначение препаратов, обладающих жаропонижающим действием, при температуре 38 °C и выше. Если с лихорадкой справиться не удастся, можно перейти с одного препарата, обладающего жаропонижающим действием, на другой, продолжив монотерапию. Чередование этих двух препаратов, обладающих жаропонижающим действием, или применение комбинированных препаратов не имеет существенных преимуществ перед монотерапией одним из этих лекарственных средств.

Плановый прием препаратов, обладающих жаропонижающим действием, не рекомендуется.

Препараты, обладающие жаропонижающим действием, могут затруднять оценку эффекта лечения, порождая чувство ложного благополучия.

Рекомендуется поддерживать адекватный уровень гидратации у детей с ВП. Потребность в жидкости покрывается оральным приемом по желанию, обычно в объеме 50–70% от расчетного суточного объема. Можно давать растворы с низким содержанием натрия, к растворам с высоким содержанием натрия добавляют до 1/2 объема воду, чай, соки. При необходимости (в основном растворы лекарств) в вену вводят не более 1/6 от рас-

четного объема — 25–30 мл/кг/сут [11, 37] (**УУР — С; УДД — 5**). У пациентов с ВП, особенно тяжелой, вследствие выброса антидиуретического гормона задержка воды снижает потребность в жидкости. Инфузии, даже в объеме расчетной суточной потребности, чреваты гипергидратацией, отеком легких и мозга, что нередко выявляется при аутопсии таких детей, умерших от пневмонии, как непосредственная причина смерти.

Коррекцию ацидоза рекомендовано проводить при BE (base excess) –10 и ниже. Введение щелочных растворов (растворы электролитов / растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) без исследования кислотно-основного состояния и газов крови категорически не рекомендуется [100, 101] (**УУР — С; УДД — 5**).

Не рекомендуется рутинно использовать у детей с ВП ингаляционную терапию, так как она не имеет обоснований, эффективность ингаляций селективными бета-2-адреномиметиками, ингаляционными глюкокортикоидами, аминофиллином не доказана [102, 103] (**УУР — С; УДД — 5**).

Не рекомендуется рутинно использовать у детей с ВП противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний, отхаркивающие препараты, муколитические препараты, в том числе патентованные препараты с растительными компонентами, в отсутствие хронической патологии дыхательных путей [72, 104, 105] (**УУР — С; УДД — 5**).

При метапневмоническом плеврите рекомендуются кортикостероиды системного действия — обычно преднизолон (внутри 1 мг/кг/сут в течение 3–4 дней), который способствует снижению лихорадки и СО<sub>2</sub> за 1–2 сут, улучшает общее состояние, что позволяет быстро выписать пациента (см. табл. 5) [11, 37, 43, 81, 82, 106] (**УУР — С; УДД — 5**). Дискуссия в мировой литературе о стероидной терапии пневмоний и плеврита пока не выявила общего мнения. Показана эффективность дексаметазона у детей с «простым» плевритом (его характеристики совпадают с таковыми ПМП) [107].

Не рекомендуется рутинное использование витаминов, в том числе колекальциферола, при лечении пневмонии у детей ввиду отсутствия доказательств их эффективности в данной ситуации [108–112] (**УУР — С; УДД — 1**).

#### **Терапия осложненных пневмоний.**

##### **Оксигенотерапия**

Детям с диагнозом «пневмония с гипоксемией» (при SpO<sub>2</sub> ≤ 92% при дыхании комнатным воздухом) рекомендуется назначать дополнительный (увлажненный) кислород через назальные канюли, аппарат искусственной управляемой вентиляции легких и кислородотерапии или лицевую маску с целью дополнительной дотации кислорода и снижения нагрузки на органы дыхания и сердечно-сосудистую систему. Целевое значение SpO<sub>2</sub> — более 92% [113] (**УУР — С; УДД — 4**). Если носовое дыхание затруднено из-за слизистых выделений, необходимо аккуратно очистить носовые ходы аспиратором. Ажитация может быть признаком гипоксии! Высокопоточная кислородотерапия через назальные канюли или аппарат для СРАР-терапии все чаще, хотя и с осторожностью, используется у детей с респираторным дистрессом с целью избежать интубации и механической вентиляции.

Пациентам с тяжелой пневмонией рекомендовано проведение кардиореспираторной поддержки или экстракорпоральной мембранной оксигенации по показаниям в отделении интенсивной терапии с целью под-

держания жизненно важных функций организма [54] (**УУР — С; УДД — 5**).

Детям с деструктивными пневмониями не рекомендуется смена назначенного антибактериального препарата системного применения, после снижения температуры следует перейти на пероральный препарат [54, 102] (**УУР — С; УДД — 5**). Температура тела снижается обычно после опорожнения некротических полостей, что сопровождается приступом кашля, болей, одышкой (при развитии пневмоторакса).

#### **Ведение пациентов с абсцессом легкого или некротизирующей (деструктивной) пневмонией**

Детям с осложнениями, ассоциированными с пневмонией (абсцессом легкого или деструктивной пневмонией), рекомендуется назначать стартовую терапию внутривенными антибактериальными препаратами [2] (**УУР — С; УДД — 5**). Сохраняющийся периферический абсцесс, не сообщающийся с бронхом, может быть дренирован при помощи эндоскопической аспирации под рентгенологическим контролем. Однако в большинстве случаев происходит самопроизвольное дренирование абсцесса в бронхи, и хирургическое вмешательство не требуется.

#### **Хирургическое лечение пневмонии**

Детям с пневмонией, осложненной плевритом, рекомендовано рассмотреть проведение пункции плевральной полости в зависимости от объема плеврального выпота и выраженности дыхательных нарушений с целью уточнения диагноза и дренирования плевральной полости (табл. 11) [2] (**УУР — С; УДД — 5**). При небольшом или умеренном выпоте (менее 10 мм), а также при положительном эффекте лечения пункция не показана. При массивном выпоте плевральная

пункция с удалением жидкости позволяет оценить ее качество (цитологическое исследование плевральной жидкости) и провести бактериологическое исследование, а также ПЦР-исследование плевральной жидкости. Дренирование показано, если после 1–2 пункций рецидивируют симптомы сдавления легкого быстро накапливающимся гнойным экссудатом [11, 37, 114]. Не рекомендуется проведение анализа pH и содержания в плевральной жидкости сахара, белка, лактатдегидрогеназы, так как эти показатели обычно не влияют на терапевтическую тактику.

#### **Медицинская реабилитация**

При своевременном адекватном лечении неосложненной ВП реабилитации не требуется. Закаливание возобновляют через 2 нед, занятия спортом — через 6 нед (после осложненной пневмонии — через 12 нед).

Детей, перенесших осложненную ВП, рекомендовано наблюдать 4–6 мес, детям, перенесшим плеврит, особенно с отложением фибрина, рекомендованы лечебная физкультура, дыхательная гимнастика [115] (**УУР — С; УДД — 5**).

#### **Профилактика и диспансерное наблюдение**

Одним из главных направлений в профилактике пневмонии, в том числе тяжелого течения, является своевременная вакцинация.

Рекомендовано всем детям при условии отсутствия противопоказаний проведение вакцинации против инфекции *H. influenzae b* с целью профилактики развития пневмонии, вызванной данным возбудителем [116] (**УУР — В; УДД — 1**). Вакцинация против инфекции *H. influenzae b*, проводимая более чем в 184 стра-

**Таблица 11.** Показания для пункции и дренирования плевральной полости при плеврите [2]

**Table 11.** Indications for puncture and drainage of pleural cavity in pleurisy

| Размер выпота                                                                                              | Бактериология                                                                                   | Риск неблагоприятного исхода | Дренаж или торакоскопическая санация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Небольшой, < 10 мм в латеральном синусе <sup>а</sup> или затемнение < 1/4 гемиторакса <sup>б</sup>         | Неизвестна или отрицательный результат микробиологического исследования плевральной жидкости    | Низкий                       | Не показаны                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Умеренный, > 10 мм в латеральном синусе <sup>а</sup> , затемнение > 1/4, но < 1/2 гемиторакса <sup>б</sup> | Результат микробиологического исследования плевральной жидкости отрицательный или положительный | Умеренный                    | Не показаны, если у пациента нет ДН и плевральная жидкость не гнойная (получение плевральной жидкости с помощью торакоцентеза может помочь в определении наличия/отсутствия гнойного выпота и определить показания для проведения дренажа плевральной полости, при получении плевральной жидкости с помощью дренажного катетера достигается и диагностическая, и терапевтическая цель). Показаны, если у пациента есть ДН или если плевральная жидкость гнойная |
| Большой, затемнение более половины гемиторакса <sup>б</sup>                                                | Положительный результат микробиологического исследования плевральной жидкости                   | Высокий                      | Да — в большинстве случаев                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Примечание.** <<sup>а</sup>> — на прямой рентгенограмме в положении лежа на боку на пораженной стороне; <<sup>б</sup>> — на вертикальном прямом снимке. ДН — дыхательная недостаточность.

**Note.** <<sup>а</sup>> — an anteroposterior radiograph in decubitus position on the affected side; <<sup>б</sup>> — a vertical straight radiograph. RF — respiratory failure.

нах, снизила заболеваемость ее инвазивными формами до уровня < 1–2 на 100 тыс. детей 0–5 лет [117]. Элиминация *H. influenzae b* вызвала некоторый рост доли других типов *H. influenzae*, прежде всего типа *a* (*Hia*), особенно у северных народов США и Канады, где поставлен вопрос о создании *Hia*-вакцины и ведутся соответствующие разработки [118].

Рекомендовано всем детям при условии отсутствия противопоказаний проведение вакцинации против пневмококковой инфекции с целью профилактики пневмонии, вызванной данным возбудителем [119–123] (**УУР — А; УДД — 1**). Вакцинация снизила частоту вызванных вакцинными серотипами бактериальных пневмоний у детей в США на 74–91%, частоту всех пневмококковых пневмоний — на 63% (с плевритом — на 53%), всех ВП — на 16 %, амбулаторных визитов детей ≤5 лет по поводу пневмонии — на 68%. После внедрения вакцины для профилактики пневмококковых инфекций (13-валентной) снижение частоты госпитализаций составило до 2 лет — на 21%, 2–5 лет — на 17% и > 5 лет — на 4%. Через 3–5 лет после начала вакцинации частота инвазивных пневмоний нарастает за счет невакцинных серотипов (чаще серотипы 10А, 11А и 15-я серогруппа), не достигая довакцинального уровня. Это побуждает к созданию вакцин, содержащих 15–20 серотипов.

Рекомендуется всем детям при условии отсутствия противопоказаний вакцинация против кори и коклюша, а также ежегодная вакцинация против гриппа с целью профилактики развития пневмонии [33] (**УУР — С; УДД — 5**).

Родителей и взрослых, ухаживающих за детьми до 6 мес, рекомендуется вакцинировать от вируса гриппа с целью профилактики заболевания гриппом, в том числе пневмонией, у детей [2] (**УУР — С; УДД — 5**).

Младенцам из групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции рекомендуется проводить сезонную иммунопрофилактику моноклональными антителами к РСВ (паливизумаб) (см. клинические рекомендации «Острый бронхит») [2] (**УУР — С; УДД — 5**).

Рекомендуется исключить контакт всех детей с табачным дымом (в том числе пассивное курение) с целью профилактики бронхитов и предотвращения других патологических эффектов данного воздействия [124] (**УУР — А; УДД — 2**).

### Организация оказания медицинской помощи

Лечение неосложненной ВП в большинстве случаев осуществляется амбулаторно. Госпитализация требуется для детей с тяжелым течением пневмонии, с признаками осложненной пневмонии, после неэффективной стартовой терапии ПМП.

До наступления эффекта от терапии пациентам с тяжелой пневмонией рекомендуется постельный режим, после снижения температуры — полупостельный, через 3–5 дней — общий с прогулками. Важно проветривание помещения.

Должны быть госпитализированы в круглосуточный стационар дети с ВП в следующих случаях:

- с симптомами ДН (см. табл. 4) и гипоксией ( $SpO_2 \leq 92\%$ );
- с тяжелой ВП;
- с осложненной ВП;
- первых 6 мес жизни с бактериальной ВП;
- с вероятной или верифицированной пневмонией, вызванной возбудителем с высокой вирулентностью (например, метициллинрезистентный штамм *S. aureus*);

- с пневмонией, адекватный уход за которыми и лечение в домашних условиях не могут быть обеспечены на должном уровне.

Дети с нетяжелой пневмонией, без гипоксемии ( $SpO_2 > 92\%$ ), не имеющие «опасных» признаков (могут пить, нет повторной рвоты, нет судорог, нарушения сознания, нет тяжелой недостаточности питания) могут получать лечение пероральными антибиотиками в домашних условиях.

Дети с ВП должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии с круглосуточным кардиореспираторным мониторингом в следующих случаях:

- если ребенку требуется искусственная вентиляция легких;
  - если ребенку требуется неинвазивная искусственная вентиляция легких (аппарат для СРАР-терапии);
  - если нарастает ДН, имеет место постоянная тахикардия или ребенок нуждается в кардиотонической поддержке;
- если у ребенка сохраняется  $SpO_2 \leq 92\%$ , несмотря на адекватную оксигенотерапию;
- если у ребенка нарушено сознание.

### Ведение пациентов с недостаточным ответом на проводимую терапию

Основной критерий эффективности АБТ — снижение лихорадки до значений ниже 38 °С и купирование ДН.

Детям, которые не отвечают на проводимое в течение 48–72 ч лечение, необходимо провести следующее:

- клиническое и лабораторное обследование для оценки динамики состояния (клинический анализ крови, исследование уровня СРБ);
- другие тесты — по показаниям;
- рентгенологическое исследование для оценки динамики легочных и плевральных изменений;
- при наличии показаний — решение вопросов о плевральной пункции, о смене антибиотика.

### Критерии выписки из стационара

Пациент может быть выписан из стационара при документированном общем улучшении состояния, включая активность, аппетит, снижение лихорадки, и при  $SpO_2$  более 95% при дыхании комнатным воздухом в течение не менее 12–24 ч. Пациент не может быть выписан из стационара, если у него сохраняются ДН, тахипноэ или тахикардия. Обязательное условие выписки ребенка на ранних сроках — если родители способны обеспечить адекватное завершение лечения в домашних условиях. Ранняя выписка из стационара при быстром эффекте лечения (на 3–4-й день, если есть условия дома), в том числе при повышенной СОЭ, сохранении кашля и аускультативных изменений в легких, позволяет избежать суперинфекции.

Дети, находившиеся на ИВЛ, могут быть переведены из отделения интенсивной терапии не ранее чем через 12–24 ч после экстубации при условии стабильного состояния и рентгенологического подтверждения отсутствия нарастания плеврального выпота или пневмоторакса.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходы и прогноз пневмонии зависят от тяжести течения, наличия осложнений, иммунного статуса пациента. В большинстве случаев при своевременном и адекватном лечении прогноз ВП благоприятный. Несвоевременно или неправильно леченная пневмония может закончиться развитием пневмосклероза и дефор-

мацией бронхов в зоне поражения. Такие исходы сейчас редки, в основном у детей с муковисцидозом, пороками развития бронхиального дерева, первичной цилиарной дискинезией и иммунодефицитными состояниями. Вместе с тем смертность от пневмоний остается высокой, особенно в развивающихся странах (см. раздел «Эпидемиология»).

Анализ факторов, влияющих на прогноз ВП, показывает ключевую роль практического применения и следования национальным рекомендациям при выборе терапевтической тактики [125]. Важнейшую роль играет как можно более раннее назначение антибиотиков [126–128]. Позднее обращение за помощью может значительно ухудшить прогноз пневмонии. Серьезной причиной неблагоприятного исхода является избыточная гидратация, в том числе внутривенные инфузии жидкости.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCE SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // *Трудный пациент*. — 2009. — Т. 7. — № 1-2. — С. 35–39 [Geppe NA, Rozinova NN, Volkov IK, Mizernitskii YuL. Rabochaya klassifikatsiya osnovnykh klinicheskikh form bronkhologochnykh zabolevaniy u detei. *Trudnyi patsient*. 2009;7(1-2):35–39. (In Russ).]
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):617–630. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir625>
3. *Pocket book of hospital care for children*: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2013.
4. Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации / Российское респираторное общество; Межрегиональное педиатрическое респираторное общество; Федерация педиатров стран СНГ; Московское общество детских врачей. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: Clinical guidelines. Russian Respiratory Society; Interregional Pediatric Respiratory Society; Federation of Pediatricians of the CIS countries; Moscow Society of Pediatric Doctors. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
5. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701–707. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.701>
6. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870>
7. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, et al. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol*. 2019;36(S02):S54–S57. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691801>
8. Kaz SE, Williams D. Pediatric community-acquired pneumonia in the United States: changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):47–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.002>

#### ORCID

**А.А. Баранов**

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Р.С. Козлов**

<https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**И.В. Андреева**

<https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

**М.Д. Бакрадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-6474-6766>

**Е.А. Вишнева**

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Т.В. Куличенко**

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

**Н.А. Маянский**

<https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

**А.С. Полякова**

<https://orcid.org/0000-0003-4655-3375>

**Л.Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**В.К. Таточенко**

<https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

**О.У. Стецюк**

<https://orcid.org/0000-0002-7316-9187>

**М.В. Федосеенко**

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

9. Gareca Perales J, Soleto Ortiz L, Loayza Mafayle R, et al. Diagnosis of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Children. A Multicenter Experience in Bolivia. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):32–38. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002909>
10. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children. Matched Case-Control study. *Thorax*. 2015;70(9):847–853. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206933>
11. Таточенко В.К., Федоров А.М., Краснов М.В. и др. Острые пневмонии у детей / под ред. В.К. Таточенко. — Чебоксары: Издательство Чувашского университета; 1994. — 323 с. [Tatochenko VK, Fedorov AM, Krasnov MV, et al. *Ostrye pnevmonii u detei*. Tatochenko VK, ed. Cheboksary: Chuvash University Press; 1994. 323 p. (In Russ).]
12. Pritt BS, Aubry MC. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(6):510–517. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.06.005>
13. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия легких при COVID-19. [Samsonova MV, Chernyaev AL, Mikhaleva LM, et al. *Patologicheskaya anatomiya legkikh pri COVID-19*. (In Russ).] Доступно по: [https://patologoanatom.belzdrav.ru/upload/O\\_patologoanatom/covid-19/0605/mv\\_samsonova\\_covid-19\\_.pdf](https://patologoanatom.belzdrav.ru/upload/O_patologoanatom/covid-19/0605/mv_samsonova_covid-19_.pdf). Ссылка активна на 14.02.2022.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):635–639. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000168749.82105.64>
15. Mishaan AM, Mason EO Jr, Martinez-Aguilar G, et al. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(3):201–206. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000151107.29132.70>
16. *Proportions of child death by cause*: Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2014.
17. Kucova P, Kantor L, Fiserova K, et al. Bacterial Pathogens and Evaluation of a Cut-Off for Defining Early and Late Neonatal Infection. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(3):278. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030278>

18. Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):939–941. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181723751>
19. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood and adolescent immunization schedules — United States, 2009. *Pediatrics*. 2009;123(1):189–190. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3306>
20. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):681–686. doi: <https://doi.org/10.1086/422996>
21. Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother*. 2006;12(6):372–379. doi: <https://doi.org/10.1007/s10156-006-0476-5>
22. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. *Paediatr Respir Rev*. 2019;32:3–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.06.001>
23. Esposito S, Patria MF, Tagliabue C, et al. CAP in children. In: *European Respiratory Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia*. Chalmers J, Pletz M, Aliberti S, eds. 2014. pp. 130–139.
24. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 84–90. [Kuzmenkov AY, Trushin IV, Avramenko AA, et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (In Russ).]
25. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5. — № 1. — С. 7–12. [Baranov A, Namazova L, Tatochenko V. Pneumococcal infection and associated diseases — a serious problem of modern health care. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2008;5(1):7–12. (In Russ).]
26. Козлов Р.С., Синопальников А.И., Зайцева О.В. и др. Ингибиторозащитный амоксициллин с повышенным содержанием амоксицилина и соотношением действующих компонентов 14:1: место в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. Резолюция Экспертного совета // *Клинический разбор в общей медицине*. — 2021. — № 2. — С. 6–14. — doi: <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00036> [Kozlov RS, Sinopalnikov AI, Zaitseva OV, et al. Inhibitor-protected amoxicillin with increased amoxicillin content and active ingredients ratio of 14:1: the use for treatment of community-acquired respiratory infections and ENT infections in children. Expert Council resolution. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2:6–14. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00036>]
27. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl\_5):v14–v21. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dky065>
28. Иванова О.В., Эйдельштейн И.А., Ромашов О.И., Козлов Р.С. Оценка влияния мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающих устойчивость к макролидам, на тяжесть течения внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста, находившихся на лечении в Смоленском военном госпитале // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2020. — Т. 22. — № 4. — С. 306–312. — doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.306-312> [Ivanova OV, Edelstein IA, Romashov OI, Kozlov RS. Effect of 23S rRNA gene mutations in *Mycoplasma pneumoniae* on severity of community-acquired pneumonia in young adult patients treated at the Smolensk military hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(4):306–312. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.306-312>]
29. Анализ распространенности мутаций резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma pneumoniae* // *AMRcloud*. — 08 апреля 2021. [Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae*. In: *AMRcloud*. April 08, 2021. (In Russ).] Доступно по: <https://amrcloud.net/ru/project/demares>. Ссылка активна на 14.02.2022.
30. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004;82(12):895–903.
31. Заболеваемость населения России в 2000–2009 гг. Статистические материалы МЗСР РФ. [The incidence of the population of Russia in 2000–2009. Statistical materials of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. (In Russ).]
32. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2013. — Т. 15. — № 4. — С. 246–260. [Kozlov RS, Krechikova OI, Muravyev AA, et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0–5 Years in Russia and Role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the Etiology of the Diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(4):246–260. (In Russ).]
33. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2;i1–23. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
34. Levels and trends in child mortality: Report 2014. United Nations Inter Agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF, WHO, The World Bank, United Nations Population Division. New York; 2014.
35. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: evidence summaries. Geneva: World Health Organization; 2014.
36. Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. Application of the World Health Organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):561–564. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31824da716>
37. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. — 7-е изд. — М.: Бопре; 2019. — 300 с. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detei*. 7th ed. Moscow: Bopre; 2019. 300 p. (In Russ).]
38. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):439–450. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70017-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70017-4)
39. Ginsburg AS, Lenahan JL, Izadnegahdar R, Ansermino JM. A Systematic Review of Tools to Measure Respiratory Rate in Order to Identify Childhood Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1116–1127. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2233CI>
40. Boyd K. Back to the Basics: Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatr Ann*. 2017;46(7):e257–e261. doi: <https://doi.org/10.3928/19382359-20170616-01>
41. Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jørgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195288. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195288>
42. Манеров Ф.К. Диагностика и терапия острой пневмонии у детей при разных вариантах течения: дис. ... докт. мед. наук. — Новокузнецк; 1990. [Manerov FK. *Diagnostika i terapiya ostroi pnevmonii u detei pri raznykh variantakh techeniya*. [dissertation]. Novokuznetsk; 1990. (In Russ).]
43. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 1. — С. 9–21. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21> [Tatochenko VK. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):9–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21>]
44. McIntosh K. Community-Acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 429–437. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra011994>

45. Crawford SE, Daum RS. Bacterial pneumonia, lung abscess and empyema. In: *Pediatric respiratory medicine*. Taussig LM, Landau LI, eds. 2nd ed. Mosby, Inc.; 2008. pp. 501–553. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-032304048-8.50039-6>
46. Бакрадзе М.Д., Куличенко Т.В., Митюшин И.Л. и др. *Лихорадящий ребенок* / под ред. А.А. Баранова. — М.: Педиатръ; 2017. — 320 с. [Bakradze MD, Kulichenko TV, Mityushin IL, et al. *Likhoradyashchii rebenok*. Baranova AA, et al. Moscow: Peditr; 2017. 320 p. (In Russ.)]
47. Goodman D, Crocker ME, Pervaiz F. Challenges in the diagnosis of paediatric pneumonia in intervention field trials: recommendations from a pneumonia field trial working group. *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):1068–1083. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30249-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30249-8)
48. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0770-3>
49. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2015;5(6):324–336. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0138>
50. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):71. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5>
51. *ERS handbook of paediatric respiratory medicine*. Eber E, Midulla F, eds. Sheffield: European Respiratory Society; 2013. 719 p.
52. Hosseini SM, Poorolajal J, Karami M, Ameri P. Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumonia in Iran: A Meta-Analysis. *J Res Health Sci*. 2015;15(3):141–146.
53. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7(10):e1000348. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000348>
54. Fernando M de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396(10253):786–798. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31550-6)
55. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 11 от 07.05.2021. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): temporary guidelines. Version 11 from 05/07/2021 (In Russ.)]
56. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: методические рекомендации. Версия 2 от 03.07.2021. [Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei: temporary guidelines. Version 2 from 03/07/2021 (In Russ.)]
57. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С. и др. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 43–50. [Uchaykin VF, Spichak TV, Kim SS, et al. Revealing of respiratory viruses and atypical bacteria in children with pneumonia and healthy children for ten years of observation. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(2):43–50. (In Russ.)]
58. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001444. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001444>
59. Copete AR, Vera C, Herrera M, et al. Mycoplasma pneumoniae in children with and without community-acquired pneumonia. What do PCR and serology say? *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e104–e108. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002636>
60. Guiso N, Berbers G, Fry NK, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(3):307–312. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1104-y>
61. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(4):323–334. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy046>
62. Andronikou S, Lambert E, Halton J, et al. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1405–1411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3944-4>
63. Le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1392–1398. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3827-8>
64. Levinsky Y, Mimouni FB, Fisher D, Ehrlichman M. Chest radiography of acute paediatric lower respiratory infections: experience versus interobserver variation. *Acta Paediatr*. 2013;102(7):e310–e314. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12249>
65. Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):490–493. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000622>
66. Novack V, Avnon LS, Smolyakov A, et al. Disagreement in the interpretation of chest radiographs among specialists and clinical outcomes of patients hospitalized with suspected pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2006;17(1):43–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.07.008>
67. Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emerg Radiol*. 2010;17(4):285–290. doi: <https://doi.org/10.1007/s10140-009-0854-2>
68. Weigl J. Community acquired pneumonia in Germany. In: *21th Annual Meeting of ESPID*, Taormina, Sicily, April 9–12, 2003. Abstr. 47. p. 24.
69. Orso D, Ban A, Guglielmo N. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound*. 2018;21(3):183–195. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-018-0306-5>
70. El Fahimi N, Calleja MA, Ratnayake L, Ali I. Audit of a multidisciplinary approach to improve management of community-acquired pneumonia. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(4):223–225. doi: <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2017-001368>
71. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD004874. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-15>
72. *Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia: Guideline*. NSW Health; 2018. Available online: [https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018\\_007.pdf](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_007.pdf). Accessed on February 15, 2023.
73. Амоксициллин Диспертаб®. Регистрационное удостоверение № ЛП-006567. Дата регистрации: 13.11.2022 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Amoxicillin Dispertab®. Registration certificate No. ЛП-006567. Registration date: November 13, 2022. In: *State Register of Medicines: official website*. (In Russ.)] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3235dc2e-7f7b-4d14-875d-fe3e1d5a66b1](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3235dc2e-7f7b-4d14-875d-fe3e1d5a66b1). Ссылка активна на 02.02.2023.
74. Амосин®. Регистрационное удостоверение № ЛС-001736. Дата регистрации: 13.08.2010 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Amosin®. Registration certificate No. ЛС-001736. Registration date: August 13, 2010. In: *State Register of Medicines: official website*. (In Russ.)] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=55024c57-ba7a-4584-bfa7-a1a0ab61da4d](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=55024c57-ba7a-4584-bfa7-a1a0ab61da4d). Ссылка активна на 02.02.2023.
75. Aurangzeb B., Hameed A. Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13(12):704–707.
76. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(2):98–104. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199902000-00004>
77. Schönwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babić L, et al. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical

- pneumonias. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25 Suppl A:123–126. doi: [https://doi.org/10.1093/jac/25.suppl\\_a.123](https://doi.org/10.1093/jac/25.suppl_a.123)
78. Ушкалова Е.А. Применение доксициклина у детей и подростков // *Фарматека*. — 2005. — № 15. — С. 18. [Ushkalova EA. Primenenie doksitsiklina u detei i podrostkov. *Farmateka*. 2005;(15):18. (In Russ).]
79. Chiappini E, Mazzantini R, Bruzzese E, et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(3):231–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.11.011>
80. Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, et al. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatr Int Child Health.* 2018;38(Suppl1):S66–S75. doi: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>
81. Matsubara K, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother.* 2009;15(6):380–383. doi: <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0715-7>
82. Lee H, Yun KW, Lee HJ, Choi EH. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):23–34. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1414599>
83. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136–144. doi: <https://doi.org/10.2174/1872213X12666180621163821>
84. Цефуроксим. Регистрационное удостоверение № ЛП-000003. Дата регистрации: 02.03.2007 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Cefuroxime. Registration certificate No. ЛП-000003. Registration date: Marth 02, 2007. *State Register of Medicines*: official website. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ffcb5e06-1df5-4860-8d95-7bd11e4f869b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ffcb5e06-1df5-4860-8d95-7bd11e4f869b). Ссылка активна на 02.02.2023.
85. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005976. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005976.pub2>
86. Зинфор®. Регистрационное удостоверение № ЛП-001912. Дата регистрации: 20.11.2012 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Zinfo®. Registration certificate No. ЛП-001912. Registration date: November 20, 2012. *State Register of Medicines*: official website. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8035dfec-e622-4f1e-b152-c429567cb058](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8035dfec-e622-4f1e-b152-c429567cb058). Ссылка активна на 02.02.2023.
87. Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, et al. A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients With Community-acquired Pneumonia Treated With Ceftaroline Versus Ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(7):752–759. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001159>
88. *Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing*. NICE guideline [NG138]. September 2019. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>. Accessed on February 15, 2023.
89. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(Suppl 1):29–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.003>
90. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia. The SAFER randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175(5):475–482. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6735>
91. Same RG, Amoah J, Hsu AJ, et al. The Association of Antibiotic Duration With Successful Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(3):267–273. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa055>
92. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):289–294. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182002d14>
93. Bradley JS, Ching DK, Hart CL. Invasive bacterial disease in childhood: efficacy of oral antibiotic therapy following short course parenteral therapy in non-central nervous system infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6(9):821–825.
94. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, et al. Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP). *An Pediatr (Barc).* 2015;83(3):217.e1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.12.002>
95. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD008965. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub3>
96. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42):1–242. doi: <https://doi.org/10.3310/hta20420>
97. Реленза. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000095. Дата регистрации: 31.05.2007 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Relenza. Registration certificate No. ЛСР-000095. Registration date: May 31, 2007. *State Register of Medicines*: official website. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5edcae9f-e8f3-4227-9939-e5aa7fdf1e9b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5edcae9f-e8f3-4227-9939-e5aa7fdf1e9b). Ссылка активна на 02.02.2023.
98. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis.* 2011;11:134. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-134>
99. Нурофен® для детей. Регистрационное удостоверение № П N014745/01. Дата регистрации: 22.08.2008 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Nurofen® for children. Registration certificate No. П N014745/01. Registration date: August 22, 2008. *State Register of Medicines*: official website. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=58ea2be8-b33b-4924-9fab-97a5825084a6](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=58ea2be8-b33b-4924-9fab-97a5825084a6). Ссылка активна на 02.02.2023.
100. Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии / под ред. А.А. Баранова. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Rukovodstvo po ambulatorno-klinicheskoy pediatrii. Baranov AA, ed. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
101. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20183083. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3083>
102. Duke T, Molyneux EM. Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconsider. *Lancet.* 2003;362(9392):1320–1323. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14577-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14577-1)
103. Barson WJ. Pneumonia in children: Inpatient treatment. In: *UpToDate*. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-inpatient-treatment?search=pneumonia%20acidosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default](https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-inpatient-treatment?search=pneumonia%20acidosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default). Accessed on February 15, 2023.
104. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Adjunct Systemic Corticosteroid Therapy in Children With Community-Acquired Pneumonia in the Outpatient Setting. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(1):21–27. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piu017>
105. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(3):255–259. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199603000-00015>
106. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD006088. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006088.pub2>
107. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD007720. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720.pub3>
108. Tagarro A, Otheo E, Baquero-Artigao F, et al. Dexamethasone for parapneumonic pleural effusion: a randomized, double-blind, clinical trial. *J Pediatr.* 2017;185:117–23.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.043>
109. Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia.

- Cochrane Database Syst Rev. 2018;7(7):CD011597. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011597.pub2>
110. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD000980. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>
111. Padhani ZA, Moazzam Z, Ashraf A, et al. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013134. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013134.pub2>
112. Wu T, Ni J, Wei J. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(3):CD003700. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003700.pub2>
113. Brown N, Roberts C. Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: a meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1437–1442. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250410022143>
114. Kumar RM, Kabra SK, Singh M. Efficacy and acceptability of different modes of oxygen administration in children: implications for a community hospital. *J Trop Pediatr.* 1997;43(1):47–49. doi: <https://doi.org/10.1093/tropej/43.1.47>
115. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, et al. Management of children with empyema: pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(5):475–480. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21200>
116. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 352 с. — (Библиотека врача специалиста). [Malyavin AG, Epifanov VA, Glazkova II. *Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh organov dykhaniya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 352 p. (Biblioteka vracha-spetsialista). (In Russ).]
117. Swingle GH, Michaels D, Hussey GGD. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4(4):CD001729. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001729>
118. The Green Book. *Immunization against infectious disease.* 2013. Part 2. Ch. 16. pp. 127–143.
119. Cox AD, Barreto L, Ulanova M, et al. Developing a vaccine for Haemophilus influenzae serotype a: Proceedings of a workshop. *Can Commun Dis Rep.* 2017;43(5):89–95. doi: <https://doi.org/10.14745/ccdr.v43i05a02>

120. Wiese AD, Griffin MR, Grijalva CG. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for pneumonia in the United States. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(4):327–341. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1582337>
121. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(4):CD004977. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004977.pub2>
122. Singhs HL, De Wals P, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2135–2143. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy920>
123. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine.* 2013;31(45):5289–5295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.025>
124. Ewald H, Briel M, Vuichard D, et al. The clinical effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(9):139–146. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0139>
125. Jones LL, Hashim A, McKeever T, et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2011;12(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-5>
126. Waterer G, Bennett L. Improving Outcomes From Community-acquired Pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(3):219–225. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000155>
127. Gattarello S, Borgatta B, Sole-Violan J, et al. Investigators Cls. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013). *Chest.* 2014;146(1):22–31. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.13-1531>
128. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637–644. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.637>

Статья поступила: 20.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 20.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-педиатры
- Врачи-инфекционисты
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи аллергологи-иммунологи
- Врачи-рентгенологи
- Врачи функциональной диагностики
- Врачи-пульмонологи
- Студенты медицинских вузов
- Обучающиеся в ординатуре

При разработке соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (см. ниже).

### Методы, использованные для анализа доказательств

Обзоры опубликованных метаанализов.

Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

### Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

## Метод валидации рекомендаций

Внешняя экспертная оценка.  
Внутренняя экспертная оценка.

## Описание метода валидации рекомендаций

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомились педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, и в случае необходимости в клинические рекомендации вносились поправки.

## Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

## Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

## Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиций доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

**Table 1.** Scale of assessment of levels of evidence (LE) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

| УДД | Расшифровка                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа                                                                                         |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования          |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая                                                                                                                                                                                                 |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов                                                                                                                                                                                           |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 2.** Scale of assessment of levels of evidence (LE) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

| УДД | Расшифровка                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Систематический обзор РКИ с применением метаанализа                                                              |
| 2   | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа |
| 3   | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                    |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»     |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов      |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 3.** Scale of assessment of grades of recommendation (GR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

| УУР | Расшифровка                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A   | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                              |
| B   | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)               |
| C   | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)) |

**От редакции:** 8 декабря 2022 года состоялась VIII Всероссийская конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Педиатрические чтения», посвященная памяти великих российских ученых-педиатров А.А. Колтыпина, Д.Д. Лебедева, П.А. Пономаревой, Н.С. Кисляк. Представляем вашему вниманию научные работы молодых ученых – победителей и призеров конференции.

## Секция «Научно-исследовательские работы»

### II место

Ю.О. Ткач, Л.В. Левчук

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

# Особенности введения прикорма и физическое развитие детей первого года жизни

Автор, ответственный за переписку:

Ткач Юлия Олеговна, студентка 4-го курса педиатрического факультета УГМУ Минздрава России

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел.: +7 (912) 293-91-68, e-mail: yliutkach@gmail.com

**Обоснование.** Рациональное вскармливание со своевременным введением прикорма обеспечивает оптимальные темпы физического и психомоторного развития, является наиболее эффективным способом профилактики хронических неинфекционных заболеваний и программирования здоровья в течение жизни человека. **Цель исследования** — проанализировать своевременность назначения прикорма детям первого года жизни во взаимосвязи с физическим развитием. **Методы.** Разработан онлайн-опросник с использованием сервиса Google Формы, проанализированы ответы матерей 108 детей в возрасте от 5 мес до 3 лет. Физическое развитие оценивали с помощью программы WHO Anthro. **Результаты.** Сроки введения первого прикорма соответствовали Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019) у 89,8% ( $n = 97$ ), после 6 мес прикормы вводили 6,5% ( $n = 7$ ), до 4 мес — 3,7% ( $n = 4$ ). Первым прикормом чаще являлось овощное пюре (65,7%;  $n = 71$ ), реже — каша (18,5%;  $n = 20$ ) или фруктовое пюре (13,9%;  $n = 15$ ). Мясное пюре включали в питание после 8 мес 57,4% ( $n = 62$ ). Среднее значение показателя z-score индекса массы тела к возрасту у детей при позднем введении прикорма составило  $-1,1 \pm 0,58$ , что оказалось достоверно ниже, чем при своевременном введении:  $0,08 \pm 0,11$ ;  $p \leq 0,05$ . **Заключение.** Позднее назначение прикорма, особенно продуктов с высокой биологической ценностью, приводило к нарушению пищевого статуса в виде дефицита массы тела у детей как на естественном, так и на искусственном вскармливании.

**Ключевые слова:** прикорм, вскармливание, дети, физическое развитие

**Для цитирования:** Ткач Ю.О., Левчук Л.В. Особенности введения прикорма и физическое развитие детей первого года жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):42–46. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2523>

## ОБОСНОВАНИЕ

Рациональное вскармливание со своевременным введением прикорма обеспечивает оптимальные темпы физического и психомоторного развития ребенка, способствует профилактике хронических неинфекционных заболеваний и программирует здоровье человека на длительный период жизни [1]. В течение последних десятилетий в Российской Федерации значительно изменились сроки введения в питание детей первого года жизни продуктов, отличающихся от грудного молока или молочной смеси. В 80-х гг. прошлого века введение прикорма начинали в первые месяцы жизни [2]. Со временем возраст назначения прикорма сместился на более старший, и научные исследования, выполненные отечественными и зарубежными учеными, убедительно доказали целесообразность введения новых пищевых продуктов в питание грудных детей в интервале от 4 до 6 мес при обязательном учете

как национальных традиций питания, так и индивидуальных особенностей ребенка [3–6]. Авторы посчитали важным провести анализ последовательности и времени назначения прикорма детям во взаимосвязи их с физическим развитием.

## Цель исследования

Провести анализ введения прикорма на первом году жизни.

## Задачи

Проанализировать соответствие сроков введения прикорма рекомендациям Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019). Оценить физическое развитие детей, находящихся на разных видах вскармливания. Установить взаимосвязь сроков введения прикорма и физического развития детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был разработан онлайн-опросник с использованием сервиса Google Формы (см. Приложение) и предложен матерям 108 детей в возрасте от 5 мес до 3 лет. Средний возраст составил 1 год 6 мес  $\pm$  8 мес, мальчиков — 60 человек (55,6%), девочек — 48 человек (44,4%). Анкета включала вопросы о характере вскармливания, сроках назначения и виде первого и последующих прикорма, наличии нежелательных реакций на введение новой пищи, источнике информации о прикормах и их значении для здоровья ребенка. Физическое развитие оценивали с помощью программы WHO Anthro (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>).

## Критерии включения

Критерии включения в исследование: возраст детей от 5 мес до 3 лет, доношенность, отсутствие врожденных и наследственных заболеваний.

## Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Методы описательной статистики включали расчет среднего арифметического ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Выявление статистически значимых различий между сравниваемыми группами при нормальном распределении выборки проводилось с применением методов дисперсионного анализа и  $t$ -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам анкетирования выявлено, что средняя длина тела при рождении у детей независимо от пола составила  $52,3 \pm 1,3$  см. У мальчиков и девочек средняя масса тела при рождении практически не отличалась и составила  $3465,5 \pm 234,6$  г и  $3438,2 \pm 387,7$  г соответственно. Более половины обследованных детей на первом году жизни находились на грудном вскармливании (63,0%;  $n = 68$ ); каждый пятый получал искусственные молочные смеси (22,2%;  $n = 24$ ), на смешанном вскармливании были 14,8% ( $n = 16$ ). Все дети, находившиеся на искусственном и смешанном вскармливании, получали адаптированные молочные смеси,

в большинстве случаев — физиологические (88%), 12% получали смеси для детей с особыми потребностями (на основе частично или высокогидролизованного белка, антирефлюксные).

При оценке физического развития по международным стандартам ВОЗ установлено, что половина детей имела средний рост (56,5%;  $n = 61$ ) и более половины — среднюю массу тела (66,7%;  $n = 72$ ).

Анкетирование показало, что большинство матерей (89,8%;  $n = 97$ ) вводили прикормы в соответствии с рекомендациями Программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019), т.е. в интервале 4–6 мес. Позднее введение прикорма (после 6 мес) отмечено у 6,5% ( $n = 7$ ), раннее введение (до 4 мес) — у 3,7% ( $n = 4$ ). То есть у каждого десятого ребенка сроки назначения первого прикорма были нарушены. В качестве первого прикорма матери чаще выбирали овощное пюре (65,7%;  $n = 71$ ), реже — кашу (18,5%;  $n = 20$ ) или фруктовое пюре (13,9%;  $n = 15$ ). В двух семьях первым прикормом было содержание маминой тарелки. Особого внимания заслуживает нарушение сроков введения продуктов с высокой биологической ценностью: 57,4% ( $n = 62$ ) включали в питание мясное пюре после 8 мес, 43,5% ( $n = 47$ ) поздно вводили злаковый прикорм, 18,5% ( $n = 20$ ) — овощное пюре. С другой стороны, сохраняется традиция раннего введения (до 8 мес) фруктового сока — у 34,3% ( $n = 37$ ), творога — у 30,6% ( $n = 33$ ), кефира — у 17,6% ( $n = 19$ ) и цельного коровьего молока — у 11,1% ( $n = 12$ ). Основные нарушения сроков введения прикорма представлены в таблице.

Нежелательные реакции при введении прикорма отметили 26 матерей (24,1%), чаще — в виде аллергических реакций (18,5%;  $n = 20$ ), реже — функциональных нарушений пищеварения (5,5%;  $n = 6$ ). Большинство опрошенных (81,5%;  $n = 88$ ) получали рекомендации по введению прикорма от участкового врача-педиатра или медицинской сестры; 27,8% ( $n = 30$ ) использовали сведения из интернета; 23,1% ( $n = 25$ ) изучали материалы научных медицинских источников; 15,5% ( $n = 20$ ) родителей прислушивались к мнению старших членов семьи; 13,9% ( $n = 15$ ) — к мнению подруг и знакомых и 8,3% ( $n = 9$ ) родителей использовали собственный опыт

Yulia O. Tkach, Larisa V. Levchuk

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

## Features of Supplemental Feeding Implementation and Physical Development of Infants

**Background.** Balanced feeding with timely supplemental feeding implementation ensures optimal rates of physical and psychomotor development. It is the most effective way for preventing chronic non-communicable diseases and programming health during human life. **Objective.** The aim of the study is to analyze the timing of the supplemental feeding administration in infants regarding their physical development. **Methods.** Online questionnaire was developed via Google Forms. Responses from mothers of 108 children aged from 5 months to 3 years were analyzed. Physical development was evaluated via the WHO Anthro program. **Results.** The timing of first supplemental feeding implementation corresponded to the Optimizing program on infants feeding in Russian Federation (2019) in 89.8% ( $n = 97$ ) of cases, after 6 months — 6.5% ( $n = 7$ ) of cases, and before 4 months — 3.7% ( $n = 4$ ) of cases. The first supplemental feeding most commonly was vegetable puree (65.7%;  $n = 71$ ), less often — porridge (18.5%;  $n = 20$ ), or fruit puree (13.9%;  $n = 15$ ). The meat puree was implemented after 8 months in 57.4% ( $n = 62$ ) of cases. The mean of z-score for the body mass index to age ratio in children with late supplemental feeding implementation was  $-1.1 \pm 0.58$ . It has turned out to be significantly lower than in case of timely administration:  $0.08 \pm 0.11$ ;  $p \leq 0.05$ . **Conclusion.** Late supplemental feeding administration (especially foods with high biological value) resulted in nutritional status violation through body weight deficiency in children both on breastfeeding and formula feeding.

**Keywords:** supplemental feeding, feeding, children, physical development

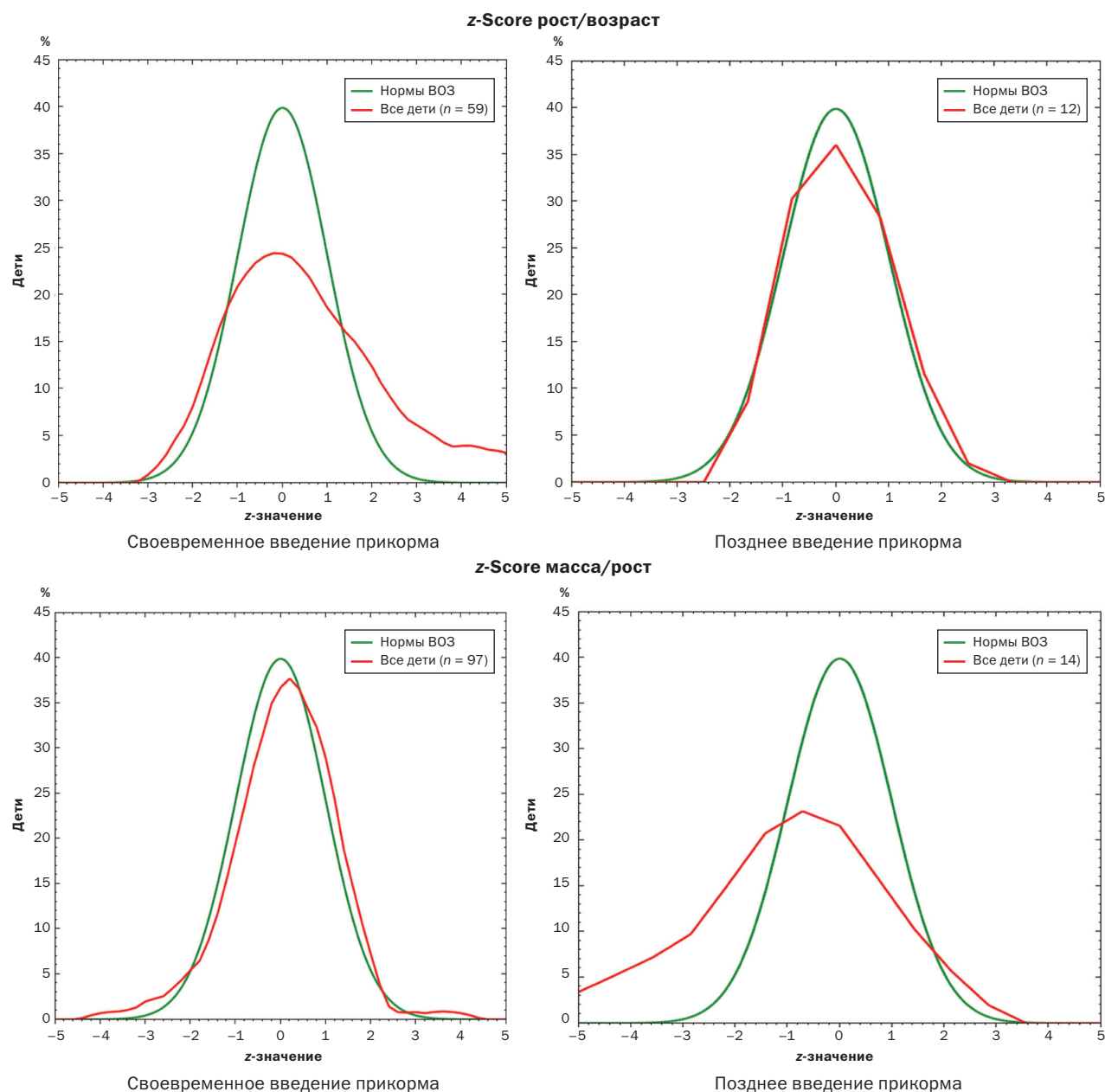
**For citation:** Tkach Yulia O., Levchuk Larisa V. Features of Supplemental Feeding Implementation and Physical Development of Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):42–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2523>

**Таблица.** Основные нарушения сроков введения прикорма, %  
**Table.** Major disturbances in the timing of supplemental feeding implementation, %

| Нарушения сроков введения прикорма                                 | %    |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| Позднее введение мясного пюре (в возрасте старше 8 мес)            | 57,4 |
| Позднее введение каши (в возрасте старше 6 мес)                    | 43,5 |
| Позднее введение овощного пюре (в возрасте старше 6 мес)           | 18,5 |
| Раннее введение фруктового сока (в возрасте менее 6 мес)           | 34,3 |
| Раннее введение творога (в возрасте менее 8 мес)                   | 30,6 |
| Раннее введение кефира (в возрасте менее 8 мес)                    | 17,6 |
| Раннее введение цельного коровьего молока (в возрасте менее 8 мес) | 11,1 |

воспитания старших детей. В то же время лишь треть участников анкетирования (37,0%;  $n = 40$ ) были полностью удовлетворены информацией о прикормах, полученной в детской поликлинике, еще столько же (38,9%;  $n = 42$ ) — частично удовлетворены, а оставшиеся 36,1% ( $n = 39$ ) указали, что данной информации им практически не предоставляли.

При сопоставлении сроков введения прикорма и показателей физического развития получены следующие данные: длина тела обследованных детей независимо от вида вскармливания и сроков введения находилась в пределах  $\pm 1$  SDS (от  $-0,36$  до  $0,6$ ). В то же время обнаружена тенденция к более быстрым темпам роста у детей на естественном вскармливании и при своевременном введении прикорма. Также выявлено достоверное различие значений z-score ИМТ/возраст: при своевременном введении прикорма среднее значение z-score ИМТ/возраст составило  $0,08 \pm 0,11$ , при позднем введении — соответствовало дефициту массы ( $-1,1 \pm 0,58$ );  $p \leq 0,05$  (см. рисунок).



**Рисунок.** Физическое развитие детей при своевременном и несвоевременном введении прикорма

**Figure.** Physical development of children with timely and untimely supplemental feeding implementation

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Естественное вскармливание и своевременное введение прикорма обеспечивают нормальные темпы физического развития ребенка. Позднее введение прикорма, особенно продуктов с высокой биологической ценностью, способствует нарушению пищевого статуса в виде дефицита массы тела у детей как на естественном, так и на искусственном вскармливании. Участковому педиатру принадлежит основная роль в реализации индивидуальной программы вскармливания на первом году жизни для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.О. Ткач — планирование исследования, разработка онлайн-опросника, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи, подбор литературных источников.

Л.В. Левчук — планирование исследования, анализ данных, статистическая обработка данных, редактирование рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.; 2019. [Programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Methodological recommendations. Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. Moscow; 2019. (In Russ).]
2. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Фисенко А.П. и др. Оценка результатов внедрения «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» 2009 г. // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2022. — № 4. — С. 286–294. — doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201969> [Skvortsova VA, Borovik TE, Fisenko AP, et al. Results evaluation of the implementation of the "Program for Optimizing Feeding of Children in the First Year of Life in the Russian Federation" dated 2009. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(4):286–294. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201969>]
3. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr*

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Yulia O. Tkach — research planning, development of the online questionnaire, data collection and analysis, statistical data processing, manuscript writing, selection of literary sources.

Larisa V. Levchuk — research planning, data analysis, statistical data processing, manuscript editing.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

Л.В. Левчук

<https://orcid.org/0000-0002-7158-9970>

*Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd>

4. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, et al. Complementary food with low (8%) or high (12%) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2010;49(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0043-9>

5. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119–132. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>

6. Лукьянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. и др. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям на исключительно грудном вскармливании: результаты observationalного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 371–378. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i4.1588> [Lukyanova OL, Borovik TE, Skvortsova VA, et al. Best Time to Begin Complementary Feeding of Full-Term Exclusively Breastfed Infants: Results of an Observational Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(4):371–378. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i4.1588>]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### ОНЛАЙН-ОПРОСНИК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕСУРСА GOOGLE ФОРМЫ

1. Пол ребенка: мужской, женский
2. Возраст ребенка \_\_\_\_\_ мес
3. Ребенок родился: доношенным, недоношенным
4. Длина тела при рождении \_\_\_\_\_ см
5. Масса тела при рождении \_\_\_\_\_ г
6. На каком вскармливании находится ребенок: грудное (грудное молоко или грудное молоко + прикормы), смешанное (грудное молоко + смесь), искусственное (смесь или смесь + прикормы)
7. Если ребенок на искусственном вскармливании, укажите название смеси
8. Укажите массу тела \_\_\_\_\_ в настоящее время
9. Укажите рост \_\_\_\_\_ в настоящее время
10. В каком возрасте введен первый прикорм: \_\_\_\_\_ мес
11. Какой вид прикорма вводили первым: кашу, овощное пюре, фруктовое пюре, фруктовый сок, другое \_\_\_\_\_
12. Отмечались ли нежелательные реакции при введении прикорма: аллергическая, нарушения пищеварения, другое \_\_\_\_\_

13. Кто давал рекомендации по введению прикорма: участковый педиатр, участковая медицинская сестра, старшие родственники, подруги или знакомые, использовали сведения из интернета, сведения из научных медицинских источников, другое \_\_\_\_\_
14. Достаточно ли информации по питанию ребенка, которую вы получали в детской поликлинике: достаточно, не совсем, недостаточно
15. В каком возрасте в питание ребенка введена каша? \_\_\_\_\_ мес
16. В каком возрасте в питание ребенка введено овощное пюре? \_\_\_\_\_ мес
17. В каком возрасте в питание ребенка введено фруктовое пюре? \_\_\_\_\_ мес
18. В каком возрасте в питание ребенка введен фруктовый сок? \_\_\_\_\_ мес
19. В каком возрасте в питание ребенка введено мясное пюре? \_\_\_\_\_ мес
20. В каком возрасте в питание ребенка введен творог? \_\_\_\_\_ мес
21. В каком возрасте в питание ребенка введен кефир (детский биолакт, детский йогурт)? \_\_\_\_\_ мес
22. В каком возрасте в питание ребенка введен яичный желток? \_\_\_\_\_ мес
23. В каком возрасте в питание ребенка введено пюре из рыбы? \_\_\_\_\_ мес
24. В каком возрасте в питание ребенка введено детское молоко? \_\_\_\_\_ мес
25. Состоит ли ваш ребенок на диспансерном учете у невролога, хирурга, офтальмолога, гастроэнтеролога, ЛОР-врача, других специалистов \_\_\_\_\_, укажите диагноз

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Ткач Юлия Олеговна** [Yulia O. Tkach]; **адрес:** 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3 [address: 10 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (912) 293-91-68; **e-mail:** yliutkach@gmail.com

**Левчук Лариса Васильевна**, д.м.н. [Larisa V. Levchuk, MD, PhD]; **e-mail:** larisalevchuk@yandex.ru;  
**eLibrary SPIN:** 6250-1553

## Секция «Научно-исследовательские работы»

## II место

А.И. Кафарова<sup>1</sup>, В.А. Смирнова<sup>1</sup>, Т.В. Соколова<sup>2</sup>, И.Л. Соловьева<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «УлГУ»,  
Ульяновск, Российская Федерация<sup>2</sup> Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»,  
Москва, Российская Федерация

# Возможности коррекции терапии атопического дерматита у детей

Автор, ответственный за переписку:

Кафарова Александра Игоревна, ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Адрес: 432011, Ульяновск, ул. Радищева, д. 42, тел.: +7(927) 272-05-42, e-mail: Kafarova\_Aleksandra@mail.ru

**Обоснование.** Лечение atopического дерматита (АтД) базируется на клинических рекомендациях (КР, 2021). При непрерывном и часто рецидивирующем течении дерматоза во избежание стереотипов целесообразно использовать и другие эффективные способы лечения, среди которых важное место занимают физиотерапевтические методы. **Цель исследования** — оценить эффективность хромотерапии спектром 470 нм (синий спектр) у детей с АтД, осложненным вторичной инфекцией. **Методы.** Под наблюдением было 40 детей в возрасте от 2 до 12 лет. Все пациенты получали стандартную схему лечения согласно действующим КР и были разделены на 2 группы, равные по численности (по 20 пациентов): контрольную группу (КГ — только традиционная терапия) и опытную группу (ОГ — традиционная терапия + хромотерапия синим спектром (470 нм)). **Результаты.** Индекс SCORAD (сумма объективных и субъективных признаков) до лечения в целом по выборке составлял  $32,5 \pm 6,99$  балла, что соответствует среднетяжелой форме заболевания. Положительный эффект терапии зарегистрирован у всех пациентов ( $n = 40$ ). Стойкая стабилизация процесса на 7-й день лечения в ОГ была отмечена у 8 пациентов, а в КГ — у 2 (40 и 10% соответственно);  $p = 0,065$ . После завершения терапии (на 10-й день) в ОГ стойкая ремиссия преобладала и была зарегистрирована у 90% ( $n = 18$ ) больных, а в КГ — только в половине случаев ( $n = 11$ , 55%);  $p = 0,031$ . Оценка степени тяжести АтД по шкале SCORAD у пациентов с наличием остаточных клинических манифестаций наглядно свидетельствует, что в ОГ ее значение соответствовало легкой степени заболевания ( $p < 0,001$ ), а в КГ — нижней границе среднетяжелого и верхней границе легкого течения ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Применение хромотерапии синим спектром при лечении АтД у детей является эффективным и доступным методом, который можно использовать как дополнение к традиционному лечению при наличии вторичных инфекционных осложнений. Его использование — это потенциальная возможность исключения полипрагмазии при лечении данного дерматоза.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, хромотерапия, эффективность лечения

**Для цитирования:** Кафарова А.И., Смирнова В.А., Соколова Т.В., Соловьева И.Л. Возможности коррекции терапии atopического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):47–50. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2533>

## ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся наличием зуда, хроническим рецидивирующим течением, эволюционной динамикой клинических манифестаций, свойственных каждому возрастному периоду [1, 2]. Согласно действующим клиническим рекомендациям (КР) «Атопический дерматит», в детском возрасте выделяют младенческий (до 2 лет), детский (2–12 лет) и подростковый (старше 12 лет) периоды. Данное заболевание имеет 3 степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую, которая рассчитывается по шкале SCORAD. АтД нередко осложняется бактериальной и/или микотической инфекцией [2]. Лечение АтД в детском возрасте проводится с использованием системных и наружных лекарственных средств [3] и с учетом показаний, отраженных в инструкциях по медицинскому использованию препаратов в соответствии с возрастом пациентов.

При непрерывном и часто рецидивирующем течении АтД во избежание стереотипов медикаментозной терапии целесообразно осуществлять поиск новых методов лечения, в том числе физиотерапевтических.

Лазерная терапия широко используется с конца XX в. в медицинской практике многих стран. Педиатрия не является исключением [4]. Фототерапевтическое воздействие можно разделить на 3 группы: инфракрасное (тепловое невидимое излучение с длиной волны 700–3000 нм), видимое (400–800 нм) и ультрафиолетовое (невидимое с длиной волны 180–400 нм) [5]. Для лечения кожных заболеваний у детей в связи с менее агрессивной активностью преимущество принадлежит селективному поляризованному видимому свету — хромотерапии синего, зеленого, красного и других цветов. Синий свет обладает противовоспалительным, седативным, релаксирующим, а также бактерицидным действием [6]. Это обосновало целесообразность изучения эффективности данного метода лечения при АтД. Учитывая, что данный

дерматоз сопровождается зудом, нарушением кожного барьера и нередким осложнением вторичной инфекцией, акцент сделан на данный контингент пациентов. Такой подход направлен на минимизацию полипрагматии в клинической педиатрической практике.

### Цель исследования

Оценить эффективность хромотерапии спектром 470 нм (синий спектр) у детей с АТД, осложненным вторичной инфекцией.

### Задачи

Оценить клиническую эффективность хромотерапии синим спектром у детей с АТД, осложненным вторичной инфекцией, и обосновать целесообразность ее использования как дополнительного физиотерапевтического метода в педиатрической практике.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением было 40 детей с АТД, осложненным вторичной инфекцией, в возрасте от 2 до 12 лет. Оценка степени тяжести АТД проводилась по шкале SCORAD (сумма объективных и субъективных признаков): легкая степень — до 25 баллов, среднетяжелая — от 25 до 50, тяжелая — более 50. В целом по выборке эритематозно-сквамозная форма зарегистрирована у 28 (70%) пациентов, эритематозно-сквамозная с лихенификацией — у 8 (20%), лихеноидная — у 4 (10%). Осложнения были представлены пиодермией (11/27,5%), поверхностным кандидозом кожи и/или слизистых оболочек (8/20%), малассезиозом (5/12,5%) и сочетанием перечисленных заболеваний (16/40%). Диагноз осложнений, помимо клинических манифестаций, базировался на данных лабораторного обследования пациентов (бактериологический метод, определение титра специфических IgE-антител к антигенам *S. aureus* и липофильных дрожжей рода *Malassezia* и титра IgM- и IgG-антител к антигенам дрожжеподобных грибов рода *Candida*). Взятие матери-

ала у пациентов осуществлялось в ООО «Центр лазерной медицины», а исследования выполнялись в лаборатории ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

Все пациенты получали стандартную схему лечения согласно действующим КР и были разделены на 2 группы, равные по численности (по 20 пациентов): контрольную группу (КГ — только традиционная терапия) и опытную группу (ОГ — традиционная терапия + хромотерапия синим спектром). Хромотерапия проводилась на аппарате лазерной терапии «Лазмик» фирмы ООО НИЦ «Матрикс» с использованием матричной светодиодной головки непрерывного излучения синего спектра с длиной волны 470 нм и мощностью излучения 15 мВт. Ежедневный сеанс состоял в двухминутной обработке очага поражения. После завершения курса терапии (на 10-й день) проведена оценка ее клинической эффективности по шкале SCORAD. Статистическая обработка материала проведена с использованием анализа произвольных сопряженных таблиц 2 × 2 при помощи двустороннего точного критерия Фишера, количественные данные сравнивались при помощи *U*-критерия Манна – Уитни с расчетом показателей среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения индекс SCORAD в целом по выборке составлял  $32,5 \pm 6,99$  балла, что соответствует среднетяжелой степени заболевания. До лечения в ОГ и КГ отсутствовали различия в значениях индекса SCORAD, интенсивности зуда, спектра и частоты регистрации осложнений ( $p > 0,05$ ). Высыпания локализовались на лице, шее, в области локтевых сгибов и подколенных ямок, на бедрах, ягодицах, животе. Клинические манифестации были представлены сухостью кожи, эритемой с шелушением, лихенификацией, на фоне которых верифицировались разные морфологические элементы в зависимости от степени тяжести заболевания: везикулы, мокнутие, пустулы, экскориации, серозные и гнойные корочки.

Aleksandra I. Kafarova<sup>1</sup>, Victoria A. Smirnova<sup>1</sup>, Tatyana V. Sokolova<sup>2</sup>, Irina L. Solovyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture "Ulyanovsk State University", Ulyanovsk, Russian Federation

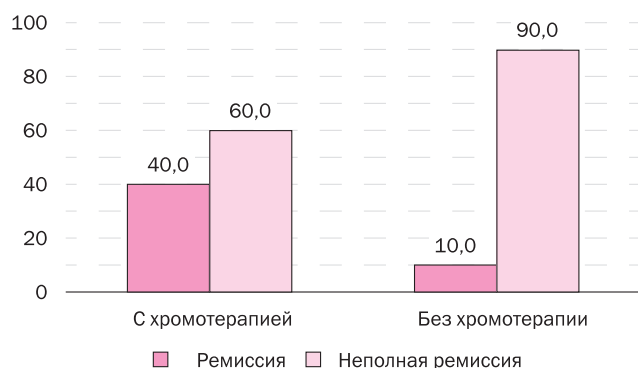
<sup>2</sup> Medical Institute of Continuing Education "Russian Biotechnological University", Moscow, Russian Federation

## Options for treatment correction in children with atopic dermatitis

**Background.** Atopic dermatitis (AD) treatment is based on clinical recommendations (CR, 2021). It is reasonable to use other effective treatment methods due to continuous and often relapsing course of dermatosis, and thus physiotherapy treatment is important. **Objective.** The aim of the study is to evaluate the efficacy of chromotherapy with a spectrum of 470 nm (blue spectrum) in children with AD complicated by secondary infection. **Methods.** The study included 40 children aged from 2 to 12 years. All patients received standard treatment regimen according to the current CR and were divided into 2 groups, equal in number (20 patients each): the control group (CG — only traditional therapy), and the experimental group (EG — traditional therapy + blue spectrum chromotherapy (470 nm)). **Results.** The SCORAD index (the sum of objective and subjective features) before treatment in the whole patient cohort was  $32.5 \pm 6.99$  points, which corresponds to the moderate-severe form of the disease. The positive effect of therapy was registered in all patients ( $n = 40$ ). Persistent process stabilization on the 7th day of treatment in EG was observed in 8 patients, and in CG — in 2 (40% and 10%, respectively);  $p = 0.065$ . After the end of the treatment (10th day) persistent remission prevailed in EG and was registered in 90% ( $n = 18$ ) of patients, and in CG — only in half of all patients, 55% ( $n = 11$ );  $p = 0.031$ . The evaluation of the AD severity due to the SCORAD index in patients with residual clinical manifestations clearly indicates that in EG its value corresponded to a mild disease course ( $p < 0.001$ ), and in CG — the lower border of the moderate-severe and the upper border of the mild disease course ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The use of blue spectrum chromotherapy in treatment of children with AD is the effective and accessible method that can be used as an addition to traditional treatment in cases with secondary infectious complications. Its use has a potential to exclude polypragmasy in this dermatosis treatment.

**Key words:** children, atopic dermatitis, chromotherapy, treatment efficacy

**For citation:** Kafarova Aleksandra I., Smirnova Victoria A., Sokolova Tatyana V., Solovyeva Irina L. Options for treatment correction in children with atopic dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):47–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2533>



**Рис. 1.** Частота регистрации ремиссии на 7-й день лечения в ОГ и КГ, %

**Fig. 1.** Remission frequency on the 7th day of treatment in the EG and CG, %

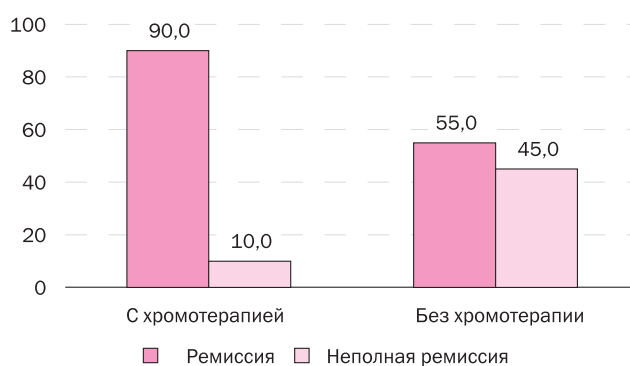
Положительный эффект в процессе лечения зарегистрирован в 100% случаев ( $n = 40$ ). Достоверные отличия установлены в сроках наступления ремиссии АтД (рис. 1).

Как показано на рис. 1, стойкая стабилизация процесса на 7-й день лечения в ОГ была отмечена у 8 пациентов, а в КГ — у 2 (40 и 10% соответственно);  $p = 0,065$ . Остальные дети в обеих группах на данном этапе имели в той или иной степени клинические симптомы заболевания и продолжили лечение.

Результаты оценки эффективности лечения АтД у детей после завершения курса хромотерапии представлены на рис. 2.

Данные рис. 2 наглядно свидетельствуют, что в ОГ стойкая ремиссия преобладала и была зарегистрирована у 90,0% ( $n = 18$ ) больных, а в КГ — только в половине случаев ( $n = 11$ , 55%);  $p = 0,031$ .

Сравнение данных шкалы SCORAD в ОГ и КГ до и после лечения с остаточными клиническими манифестациями представлено на рис. 3.



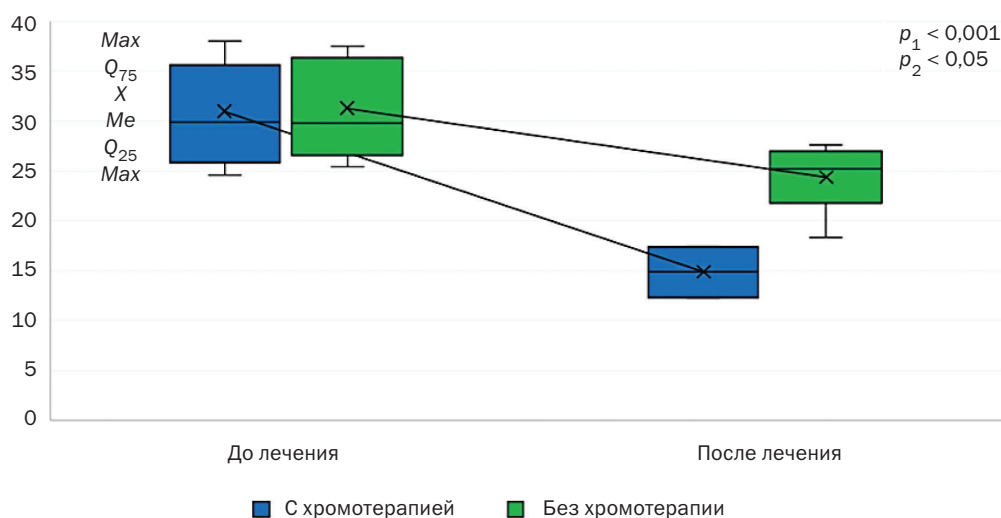
**Рис. 2.** Частота регистрации ремиссии на 10-й день лечения в ОГ и КГ, %

**Fig. 2.** Remission frequency on the 10th day of treatment in the EG and CG, %

На рис. 3 отчетливо видно, что значение индекса SCORAD в ОГ лечения у пациентов с остаточными клиническими манифестациями после завершения 10-дневного курса терапии снизилось до легкой степени ( $14,85 \pm 3,61$ ;  $p < 0,001$ ), а в КГ — только до нижней границы среднетяжелого и верхней границы легкого течения заболевания ( $24,34 \pm 3,15$ ;  $p < 0,05$ ). Существенно, что клинические проявления бактериальной и/или микотической инфекции полностью разрешились у всех пациентов ОГ и только у 14 (70%) КГ ( $p = 0,02$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные наглядно свидетельствуют об эффективности выбранного нами метода физиотерапии и целесообразности его использования как дополнительного к стандартной методике лечения АтД. Применение хромотерапии синим спектром в комплексном лечении АтД, осложненного вторичной инфекцией, у детей является эффективным и доступным методом, позволяющим за 10 дней ликвидировать кли-



**Рис. 3.** Динамика индекса шкалы SCORAD в ОГ и КГ до и после лечения с остаточными клиническими манифестациями, баллы

*Примечание.* Min — наблюдаемый минимум;  $Q_{25}$  — нижний квартиль; Me — медиана; X — среднее значение;  $Q_{75}$  — верхний квартиль; Max — наблюдаемый максимум;  $p_1$  — статистически значимые различия показателей до и после лечения с применением хромотерапии;  $p_2$  — статистически значимые различия показателей до и после лечения без применения хромотерапии.

**Fig. 3.** Dynamics of SCORAD score in EG and CG before and after treatment with residual clinical manifestations, points

*Note.* Min — observed minimum;  $Q_{25}$  — lower quartile; Me — median; X — mean value;  $Q_{75}$  — top quartile; Max — observed maximum;  $p_1$  — statistically significant differences in indicators before and after treatment with chromotherapy;  $p_2$  — statistically significant differences in indicators before and after treatment without chromotherapy.

нические манифестации инфекций кожи. Сокращение сроков лечения имеет важное социальное, экономическое и психологическое значение.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Кафарова — анализ данных литературы, разработка индивидуальной регистрационной карты, обследование и лечение больных, статистическая обработка материала и анализ полученных результатов.

В.А. Смирнова — заполнение индивидуальных регистрационных карт, подбор литературных источников, подготовка материала для статистической обработки.

Т.В. Соколова — планирование исследования, статистическая обработка материала, анализ полученных данных, редактирование рукописи.

И.Л. Соловьева — планирование исследования, разработка схем лечения, редактирование рукописи.

#### AUTHOR'S CONTRIBUTION

Aleksandra I. Kafarova — literature data analysis, development of an individual registration card, patients' examination and treatment, material statistical processing and results analysis.

Victoria A. Smirnova — filling out individual registration cards, literary sources selection, preparation of the material for statistical processing.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М.; 2021. — 49 с. [Atopicheskii dermatit u detei: Clinical recommendations. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow; 2021. 49 p. (In Russ).]
2. Атопический дерматит. Проблемы и их решение: руководство для врачей / под ред. проф. Т.В. Соколовой. — Ульяновск: УлГУ; 2020. — 196 с. [Atopicheskii dermatit. Problemy i ikh reshenie: Guide for doctors. Sokolova TV, ed. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University; 2020. 196 p. (In Russ).]

Tatyana V. Sokolova — study planning, statistical processing of the material, obtained data analysis, manuscript editing.

Irina L. Solovyeva — study planning, treatment regimens development, manuscript editing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

А.И. Кафарова

<https://orcid.org/0000-0002-2424-3424>

В.А. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0001-9194-6982>

Т.В. Соколова

<https://orcid.org/0000-0002-5450-4218>

И.Л. Соловьева

<https://orcid.org/0000-0001-8766-7606>

3. Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicinal Remedies. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 14.02.2023.
4. Круглова Л.С. Физиотерапия кожных болезней. — М.: Сфера; 2007. — 206 с. [Kruglova LS. Fizioterapiya kozhnykh boleznei. Moscow: Sfera; 2007. 206 p. (In Russ).]
5. Долина И.В. Интенсивная светотерапия // Военная медицина. — 2010. — № 2. — С. 118–122. [Dolina IV. Intensivnaya svetoterapiya. Military Medicine. 2010;(2):118–122. (In Russ).]
6. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2016. — Т. 1. — 896 с. — (Эффективная лазерная терапия). [Moskvin SV. Osnovy lazernoi terapii. Moscow-Tver: OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2016. Vol. 1. 896 p. (Effektivnaya lazernaya terapiya). (In Russ).]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Кафарова Александра Игоревна [Aleksandra I. Kafarova]; адрес:** 432011, Ульяновск, ул. Радищева, д. 42 [address: 42 Radisheva Str., Ulyanovsk, 432011, Russian Federation]; **телефон:** +7 (927) 272-05-42; **e-mail:** Kafarova\_Aleksandra@mail.ru

**Смирнова Виктория Алексеевна [Victoria A. Smirnova]; e-mail:** Smirnova\_victoria1802@mail.ru

**Соколова Татьяна Вениаминовна**, д.м.н., профессор [Tatyana V. Sokolova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** stv\_morf2005@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1672-2913

**Соловьева Ирина Леонидовна**, д.м.н., профессор [Irina L. Solovyeva, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** irsol126@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7163-2382

## Секция «Научно-исследовательские работы»

## III место

А.Ф. Пупышева<sup>1</sup>, Е.И. Савельева<sup>2</sup>, В.В. Пискунова<sup>2</sup>, А.А. Ленюшкина<sup>1</sup>, И.В. Никитина<sup>1</sup>,  
О.Д. Гончарук<sup>1</sup>, О.А. Крог-Йенсен<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

# Динамика уровня фекального кальпротектина у новорожденных высокого риска некротизирующего энтероколита

Автор, ответственный за переписку:

Савельева Екатерина Игоревна, студентка VI курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 531-44-44, доб. 2700, 2697, e-mail: [ekaterina.i.belova@mail.ru](mailto:ekaterina.i.belova@mail.ru)

**Введение.** Некротизирующий энтероколит (НЭК) — тяжелое заболевание желудочно-кишечного тракта у новорожденных, ранние клинические симптомы которого неспецифичны. В качестве одного из ранних биомаркеров НЭК рассматривается фекальный кальпротектин (Ср), однако его использование у новорожденных недостаточно изучено. **Цель исследования** — оценить клиническую значимость измерения уровня фекального Ср в качестве раннего маркера НЭК у новорожденных детей. **Материалы и методы.** В проспективное когортное наблюдательное исследование вошли новорожденные высокого риска (гестационный возраст (ГВ) < 33 нед и/или масса тела < 1500 г) и умеренного риска НЭК (ГВ ≥ 33 нед при наличии подозрения на НЭК), поступившие в отделение реанимации новорожденных в 1-е сут жизни (с.ж.). Уровень Ср исследовался иммуноколориметрическим методом на 3-и, 7-е с.ж. у детей высокого риска и при реализации НЭК у всех детей. После окончания периода наблюдения пациенты были разделены на 2 основные подгруппы: новорожденные, у которых развился НЭК (а), и дети без НЭК (б), между которыми проводилось сравнение полученных показателей Ср. **Результаты.** Статистически значимых различий в уровнях Ср на 3-и и 7-е с.ж. в группе детей высокого риска с НЭК и без НЭК не было. Однако было отмечено, что у детей без НЭК отмечалось снижение уровня Ср на 7-е с.ж., в то время как у детей с реализацией НЭК, наоборот, происходило его повышение. В группе детей умеренного риска НЭК показатели Ср не различались. **Выводы.** Однократное измерение Ср у новорожденных любого ГВ неинформативно в отношении предикции и диагностики НЭК. Однако оценка динамики уровня Ср на 7-е с.ж. по сравнению с 3-ми с.ж. может рассматриваться как перспективный неинвазивный метод прогнозирования реализации НЭК у недоношенных новорожденных ГВ < 33 нед.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит, недоношенные, фекальный кальпротектин

**Для цитирования:** Пупышева А.Ф., Савельева Е.И., Пискунова В.В., Ленюшкина А.А., Никитина И.В., Гончарук О.Д., Крог-Йенсен О.А. Динамика уровня фекального кальпротектина у новорожденных высокого риска некротизирующего энтероколита. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):51–55. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2529>

## ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — тяжелое заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденных, представляющее собой выраженное воспаление кишечной стенки, которое может приводить к ее некрозу, перфорации и перитониту. НЭК диагностируется у 7–8% новорожденных, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, при этом частота летальных исходов среди новорожденных с НЭК составляет 20–30% [1]. Наиболее часто НЭК встречается у детей гестационного возраста (ГВ) менее 33 нед, что объясняется морфофункциональной незрелостью, слабой адаптацией иммунной системы, низкой способностью отграничивать воспалительный очаг, нарушением колонизации кишечника, воздействием антенатальных факторов

риска [2–6]. Ранние клинические симптомы НЭК неспецифичны, в связи с чем в настоящее время ведется активный поиск новых биомаркеров, способствующих прогнозированию и ранней диагностике НЭК. Одним из таких маркеров является фекальный кальпротектин (Ср) — кальций- и железосвязывающий белок, который содержится в нейтрофилах, моноцитах и энтероцитах [7, 8]. При возникновении процессов воспаления, высвобождаясь в просвет кишечника, Ср оказывает антибактериальное и антимикотическое действие [8–11].

Измерение уровня Ср широко используется при диагностике воспалительных заболеваний ЖКТ в педиатрической практике и у взрослых пациентов, однако результаты исследований Ср у новорожденных детей крайне малочисленны и противоречивы [12, 13]. Отсутствуют референсные значения для новорожденных различного

гестационного и постконцептуального возраста [13]. Значения данного маркера широко варьируют в зависимости от ГВ и постнатального возраста [14].

#### Цель исследования

Оценить клиническую значимость измерения уровня Ср при реализации НЭК у новорожденных детей различного ГВ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

##### Дизайн исследования

Проведено пилотное проспективное когортное исследование.

##### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- 1) новорожденные высокого риска реализации НЭК (ГВ < 33 нед и/или масса тела < 1500 г);
- 2) новорожденные умеренного или низкого риска (ГВ ≥ 33 нед) и с подозрением на реализацию НЭК.

##### Критерии исключения:

- 1) множественные пороки развития;
- 2) хромосомные аномалии;
- 3) наследственные болезни обмена веществ.

Все дети родились в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с 1 сентября 2021 по 1 сентября 2022 г. и поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных № 2 в первый час жизни. У всех детей высокого риска реализации НЭК, (группа I;  $n = 39$ ) отбор биоматериала (кал) проводился на 3-и, 7-е сут жизни (с.ж.) и при реализации НЭК, если начало заболевания отмечалось позже 8-х с.ж. У детей умеренного

и низкого риска НЭК (группа II;  $n = 11$ ) измерение уровня Ср проводилось при появлении подозрения на развитие НЭК. Исследование уровня Ср проводилось на анализаторе NS-Prime (Alfreda Pharma Corp., Япония). Все пациенты наблюдались до достижения ими постконцептуального возраста 44 нед или до выписки из стационара. Диагноз НЭК выставлялся на основании модифицированной шкалы Bell [15, 16]. В зависимости от реализации НЭК дети каждой группы были разделены на подгруппы Ia и IIa (есть НЭК) и Ib и IIb (нет НЭК). Сравнение значений Ср проводилось внутри групп между подгруппами, а также между Ia vs IIa. Помимо абсолютных значений Ср, в группе I оценивалась его динамика ( $\Delta\text{Cp}_{2-1}$ ) — разница между значениями показателей второй (7-е с.ж.) и первой пробы (3-и с.ж.).

#### Статистические процедуры

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### Статистические методы

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics version 23 (США). Проверку нормальности распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Уилка, а также показатели эксцесса и асимметрии.

Во всех подгруппах отмечалось распределение, отличное от нормального, для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна – Уитни. Результаты представлены как медиана ( $Me$ ) и минимальное и максимальное значения ( $Min-Max$ ). Различия считали достоверными

A.F. Pupysheva<sup>1</sup>, E.I. Savelyeva<sup>2</sup>, V.V. Piskunova<sup>2</sup>, A.A. Lenyushkina<sup>1</sup>, I.V. Nikitina<sup>1</sup>, O.D. Goncharuk<sup>1</sup>, O.A. Krogh-Jensen<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

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

## Fecal Calprotectin Levels Dynamics in Newborns with High-Risk of Necrotizing Enterocolitis

**Background.** Necrotizing enterocolitis (NEC) is severe gastrointestinal disease in newborns, its early clinical symptoms are non-specific. Fecal calprotectin (Cp) is considered as one of the early biomarkers of NEC, thus, its use in newborns is poorly known.

**Objective.** The aim of the study is to evaluate clinical significance of fecal Cp measuring as an early NEC marker in newborns.

**Methods.** The prospective cohort observational study included high-risk newborns (gestational age (GA) <33 weeks and/or body weight <1500 g) and moderate risk newborns (GV ≥ 33 weeks at suspicion on NEC) of NEC admitted to the neonatal intensive care unit on the 1st day of life. The Cp level was studied via immune colorimetric method on the 3rd and 7th days of life in high-risk children and in all children at NEC manifestation. All patients were divided into 2 main subgroups after the end of the follow-up period: newborns with developed NEC (a) and children without NEC (b). Obtained Cp values were compared between these subgroups. **Results.** There were no statistically significant differences in Cp levels at the 3rd and 7th days of life in the high-risk group of children with NEC and without NEC. However, it was noted that children without NEC showed a decrease in Cp levels on the 7th day, while children with NEC manifestation, indeed, had increased levels. Cp levels did not differ in the moderate risk group.

**Conclusion.** Single measurement of Cp level in newborns of any GA is uninformative towards the NEC prognosis and diagnosis. However, evaluation of the Cp level dynamics at the 7th day of life compared to the 3rd day of life may be considered as a promising non-invasive method for prognosis of NEC manifestation in premature infants (GA < 33 weeks).

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, premature infants, fecal calprotectin

**For citation:** Pupysheva A.F., Savelyeva E.I., Piskunova V.V., Lenyushkina A.A., Nikitina I.V., Goncharuk O.D., Krogh-Jensen O.A. Fecal Calprotectin Levels Dynamics in Newborns with High-Risk of Necrotizing Enterocolitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):51–55. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2529>

при уровне значимости  $p < 0,05$ . Номинальные данные представлены в виде соотношения (число пациентов с изучаемым признаком / общее число пациентов и %). При анализе номинальных переменных (частоты явления) применялись критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Оценка качества диагностической модели проводилась с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) по площади под характеристической кривой в координатах «Чувствительность» и «1-Специфичность». Значение площади приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ). При расчете операционных характеристик пороговый уровень выбирали, исходя из требования максимальной суммарной чувствительности и специфичности. 95% ДИ для операционных характеристик рассчитывали на основании распределения  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Подгруппы детей Ia (есть НЭК,  $n = 9$ ) и Ib (нет НЭК,  $n = 30$ ) статистически не различались по ГВ, полу, оценке по шкале APGAR, методу родоразрешения и частоте антенатальной стероидной профилактики; клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. У 7 из 9 детей дебют НЭК произошел до 14-х с.ж. Статистически значимых различий в уровнях Ср на 3-и и 7-е с.ж. между подгруппами Ia и Ib не было (данные приведены в табл. 2). Однако было выявлено, что у детей без НЭК отмечалось снижение уровня Ср на 7-е с.ж., в то время как у детей с реализацией НЭК, наоборот, происходило его повышение (разница значений между первой и второй пробами ( $\Delta\text{Cp}_{2-1}$ ) указана в табл. 2).

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза НЭК и  $\Delta\text{Cp}_{2-1}$ , составила 0,933 с 95% ДИ 0,79–1,0. Полученная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение  $\Delta\text{Cp}_{2-1}$  в точке отсечки равно 110  $\mu\text{g/g}$ . При  $\Delta\text{Cp}_{2-1}$  равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск НЭК. Чувствительность и специфичность метода составили 80 и 100,0% соответственно (см. рисунок).

В группе II (ГВ  $> 33$  нед) развитие НЭК отмечено у 4 детей (подгруппа IIa), у 7 диагноз НЭК не был подтвержден (подгруппа IIb). При сравнении уровней Ср между подгруппами IIa и IIb различий не выявлено.

При реализации НЭК значения Ср в подгруппе Ia (НЭК есть, ГВ  $< 33$  нед) были выше, чем в подгруппе IIa (НЭК есть, ГВ  $> 33$  нед), однако разница не достигла статистической значимости ( $Me = 1472 \mu\text{g/g}$ ,  $Min-Max$  99–5904 vs  $Me = 367,5 \mu\text{g/g}$ ,  $Min-Max$  102–2367;  $p > 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе пилотного проспективного исследования выявлено, что однократное измерение Ср у новорожденных любого ГВ неинформативно в отношении прогнозирования и диагностики НЭК. Исследование динамики уровня Ср на 7-е с.ж. по сравнению с 3-ми с.ж. может рассматриваться как перспективный неинвазивный метод прогнозирования реализации НЭК у недоношенных новорожденных ГВ менее 33 нед. При сравнении между группами в случае реализации НЭК показатели Ср у детей ГВ менее 33 нед превышают таковые у детей более старшего ГВ.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика новорожденных высокого риска развития некротизирующего энтероколита

**Table 1.** Clinical features of newborns with high-risk of necrotizing enterocolitis

| Показатель                     | Группа Ia<br>(есть НЭК)<br>$n = 9$ | Группа Ib<br>(нет НЭК)<br>$n = 30$ | $p$      |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Масса тела, г                  | 730 (660–1490)                     | 1330 (550–2158)                    | 0,02     |
| Гестационный возраст, нед      | 28 (25–33)                         | 30 (25–34)                         | $> 0,05$ |
| Кесарево сечение               | 8/9 (89%)                          | 30/30 (100%)                       | $> 0,05$ |
| Профилактика РДС               | 8/9 (89%)                          | 28/30 (93%)                        | $> 0,05$ |
| Оценка по шкале APGAR, 1-я мин | 4 (1–8)                            | 6,5 (3–7)                          | $> 0,05$ |
| Оценка по шкале APGAR, 5-я мин | 7 (3–8)                            | 7 (5–8)                            | $> 0,05$ |
| Мужской пол                    | 3/9 (33%)                          | 15/30 (50%)                        | $> 0,05$ |

Примечание. НЭК — некротизирующий энтероколит; РДС — респираторный дистресс-синдром.

Note. NEC (НЭК) — necrotizing enterocolitis; RDS (РДС) — respiratory distress syndrome.

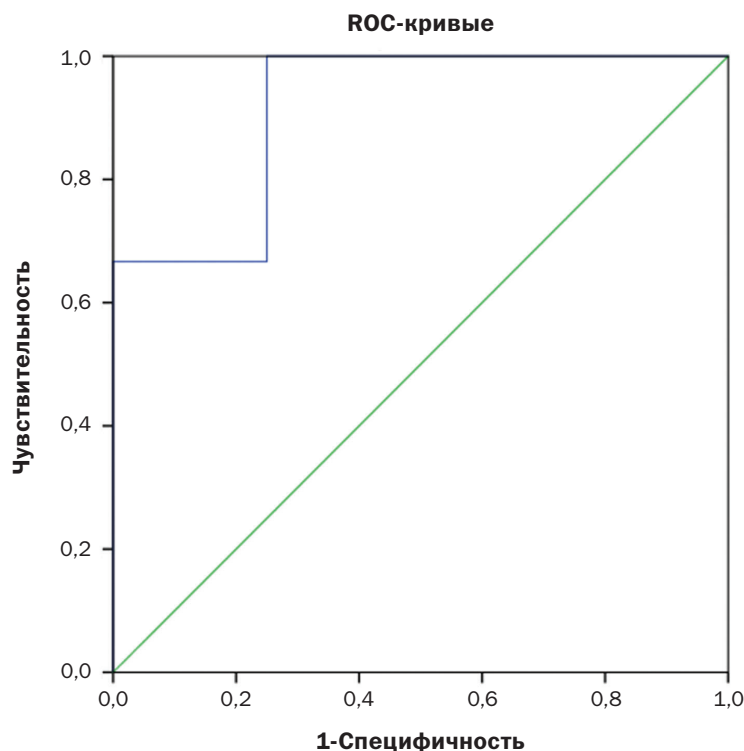
**Таблица 2.** Показатели фекального кальпротектина у новорожденных гестационного возраста менее 33 нед с некротизирующим энтероколитом и без признаков заболевания

**Table 2.** Fecal calprotectin levels in newborns at gestational age  $< 33$  weeks with necrotizing enterocolitis and with no signs of disease

| Сутки жизни | Показатели<br>(Me, Min–Max) $\mu\text{g/g}$ | Группа Ia<br>НЭК<br>( $n = 9$ ) | Группа Ib<br>Контроль<br>( $n = 30$ ) | $p$      |
|-------------|---------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------|
| 3-и         | Ср                                          | 318 (75–370)                    | 244 (22–4136)                         | $> 0,05$ |
| 7-е         | Ср                                          | 2723 (241–5904)                 | 179 (50–3491)                         | $> 0,05$ |
|             | $\Delta\text{Cp}_{2-1}$                     | 2370 (166–5621)                 | –43 (–724–449)                        | 0,023    |

Примечание. НЭК — некротизирующий энтероколит.

Note. NEC (НЭК) — necrotizing enterocolitis.



| Показатель              | Значение, $\mu\text{g/g}$ | Площадь под кривой, ДИ 95% | Чувствительность, специфичность |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| $\Delta\text{Cp}_{2-1}$ | 110                       | 0,933 (0,796–1,0)          | 80; 100                         |

**Рисунок.** Анализ ROC-кривой (прогностическая модель вероятности развития некротизирующего энтероколита в зависимости от  $\Delta\text{Cp}_{2-1}$ )

**Figure.** ROC curve analysis (prognostic model for necrotizing enterocolitis development according to  $\Delta\text{Cp}_{2-1}$ )

#### ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ф. Пупышева — концепция работы, сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи.

Е.И. Савельева — сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

В.В. Пискунова — сбор данных.

А.А. Ленюшкина — концепция работы, анализ и систематизация полученных результатов.

И.В. Никитина — систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи.

О.Д. Гончарук — концепция работы, анализ и систематизация полученных результатов.

О.А. Крог-Йенсен — концепция работы, сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna F. Pupyshcheva — manuscript concept, data collection, information study and analysis, results systematization, manuscript final revision.

Ekaterina I. Savelyeva — data collection, information study and analysis, results systematization, manuscript composition, manuscript final revision.

Valentina V. Piskunova — data collection.

Anna A. Lenushkina — manuscript concept, data collection, information study and analysis, results systematization.

Irina V. Nikitina — manuscript concept, data collection, information study and analysis, results systematization, manuscript final revision.

Olga D. Goncharuk — manuscript concept, data collection, information study and analysis.

Olga A. Krogh-Jensen — manuscript concept, data collection, information study and analysis, results systematization, manuscript composition.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

**А.Ф. Пупышева**

<https://orcid.org/0000-0002-5992-5361>

**Е.И. Савельева**

<https://orcid.org/0000-0002-8264-3194>

**В.В. Пискунова**

<https://orcid.org/0000-0002-2432-8874>

**А.А. Ленюшкина**

<https://orcid.org/0000-0001-8929-2991>

**И.В. Никитина**

<https://orcid.org/0000-0002-1103-1908>

**О.А. Крог-Йенсен**

<https://orcid.org/0000-0002-5178-5659>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Singh DK, Miller CM, Orgel KA, et al. Necrotizing enterocolitis: Bench to bedside approaches and advancing our understanding of disease pathogenesis. *Front Pediatr*. 2023;10:1107404. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.07.004>
2. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:253–263. doi: <https://doi.org/10.1159/000358474>
3. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А. и др. Молекулярно-генетические предикторы некротизирующего энтероколита у новорожденных // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 12. — С. 150–158. — doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.150-158> [Nikitina IV, Donnikov AE, Krogh-Jensen OA, et al. Genetic predictors of necrotizing enterocolitis in neonates. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(12):150–158. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.150-158>]
4. Castellanos MW, Claud EC. The microbiome, guard or threat to infant health. *Trends Mol Med*. 2021;27(12):1175–1186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.08.002>
5. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, et al. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res*. 2008;63(2):117–123. doi: <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31815ed64c>
6. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, et al. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Crit Care Med*. 2011;11(3):155–164. doi: <https://doi.org/10.1097/anc.0b013e31821baaf4>
7. Yoon JM, Park JY, Ko KO, et al. Fecal calprotectin concentration in neonatal necrotizing enterocolitis. *Korean J Pediatr*. 2014;57(8):351–356. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.8.351>
8. Josefsson S, Bunn SK, Domellof M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(4):407–413. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3180320643>
9. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, et al. The importance of biomarkers in neonatology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(1):56–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.10.006>
10. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes: immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol*. 1985;84(1):24–34. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/84.1.24>
11. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):F445–F450. doi: <http://doi.org/10.1136/archdis-child-2012-302848>
12. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1438–1443. doi: <https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000042243.47279.87>
13. Goold E, Pearson L, Johnson LM. Can fecal calprotectin serve as a screen for necrotizing enterocolitis in infants? *Clin Biochem*. 2020;84:51–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.06.015>
14. Campeotto F, Elie C, Rousseau C, et al. Faecal calprotectin and gut microbiota do not predict enteropathy in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2021;110(1):109–116. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15354>
15. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197801000-00001>
16. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179–201. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6)

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Савельева Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Savelyeva];** адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2 [address: 8/2 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation]; e-mail: [ekaterina.i.belova@mail.ru](mailto:ekaterina.i.belova@mail.ru)

**Пупышева Анна Федоровна [Anna F. Pupyшева, MD];** e-mail: [a\\_pupyшева@oparina4.ru](mailto:a_pupyшева@oparina4.ru)

**Пискунова Валентина Викторовна [Valentina V. Piskunova];** e-mail: [9266190504@mail.ru](mailto:9266190504@mail.ru)

**Ленюшкина Анна Алексеевна, к.м.н. [Anna A. Lenushkina, MD, PhD];** e-mail: [a-lenushkina@yandex.ru](mailto:a-lenushkina@yandex.ru); SPIN-код: 5464-0656

**Никитина Ирина Владимировна, д.м.н. [Irina V. Nikitina, MD, PhD];** e-mail: [i\\_nikitina@oparina4.ru](mailto:i_nikitina@oparina4.ru); SPIN-код: 4217-7251

**Гончарук Ольга Дмитриевна [Olga D. Goncharuk, MD];** e-mail: [o\\_goncharuk@oparina4.ru](mailto:o_goncharuk@oparina4.ru);

**Крог-Йенсен Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Krogh-Jensen, MD, PhD];** e-mail: [olgaborisevich@gmail.com](mailto:olgaborisevich@gmail.com); SPIN-код: 9546-0975

## Секция «Интересный клинический случай»

## I место

М.С. Малюгина, Д.А. Лаврова, Е.А. Матвеева

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Течение гомозиготной метгемоглобинемии у девочки двух лет

Автор, ответственный за переписку:

Малюгина Марина Сергеевна, студентка ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (926) 171-83-40, e-mail: malyugms00@gmail.com

**Обоснование.** Метгемоглобинемии — группа заболеваний, обусловленных различными факторами, при которых увеличивается содержание метгемоглобина (MetHb) в крови свыше физиологической нормы. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай девочки двух лет, у которой метгемоглобинемия оказалась случайной находкой при обращении по поводу травмы головы. В результате исследований установлен нулевой уровень активности фермента цитохром-*b5*-редуктазы, что свидетельствует о гомозиготном состоянии гена. Состояние цианоза и гипоксии купировано приемом аскорбиновой кислоты курсами 250 мг/сут. **Заключение.** Следует проявлять повышенную настороженность в отношении длительного изолированного цианоза при исключении наиболее распространенных причин его развития. При своевременно начатом лечении можно предотвратить развитие тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** метгемоглобинемия, гомозиготная метгемоглобинемия, никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназа-цитохром-*b5*-редуктаза, клинический случай, дети, метгемоглобин, цианоз, аскорбиновая кислота

**Для цитирования:** Малюгина М.С., Лаврова Д.А., Матвеева Е.А. Течение гомозиготной метгемоглобинемии у девочки двух лет. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):56–58. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2526>

**ОБОСНОВАНИЕ**

Метгемоглобинемии — группа заболеваний, обусловленных различными факторами с увеличением содержания метгемоглобина (MetHb) в крови свыше физиологической нормы (> 2% от общего количества гемоглобина (Hb)) [1, 2]. В представленном наблюдении причиной развития метгемоглобинемии является врожденный дефицит никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназы-цитохром-*b5*-редуктазы (NADH-CYB5R) [3]. Впервые о данном заболевании упоминалось более века назад. Существует три эндемичных очага метгемоглобинемии: среди индейцев и эскимосов на Аляске и в Якутии [4].

Целью описания клинического случая является демонстрация сложности диагностики данного заболевания вследствие неспецифичности клинических проявлений.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР****О пациенте**

11 февраля 2017 г. в приемное отделение обратились родители девочки 2 лет 10 мес в связи с травмой в области теменной кости — ребенок госпитализирован в нейрохирургическое отделение.

Из анамнеза известно, что ребенок от шестой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с 19-й нед, первых родов. Раннее развитие по возрасту. Аллергоанамнез отягощен — кожная сыпь при употреблении препаратов, содержащих лактозу, сахарозу; ларингоспазм на пыльцу, шерсть.

Выполнена компьютерная томография — перелом левой теменной кости, без значительного смещения отломков, данных за наличие внутримозговых кровоизлияний, участков ушибов и другой структурной патологии головного мозга не получено. Показаний для оператив-

Marina S. Malyugina, Daria A. Lavrova, Ekaterina A. Matveeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Homozygous Methemoglobinemia Course in a 2-Year-Old Girl

**Background.** Methemoglobinemia is a group of diseases caused by various factors where methemoglobin (MetHb) content in the blood increases above the physiological norm. **Clinical case description.** Clinical case of methemoglobinemia that was an incidental finding in two-year-old girl who was in the clinic due to the head injury is presented. Our examinations have revealed zero activity of cytochrome-*b5*-reductase enzyme. This fact indicates homozygous mutation. The cyanosis and hypoxia were relieved by ascorbic acid courses (250 mg/day). **Conclusion.** Increased alertness regarding long-term isolated cyanosis should be presented when excluding its most common causes. Timely management could prevent severe complications development.

**Keywords:** methemoglobinemia, homozygous methemoglobinemia, nicotinamide adenine dinucleotide hydrogenase-cytochrome-*b5*-reductase, clinical case, children, methemoglobin, cyanosis, ascorbic acid

**For citation:** Malyugina Marina S., Lavrova Daria A., Matveeva Ekaterina A. Homozygous Methemoglobinemia Course in a 2-Year-Old Girl. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):56–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2526>

ного вмешательства не было, лечение консервативное. Однако при обследовании выявлен высокий уровень MetHb — 42%.

При подробном опросе на предмет жалоб на цианоз лица и акроцианоз выяснилось, что данные симптомы появились весной в возрасте двух лет после перенесенной респираторной инфекции. Ребенок был обследован, причину цианоза связывали с возможной респираторной патологией (бронхиальная астма?). Со слов матери, на фоне ингаляций бронхолитиками цианоз уменьшался. Летом до госпитализации находилась в деревне, где отсутствовал контроль за питанием — употребляла в пищу продукты «с земли». В относительно свободном доступе находились азотистые удобрения (по типу кальциевой селитры) и инсектициды (от колорадского жука), используемые на дачном участке с целью повышения урожайности. Переведена в отделение гематологии для обследования и лечения.

### Физикальная диагностика

Состояние ребенка среднетяжелое. В сознании, активна, на осмотр реагирует адекватно. Обращают на себя внимание цианотичные кожные покровы, чистые от инфекционных и аллергических высыпаний, умеренно влажные. В левой теменной области припухлость. Слизистые оболочки цианотичные, влажные, чистые от высыпаний. Зев не гиперемирован. Аускультативно дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 150 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой и поверхностной пальпации во всех отделах. Размеры печени и селезенки в пределах возрастной нормы. Неврологическая и менингеальная симптоматика отсутствует.

### Предварительный диагноз

По данным физикального (выраженный цианоз) и лабораторного (метгемоглобин 42%) исследований выставлен предварительный диагноз — метгемоглобинемия.

### Диагностические процедуры

По результатам лабораторных исследований: эритроцитоз (эритроциты —  $6,2 \times 10^{12}/л$ ), Hb — 162 г/л, метаболический компенсированный ацидоз (pH 7,33, избыток оснований (BE) — 9 ммоль/л,  $HCO_3^-$  — 16,8 ммоль/л), MetHb — 39,7%. По данным эхокардиографии диагностированы дефекты межпредсердной перегородки — 2,2 и 3,4 мм, гемодинамически незначимые. Проведена диагностика на определение активности цитохром-b5-редуктазы, основного фермента метаболизма гемоглобина, — активность равна 0 (при норме 2,2–4,5%), что свидетельствует о гомозиготном состоянии гена CYB5R3, кодирующего фермент NADH-CYB5R. Также проведено исследование коэффициента Бетке 1 ( $N > 1,25$ ), Бетке 2 ( $N > 2,8$ ), которые являются маркерами патологического гемоглобина M. Были получены отрицательные результаты, что свидетельствует о его отсутствии.

### Клинический диагноз

Основной диагноз: «Метгемоглобинемия гомозиготная». Сопутствующий диагноз: «Перелом левой теменной кости без смещения отломков. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки».

### Дифференциальная диагностика

По клиническим симптомам метгемоглобинемия в данном случае следует дифференцировать с бронхи-

альной астмой в связи с наличием отягощенного анамнеза (ларингоспазм на пыльцу, шерсть) и купированием цианоза после ингаляций бронхолитиками, а также с другими патологиями бронхолегочной системы, приводящими к развитию дыхательной недостаточности. Дифференциальную диагностику также следует проводить с врожденными пороками сердца с обеднением малого круга кровообращения: тетрадой Фалло, транспозицией магистральных артерий, общим артериальным стволом и т.д.; внутри нозологии — с приобретенной метгемоглобинемией, врожденной гетерозиготной метгемоглобинемией, с другими заболеваниями крови — сульфгемоглобинемией, карбоксигемоглобинемией и другими гемоглобинопатиями.

### Медицинские вмешательства

Хирургические вмешательства не проводились. Диагностические вмешательства описаны выше.

### Динамика и исходы

Назначена этиотропная терапия аскорбиновой кислотой по 500 мг 1 р/сут, которая является восстановителем MetHb. При определении кислотно-щелочного состояния крови через 10 дней после поступления наблюдалась положительная динамика — уменьшение уровня MetHb с 42 до 26,9%. Выписана на амбулаторное лечение с постоянной терапией аскорбиновой кислотой в дозировке 250 мг 1 р/сут курсами по 2 нед в месяц [5].

Также обследован сибс 10 мес на наличие врожденной метгемоглобинемии — по результатам выявлена сниженная активность фермента, что свидетельствует о гетерозиготной мутации, однако клинические проявления отсутствуют.

### Прогноз

При данном заболевании прогноз благоприятный при соблюдении режима приема препарата (аскорбиновой кислоты).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Существует иной взгляд на лечение гомозиготной метгемоглобинемии — с помощью метиленового синего с внутривенным введением препарата в первоначальной дозировке 1–2 мг/кг [6, 7]. Кроме того, ряд авторов считают, что специфическая терапия аскорбиновой кислотой или метиленовым синим показана пациентам с выраженной клинической симптоматикой и пациентам с патологией со стороны внутренних органов [1, 7, 8]. Авторы данной статьи придерживаются мнения о необходимости постоянного лечения с использованием восстановителя метгемоглобина — аскорбиновой кислоты.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сложности диагностики метгемоглобинемии на всех уровнях системы оказания медицинской помощи вследствие неспецифичности и скудности симптоматики. Проявления зависят от уровня метгемоглобина в крови — от бессимптомного течения до развития комы. В данном случае диагноз метгемоглобинемии был установлен случайно при обследовании в связи с травмой. Тем не менее, врачам следует проявлять клиническую настороженность в отношении длительного изолированного цианоза при отсутствии сердечной патологии, так как при своевременно начатом лечении можно избежать серьезных осложнений [8–10].

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

Не получено из-за отсутствия контакта с пациентом.  
Данные о пациенте обезличены.

**INFORMED CONSENT**

Not received due to lack of contact with the patient.  
Patient data was depersonalized

**ВКЛАД АВТОРОВ**

М.С. Малюгина — сбор и систематизация данных, подготовка первой версии рукописи.

Д.А. Лаврова — анализ и обобщение данных литературы.

Е.А. Матвеева — оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Marina S. Malyugina — data collection and classification, preparation of the first version of the manuscript.

Daria A. Lavrova — literature data analysis and compilation.

Ekaterina A. Matveeva — manuscript design, manuscript editing and revision.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии // *Детская больница*. — 2009. — № 1. — С. 38–42. [Kazanets EG. Metgemoglobinemii. *Detskaya bol'nitsa*. 2009;(1):38–42. (In Russ).]
2. Cefalu JN, Joshi TV, Spalitta MJ, et al. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Adv Ther*. 2020;37(5):1714–1723. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5>
3. Bando S, Takano T, Yubisui T, et al. Structure of human erythrocyte NADH-cytochrome b5 reductase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2004;60(11):1929–1934. doi: <https://doi.org/10.1107/S0907444904020645>
4. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // *Генетика*. — 2008. — Т. 44. — № 10. — С. 1317–1324. [Puzryev VP, Maksimova NR. Nasledstvennyye bolezni u yakutov. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(10):1317–1324. (In Russ).]
5. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol*. 2011;7(2):139–146. doi: <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0151-9>
6. Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CG, van Dijken PJ. A 12-day-old boy with methemoglobinemia after circumcision with local

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**DISCLOSURE OF INTEREST**

Not declared.

**ORCID**

**М.С. Малюгина**

<https://orcid.org/0000-0002-2289-5306>

**Д.А. Лаврова**

<https://orcid.org/0000-0002-9993-3171>

**Е.А. Матвеева**

<https://orcid.org/0000-0003-1119-8043>

anesthesia (lidocaine/prilocaine). *Drug Saf Case Rep*. 2016;3(1):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s40800-016-0033-9>

7. Riaz S, Kudaravalli P, Saleem SA, Heisig D. Methemoglobinemia: A Life-threatening Complication of Topical Pharyngeal Anesthetics. *Cureus*. 2020;12(4):e7900. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7900>

8. Alotaibi AT, Alhowaish AA, Alshahrani A, Alfaraj D. Congenital Methemoglobinemia-Induced Cyanosis in Assault Victim. *Cureus*. 2021;13(3):e14079. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.14079>

9. Старков Ю.Г., Казеннов В.В., Выборный М.И. и др. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема «Альмагеля А» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — № 7. — С. 91–93. [Starkov YG, Kazennov VV, Vyborny MI, et al. The development of severe methaemoglobinemia in patients receiving "Almagel A". *Eksperimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014;(7):91–93 (In Russ).]

10. Cannata G, Abate L, Scarabello C, et al. The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1845. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061845>

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

**Малюгина Марина Сергеевна [Marina S. Malugina]**, адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: malyugms00@gmail.com

**Лаврова Дарья Александровна [Daria A. Lavrova]**; e-mail: darialoveyou@yandex.ru

**Матвеева Екатерина Антоновна [Ekaterina A. Matveeva]**; e-mail: katamatveeva1998@gmail.com

## Секция «Интересный клинический случай»

## II место

А.С. Тихонова, А.М. Козлова, А.А. Цатурова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Клинический случай высокой коморбидности у недоношенного ребенка — тромбоз брюшного отдела аорты, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, приобретенный гипотиреоз

Автор, ответственный за переписку:

Тихонова Алёна Сергеевна, студентка 4-го курса педиатрического факультета ФGAOY BO РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (917) 961-99-04, e-mail: tihonovaa001@gmail.com

**Обоснование.** Неонатальные тромбозы, как венозные, так и артериальные, являются редкой патологией, опыт проведения системного тромболизиса немногочислен. В связи с этим в настоящее время проводится адаптация методов терапии взрослых к детской практике. **Описание клинического случая.** В представленном сообщении описан клинический случай тромбоза брюшного отдела аорты у недоношенного ребенка с впоследствии выявленным синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта и приобретенным гипотиреозом, возникшим на фоне антиаритмической терапии. **Заключение.** У недоношенного мальчика отмечалась высокая коморбидность, которая потребовала участия многих специалистов. Своевременное проведение системной тромболитической терапии и подбор противоаритмических препаратов позволили сохранить ребенку жизнь и с большой долей вероятности избежать инвалидизации в дальнейшем.

**Ключевые слова:** тромбоз, тромбоз аорты, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, приобретенный гипотиреоз, дети, клинический случай

**Для цитирования:** Тихонова А.С., Козлова А.М., Цатурова А.А. Клинический случай высокой коморбидности у недоношенного ребенка — тромбоз брюшного отдела аорты, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, приобретенный гипотиреоз. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):59–62. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2524>

**ОБОСНОВАНИЕ**

Тромбозы — это патологическое состояние, обусловленное формированием кровяных сгустков внутри сосудов — как артерий, так и вен, а также внутри полостей сердца [1]. Венозные тромбозы приводят

к тяжелым трофическим нарушениям, а артериальные — к ишемии и гибели ишемизированного участка в течение короткого времени. В неонатальном периоде тромбозы наблюдаются чаще, чем у детей старшего возраста, в частности неонатальный тромбоз аорты, который явля-

Alena S. Tikhonova, Anastasiya M. Kozlova, Anna A. Tsaturova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## High Comorbidity in Premature Infant: Abdominal Aortic Thrombosis, Wolff-Parkinson-White Syndrome, Secondary Hypothyroidism

**Background.** Neonatal thromboses, both venous and arterial, are a rare pathology, and experience in systemic thrombolysis is very low. Thus, the methods of adult management are currently being adapted to pediatric practice. **Clinical case description.** This report describes clinical case of abdominal aortic thrombosis in a premature infant with later diagnosed Wolff-Parkinson-White syndrome and acquired hypothyroidism developed due to antiarrhythmic therapy. **Conclusion.** The premature boy had high comorbidity that required many specialists' involvement. Timely systemic thrombolytic therapy and antiarrhythmic drugs selection made it possible to save the child's life and most likely to avoid disability in the future.

**Keywords:** thrombosis, aortic thrombosis, Wolff-Parkinson-White syndrome, secondary hypothyroidism, children, clinical case

**For citation:** Tikhonova Alena S., Kozlova Anastasiya M., Tsaturova Anna A. High Comorbidity in Premature Infant: Abdominal Aortic Thrombosis, Wolff-Parkinson-White Syndrome, Secondary Hypothyroidism. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):59–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2524>

ется редким и опасным для жизни заболеванием [2]. Согласно результатам исследования, более 50% детей, имеющих данное заболевание, являются недоношенными [3]. По данным авторов, неонатальные тромбозы, как венозные, так и артериальные, являются редкой патологией, которая возникает у 0,2% новорожденных. Частота встречаемости аортальных тромбозов составляет 0,1–1,1 на 100 000 новорожденных. Лечение может включать в себя как терапевтическую антикоагулянтную терапию, системный тромболизис, так и хирургическую тромбэктомию [4].

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ) считается врожденной аномалией, которая включает в себя наличие аномальных электропроводящих контуров между предсердиями и желудочками, вследствие чего могут развиваться злокачественные тахикардии [5].

При пароксизмальной тахикардии, возникшей на фоне синдрома ВПУ, важен правильный подбор антиаритмической терапии. Одним из препаратов выбора является амиодарон, так как он обладает свойствами всех четырех классов антиаритмических препаратов и, кроме того, оказывает умеренное альфа-блокирующее действие [6]. Противоаритмический эффект амиодарона обусловлен его схожестью с гормонами щитовидной железы, что позволяет ему связываться с рецепторами к трийодтирону (Т3) в кардиомиоцитах [7]. В случае длительного применения создается тканевое депо, увеличивается период полувыведения. При метаболизме амиодарона высвобождается йод, превышающий суточную потребность [8]. Совокупность этих свойств препарата приводит к ряду побочных эффектов, в частности к дисфункции щитовидной железы, которая включает в себя тиреотоксикоз или гипотиреоз, индуцированный амиодароном [9, 10].

В случае лечения пациента, получающего амиодарон, необходимо определить тип возникшей тиреопатии. Для диагностики показано проведение ряда лабораторных исследований: определение тиреотропного гормона; определение свободных Т4 и Т3; определение уровня антител к тиреопероксидазе [11].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Ребенок от здоровой матери 24 лет, первой беременности, протекавшей с артериальной гипертензией и протеинурией с 30-й нед. Роды первые преждевременные на 34-й нед путем экстренного кесарева сечения в связи с тяжелой преэклампсией. Осуществлена профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного. Масса тела при рождении — 1800 г, длина — 36 см, окружность головы — 29 см, окружность груди — 28 см. Оценка по шкале APGAR — 2/5/7 баллов.

Состояние при рождении тяжелое, проведена искусственная вентиляция легких в родильном зале. В 1-е сутки жизни (с.ж.) диагностирована пневмония, в связи с чем получал антибиотикотерапию: ампициллин/сульбактам + нетилмицин, со следующего дня цефотаксим + сульбактам, через 7 дней к комбинации добавлен ванкомицин. На 2-е с.ж. — окклюзионный тромбоз брюшного отдела аорты в области бифуркации, проведен системный тромболизис альтеплазой в течение 3 ч с положительным эффектом с одновременным применением свежемороженой плазмы и гепарина в дозе 10 МЕ/кг/ч с дальнейшим увеличением до 24 МЕ/кг/ч. Ребенок до 4-х с.ж. нуждался в кардиотонической поддержке. На 8-е с.ж. отмечался приступ пароксизмальной тахикардии, купирован трифосаденином, начат подбор дозы амиодарона.

В возрасте 16 с.ж., 18 августа 2022 г., переведен в отделение неонатологии Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) для дальнейшего лечения и выхаживания.

## Физикальная диагностика

При поступлении в отделение состояние средней тяжести за счет угнетения функций центральной нервной системы (ЦНС) на фоне перинатального поражения, аортального тромбоза, врожденной пневмонии, недоношенности.

Масса тела — 1800 г, длина — 42 см. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 155 уд./мин, частота дыхательных движений (ЧДД) — 45/мин. Насыщение кислородом крови (SpO<sub>2</sub>) — 98–100% без дотации кислорода.

При осмотре кожа, видимые слизистые оболочки бледно-розовые на субиктеричном фоне. Выраженная «мраморность», акроцианоз нарастали к концу осмотра. Экхимозы в стадии лизиса на лице, волосистой части головы. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Тургор тканей снижен, видимых отеков не было.

Дыхание проводилось равномерно, хрипы не выслушивались. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвовала. Тоны сердца ритмичные, звучные. Выслушивался неглубокий шум по левому краю грудины. Наполнение пульса на верхних и нижних конечностях удовлетворительное, пульс симметричен. Печень не увеличена. Селезенка не пальпировалась.

Ребенок находился в сознании. На осмотр реагировал нарастанием двигательной активности, плачем. Мышечный тонус симметричен, умеренно снижен в сгибателях. Физиологические рефлексы вызывались, быстро истощались.

## Диагностические процедуры и медицинские вмешательства

По результатам ультразвуковой доплерографии сосудов и эхокардиографии при поступлении в МДГКБ тромбы не визуализировались, достигнута полная реканализация.

В коагулограмме: протромбиновое время — 94%, АЧТВ — 45,9 с, тромбиновое время — 33,8 с, фибриноген — 2,74 г/л, протеин С — 34%, протеин S — 71%. Снижение уровня антитромбина III до 24%, анти-Ха-активность — 0 МЕ/мл, достаточная гипокоагуляция не достигнута. Учитывая полную реканализацию сосудов, показано продолжение антикоагулянтной терапии далтепарином натрия в дозе 130 МЕ/кг 2 раза в день для достижения целевого значения анти-Ха-активности 0,4–0,7 МЕ/мл. В дальнейшем ребенку показано генетическое обследование для исключения тромбогенных мутаций.

Учитывая отсутствие клиники инфекционного токсикоза, длительность антибиотикотерапии и отсутствие воспалительных изменений в анализах, курс антибиотикотерапии был завершён 18 августа 2022 г. 19 августа 2022 г. проведена электрокардиография (ЭКГ), выявлена синусовая аритмия (ЧСС — 130–150 уд./мин), резкое отклонение электрической оси сердца вправо, удлинение интервала QT.

По данным нейросонографии установлены эхографические признаки выраженного повышения эхогенности паренхимы перивентрикулярных зон головного мозга, вероятно, за счет умеренно выраженной морфологической незрелости структур.

С 18 по 26 августа 2022 г. ребенок получал антиаритмическую терапию амиодароном в дозе 7 мг/кг/сут, 27 августа ее увеличили до 10 мг/кг/сут.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ от 30 августа: с начала записи (10:59) до 18:39 регистрировались синусовый ритм со средней ЧСС 125 уд./мин (норма 138–149 уд./мин), брадикардия.

С 18:39 до окончания записи (08:53) регистрировалась пароксизмальная тахикардия с широким комплексом QRS, которая начиналась с экстрасистолы; максимальная ЧСС в пробежке — 241 уд./мин. Пауз ритма, превышающих возрастную норму (до 1100 мс), не зарегистрировано, максимальный интервал R-R составил 760 мс (синусовый ритм). Продолжительность интервала QT при максимальной ЧСС (169 уд./мин) — 260 мс, при минимальной ЧСС (91 уд./мин) — 393 мс (нормальное значение до 400 мс). Диагностически значимых изменений сегмента ST не зарегистрировано.

30 августа 2022 г. доза амиодарона увеличена до 15 мг/кг/сут. Со 2 сентября, учитывая неэффективность амиодарона, к терапии добавлен пропafenон в дозе 10 мг/кг/сут.

7 сентября 2022 г. проведена ЭКГ, по результатам которой вновь выявлена пароксизмальная тахикардия с широким комплексом QRS (ЧСС — 187–200 уд./мин). Доза пропafenона увеличена до 15 мг/кг/сут.

С 9 сентября 2022 г. продолжена терапия пропafenоном 15 мг/кг/сут, амиодарон заменен на пропранолол в дозе 1 мг/кг/сут, которая с 10 сентября увеличена до 2 мг/кг/сут, а с 14 сентября — до 3 мг/кг/сут.

Динамика подбора антиаритмической терапии представлена в таблице.

12, 15, 19 сентября 2022 г. по результатам ЭКГ — синусовая аритмия, пароксизмальная тахикардия не регистрировались.

19 сентября 2022 г. проведена эхокардиография — структурных и гемодинамических нарушений не выявлено. Открытое овальное окно — 4 мм. Патологической сепарации перикарда, патологических внутрисердечных образований не выявлено.

У ребенка на фоне длительной терапии амиодароном возник амиодарон-индуцированный гипотиреоз (высокий уровень ТТГ — до 45,16 мкМЕ/мл и низконормальный уровень Т4 свободного — 11,46 пмоль/л). С 15 сентября 2022 г. начата терапия препаратами тироксина в дозе 10 мкг/кг/сут.

При контроле гормонального профиля на 7-е сут после начала терапии отмечена положительная динамика в виде снижения ТТГ до 32,65 мкМЕ/мл, Т4 свободного в пределах целевых значений — 15,71 пмоль/л. Клинических проявлений гипотиреоза не было.

**Таблица.** Подбор антиаритмической терапии

**Table.** Antiarrhythmic therapy selection

| Период      | Амиодарон, мг/кг/сут | Пропafenон, мг/кг/сут | Пропранолол, мг/кг/сут |
|-------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 18.08–26.08 | 7                    |                       |                        |
| 27.08–29.08 | 10                   |                       |                        |
| 30.08–01.09 | 15                   |                       |                        |
| 2.09–6.09   | 15                   | 10                    |                        |
| 7.09–8.09   | 15                   | 15                    |                        |
| 9.09        |                      | 15                    | 1                      |
| 10.09–13.09 |                      | 15                    | 2                      |
| 14.09–28.09 |                      | 15                    | 3                      |

## Клинический диагноз

Основной диагноз: «Недоношенность 34 нед».

Сопутствующий диагноз: «Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, пароксизмальная тахикардия. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз. Протромбогенное состояние. Осложнение: тромбоз брюшного отдела аорты. Анемия смешанного генеза. Ишемия мозга вследствие перенесенной асфиксии при рождении. Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями (в анамнезе)».

## Динамика и исходы

После подбора комбинированной антиаритмической терапии в оптимальных дозах (пропранолол 3 мг/кг/сут + пропafenон 15 мг/кг/сут внутрь) приступы уредились до 1–5 в сутки, их длительность уменьшилась и составляла от 1 до 10 мин, купировались самостоятельно. Была подобрана антикоагулянтная терапия и достигнута целевая гипокоагуляция. В неврологическом статусе нарастание активности. Энтеральное питание усваивал стабильно, кормился обогащенным грудным молоком, в весе прибавлял.

Мальчик выписан в возрасте 1 мес 26 дней с массой 3106 г, ЧСС — 110–130 уд./мин, ЧДД — 40/мин, SpO<sub>2</sub> без дотации кислорода — 98–100% в удовлетворительном состоянии. На осмотр просыпался, зевал, двигательная активность нарастала, гримаса плача, глаза открывал. Кожные покровы бледно-розовые с мраморным рисунком, чистые от сыпи. Микроциркуляция удовлетворительная. Тургор тканей нормальный. Кожно-геморрагический синдром отсутствовал. В легких дыхание ослабленное, проводилось во все отделы равномерно. Тоны сердца звучные, ритмичные.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенный мальчик поступил в отделение неонатологии МДГКБ в возрасте полных 16 с.ж. в среднетяжелом состоянии за счет неврологической симптоматики в виде частичного угнетения функций ЦНС на фоне перинатального поражения, тромбоза, врожденной пневмонии, недоношенности. Подобрана антикоагулянтная терапия, мать обучена технике подкожных инъекций. Ребенок готовился к выписке, однако возобновились приступы пароксизмальной тахикардии, длительно проводился подбор антиаритмической терапии. У мальчика возник гипотиреоз, ассоциированный с приемом амиодарона, что потребовало замены препарата. Эндокринологом подобрана доза гормональной терапии препаратами тироксина. Длительно сохранялись пароксизмальные приступы, которые периодически требовали введения трифосаденина. После подбора антиаритмической терапии приступы уредились, их длительность уменьшилась, купировались самостоятельно. Аритмологом рекомендовано продолжить антиаритмическую терапию по подобранной схеме амбулаторно. В неврологическом статусе нарастание активности. Анемия компенсирована на фоне терапии. Физическое развитие по шкале постнатального роста Intergrowth ниже среднего (3–10-й центиль) по массе, ниже 3-го центиля по длине. Ребенок в дальнейшем в стационарном лечении и обследовании не нуждался, выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога, гематолога, невролога, эндокринолога.

У недоношенного мальчика отмечалась высокая коморбидность, которая потребовала участия многих специалистов. Своевременное проведение системной тромболитической терапии и подбор противоаритмических препаратов позволили сохранить ребенку жизнь

и с большой долей вероятности избежать инвалидизации в дальнейшем.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Тихонова — концепция работы, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

А.М. Козлова — участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

А.А. Цатурова — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, редактирование рукописи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Alena S. Tikhonova — study concept, manuscript writing, clinical and literature data collection and analysis, manuscript editing, final revision of the manuscript.

Anastasiya M. Kozlova — manuscript writing, clinical and literature data collection and analysis, manuscript editing, final revision of the manuscript.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен // *Практическая медицина*. — 2014. — № 6. — С. 13–17. [Bokaryov IN, Popova LV. Modern problems of arteries and veins thromboses. *Practical Medicine*. 2014;(6):13–17. (In Russ).]
2. Свиринов П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е. и др. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2013. — № 1. — С. 76–85. [Svirin PV, Roumiantsev SA, Larina LE, et al. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatology. News. Opinions. Training*. 2013;(1):76–85. (In Russ).]
3. Shaik M, Patel D, Mihir B, et al. Epidemiology, Diagnosis and Management of Neonatal Thrombosis. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):3656. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129914>
4. Dieffenbach BV, Nath BD, Tracy ET, Kim HB. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? *J Pediatr Surg Case Rep*. 2019;47:101247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2019.101247>
5. Chhabra L, Goyal A, Benham MD, Wolff Parkinson White Syndrome. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Рыжова Т.В. Роль амиодарона в лечении аритмий // *Лечащий врач*. — 2006. — № 3. [Dzhanashiya PKh, Shevchenko NM, Ryzhova TV. Rol' amiodarona v lechenii aritmii. *Lechaschi Vrach*. 2006;(3). (In Russ).] Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2006/03/4533545>. Ссылка активна на 08.02.2023.
7. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Егшатын Л.В. и др. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа: особен-

ности ведения пациентов // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — № 25. — С. 8–11. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11> [Mkrtyumyan AM, Biryukova YeV, Yegshatyan LV, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 1: Features of Patient Management. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(25):8–11. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11>]

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

**А.С. Тихонова**

<https://orcid.org/0000-0002-5279-1639>

**А.М. Козлова**

<https://orcid.org/0000-0001-8250-8745>

**А.А. Цатурова**

<https://orcid.org/0000-0002-8779-7416>

- ности ведения пациентов // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — № 25. — С. 8–11. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11> [Mkrtyumyan AM, Biryukova YeV, Yegshatyan LV, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 1: Features of Patient Management. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(25):8–11. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11>]
8. Стародубова А.В. Амиодарон. Что должен знать практикующий врач // *Атмосфера. Новости кардиологии*. — 2011. — № 1. — С. 19–25. [Starodubova AV. Amiodaron. Chto dolzhen znat' praktikuyushchii vrach. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2011;(1):19–25. (In Russ).]
9. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):115–126. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018811398516>
10. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med*. 2015;30(4):179–185. doi: <https://doi.org/10.1177/0885066613503278>
11. Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2017. — Т. 13. — № 2. — С. 31–38. — doi: <https://doi.org/10.14341/ket2017231-38> [Lebedeva EA, Iablonskaia IA, Bulgakova SV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(2):31–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/ket2017231-38>]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Тихонова Алёна Сергеевна [Alena S. Tikhonova]**, адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: [tikhonvaa001@gmail.com](mailto:tikhonvaa001@gmail.com)

**Козлова Анастасия Михайловна [Anastasiia M. Kozlova]**; e-mail: [kozlova.anm@mail.ru](mailto:kozlova.anm@mail.ru)

**Цатурова Анна Арменовна [Anna A. Tsaturova]**; e-mail: [mirabella.240708@gmail.com](mailto:mirabella.240708@gmail.com)

## Секция «Интересный клинический случай»

## III место

Е.С. Матрос, А.И. Карицкая

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром, осложненный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и болезнью Крона: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Матрос Екатерина Сергеевна, студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +79006623417, e-mail: kate@matros.us

**Обоснование.** Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром (ХЛП) — наследственное заболевание, частота встречаемости которого составляет 1–3 на 1 млн рожденных мальчиков. Клинический случай демонстрирует редкую картину манифестации ХЛП 2-го типа без предшествующего заражения вирусом Эпштейна – Барр. **Описание клинического случая.** Мальчик Д., 15 лет, был госпитализирован в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу с жалобами на лихорадку, боль в животе, жидкий стул, потерю массы тела. В анамнезе: вторичный гемофагоцитарный синдром (ремиссия), острая узловатая эритема. Был проведен ряд исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (гепатомегалия, динамические изменения кишечника: фрагменты тонкого кишечника расширены, стенки местами утолщены, перистальтика усилена, стенки поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишок утолщены до 5 мм, мезентериальная лимфаденопатия), ректосигмоидоскопия (язвенный проктосигмоидит высокой активности соответствует болезни Крона), биохимический и клинический анализы крови (признаки активного гемофагоцитарного синдрома), коагулограмма (вторичная гипокоагуляция), миелограмма (данных за гемобластоз или апластическое состояние не получено). Вирусологический мониторинг крови (CMV, EBV, HHV-VI): отрицательный. По результатам лабораторных и инструментальных исследований были установлены рецидив гемофагоцитарного синдрома, болезнь Крона. Ребенок консультирован ревматологом, гематологом, гастроэнтерологом, генетиком, неврологом, клиническим фармакологом. Учитывая данные анамнеза, у пациента было заподозрено первичное иммунодефицитное состояние. Проведено молекулярно-генетическое исследование (определена делеция, включающая в себя ген XIAP) и верифицирован диагноз — первичный иммунодефицит: Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром 2-го типа, выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). **Заключение.** Диагностика и лечение ХЛП требуют мультидисциплинарного подхода. Важность ранней постановки диагноза обусловлена высоким риском развития вторичных осложнений, что может существенно ухудшить прогноз заболевания. Единственным эффективным методом лечения основного заболевания является проведение аллогенной ТГСК.

**Ключевые слова:** Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, болезнь Крона, клинический случай, вирус Эпштейна – Барр

**Для цитирования:** Матрос Е.С., Карицкая А.И. Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром, осложненный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и болезнью Крона: клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2023;20(1):63–68. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2522>

## ОБОСНОВАНИЕ

Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром (ХЛП) — наследственный иммунодефицит, характеризующийся тяжелой иммунной дисрегуляцией и атипичной реакцией на заражение вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), часто приводит к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ), дисгаммаглобулинемии и аутоиммунной патологии [1, 2]. Инфицирование ВЭБ не является обязательным для начала ХЛП [3]. Существуют 3 типа ХЛП, отличием ХЛП 2-го типа от ХЛП 1-го типа является частота развития геморрагического колита, клинически и гистологически напоминающего воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [4]. Для ХЛП 3-го типа нехарактерно развитие фульминантного мононукле-

оза, редко наблюдается ГЛГ и количество натуральных киллерных Т-клеток у пациентов в норме [5].

Впервые случаи ХЛП были описаны в 1969 г. доктором Пуртило у семьи Дункан, в которой мальчики погибали от инфекционного мононуклеоза [6]. Первоначально болезнь назвали «синдром Дункан», однако обнаружив похожие проявления в других семьях и поняв, что в основе лежит генетический дефект, переименовали в ХЛП [7]. Патология встречается у лиц мужского пола, при этом представители женского пола, как правило, являются бессимптомными носителями, а пик манифестации заболевания приходится на возраст до 5 лет [1].

В основе классификации лежит тип генетического дефекта: ХЛП 1-го типа — мутация гена *SH2D1*, который

кодирует белок SAP, ответственный за передачу сигнала активации от SLAM-подобных рецепторов внутрь клетки; ХЛП 2-го типа — мутация гена XIAP, который является ингибитором каспаз 3, 7, 9 и, следовательно, ингибитором клеточной гибели; ХЛП 3-го типа — мутация гена MAGT1, который отвечает за движение свободных ионов магния в клетку [8–10]. Дефицит белка XIAP характеризуется ключевой триадой клинических проявлений, которая включает в себя высокую восприимчивость к развитию ГЛГ, рецидивирующую спленомегалию (нередко сопровождается лихорадкой и цитопенией) и ВЗК [11]. Дефицит XIAP можно рассматривать как одну из генетических причин наследственного ВЗК. При ХЛП 2-го типа лимфоциты подвержены избыточному апоптозу, этим объясняется отсутствие развития лимфом [12, 13]. Недавние результаты демонстрируют роль XIAP во врожденном иммунитете и в негативной регуляции воспаления [12]. Однако летальность от ГЛГ при ХЛП 2-го типа ниже, чем при 1-м типе [11].

Основными задачами лечения являются стабилизация состояния, лечение развившихся осложнений (по соответствующим протоколам) и предупреждение развития новых. Пациентам рекомендуется проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1, 14].

Целью работы является описание пациента с ХЛП, осложненным ГЛГ и болезнью Крона, без предшествующего заражения ВЭБ.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении — 3800 г, длина тела — 57 см. Рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. Вакцинация проводилась по национальному

календарю до 2018 г., далее — медицинский отвод. Наследственность отягощена по линии отца (бронхообструктивный синдром, сенсибилизация к эпидермальным аллергенам).

Аллергологический анамнез: atopический дерматит, сезонный риноконъюнктивит, бронхиальная астма. Эпидемиологический анамнез, в том числе в отношении COVID-19, не отягощен, контакта с инфекционными больными не было. Домашних животных нет. Травмы и операции отрицает.

Мальчик Д., 15 лет. Впервые был госпитализирован в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) в 2018 г. с диагнозом: «Острая узловатая эритема, вторичный гемофагоцитарный синдром». Получал антибактериальную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты в течение 10 дней. На фоне лечения состояние с положительной клинико-лабораторной динамикой, узловатая эритема в стадии угасания. На 10-й день госпитализации, учитывая развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома (предположительно, связанного с вирусной инфекцией), по жизненным показаниям была начата терапия дексаметазоном из расчета 20 мг/м<sup>2</sup>. Назначены иммуноглобулины для внутривенного введения из расчета 1 г/кг, переливание свежезамороженной плазмы (учитывая вторичную гипокоагуляцию, высокую угрозу кровотечения), антибактериальная терапия цефалоспорином 3-го поколения с ингибитором бета-лактамаз (цефоперазон + сульбактам). На фоне проводимого лечения была достигнута стабилизация состояния: лихорадка купирована, наблюдалась тенденция к нормализации гематологических и биохимических показателей крови, уровень ферритина значительно снизился — с 44 000 до 3000 мкг/л. На фоне снижения дозы и последующей отмены дексаметазона отмечались нарастание явлений интоксикации, транзиторное повышение температуры тела до 37,7 °С, артралгии, нарастание воспалительной

Ekaterina S. Matros, Alena I. Karitskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Clinical Case of X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Burdened with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Crohn's Disease

**Background.** X-linked lymphoproliferative (XLP) syndrome is hereditary disease with the incidence of 1-3 per 1 million born boys. This clinical case demonstrates a rare picture of XLP type 2 manifestation without prior Epstein-Barr virus. **Clinical case description.** Boy D., 15 years old, was admitted to Morozovskaya Children's City Hospital with complaints on fever, abdominal pain, loose stools, weight loss. The past medical history included hemophagocytic syndrome (remission) and acute erythema nodosum. We have performed several studies: abdominal ultrasound (hepatomegaly, dynamic changes in the intestine: parts of the small intestine were enlarged and walls were thickened, mass peristalsis, walls of transverse colon and descending colon are thickened up to 5 mm, mesenteric lymphadenopathy), rectosigmoidoscopy (high-activity ulcerative proctosigmoiditis corresponds to Crohn's disease), biochemical and clinical blood tests (active hemophagocytic syndrome), coagulogram (secondary hypocoagulation), myelogram (no data on hemoblastosis or aplastic condition). Virological blood tests (CMV, EBV, HHV-VI): negative. Laboratory and instrumental tests have revealed recurrence of hemophagocytic syndrome and Crohn's disease. The child was consulted by rheumatologist, hematologist, gastroenterologist, geneticist, neurologist, and clinical pharmacologist. The primary immune deficiency disease was suspected in this patient due to his medical history. Molecular genetic study was performed (deletion including the XIAP gene was revealed) and the diagnosis of primary immune deficiency was verified: X-linked lymphoproliferative syndrome type 2. Thus, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed. **Conclusion.** XLP diagnosis and management require multidisciplinary approach. The early diagnosis is crucial due to the high risk of secondary complications development that can significantly worsen the disease's prognosis. Allogeneic HSCT is the only effective treatment for the disease.

**Keywords:** X-linked lymphoproliferative syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, Crohn's disease, clinical case, Epstein-Barr virus

**For citation:** Matros Ekaterina S., Karitskaya Alena I. Clinical Case of X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Burdened with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Crohn's Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):63–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2522>

активности в анализах крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка), что потребовало назначения дексаметазона из расчета 1 мг/кг/сут. Была достигнута положительная клинико-лабораторная динамика. Терапия глюкокортикостероидами полностью отменена осенью 2019 г. В январе 2020 г. мальчик был госпитализирован повторно в отделение ревматологии для контроля эффективности терапии и возможной коррекции. Проводилось комплексное обследование, данных за ревматическое заболевание у подростка обнаружено не было, в медикаментозной терапии не нуждался, был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В феврале 2022 г. пациент обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела максимально до 39,5 °С, тошноту, слабость, быструю утомляемость. На 3-и сут настоящего заболевания появились кашель, преимущественно в ночное время, одышка (со слов ребенка, затруднен вдох). Получал терапию глюкокортикостероидами и бронходилататорами в форме ингаляций. Также проводилась антибактериальная терапия кларитромицином, амоксициллином с клавулановой кислотой. В связи с сохранением вышеперечисленных жалоб мальчик был госпитализирован в пульмонологическое отделение МДГКБ с диагнозом «внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония», которая на фоне проводимого лечения рентгенологически разрешилась, однако сохранялась лихорадка, отмечалось нарастание воспалительной активности в крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка). Далее в связи с развитием гемодинамических нарушений пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. После стабилизации состояния был направлен в гастроэнтерологическое отделение с целью дальнейшего обследования и лечения.

В отделении отмечалось наличие кишечного синдрома в виде разжиженного стула с примесью крови и слизи. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, динамические изменения кишечника, мезентериальная лимфаденопатия. По данным ректосигмоидоскопии язвенный проктосигмоидит высокой активности соответствует болезни Крона. В дальнейшем состояние с отрицательной динамикой в связи с развитием клинико-лабораторной картины вторичного гемофагоцитарного синдрома. Отмечалась вторичная гипокоагуляция, проведена коррекция гемостаза. Вирусологический мониторинг крови (CMV, EBV, HHV-VI): отрицательный.

Учитывая 2 эпизода вторичного гемофагоцитарного синдрома, течение ВЗК, у пациента был заподозрен ХЛП 2-го типа. Мальчик был переведен в отделение иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) для ТГСК.

#### Физикальная диагностика

Состояние ребенка средней тяжести, сознание ясное. При осмотре вялый, на вопросы отвечал неохотно, питание пониженное. Рост — 165 см, масса тела — 50 кг, температура тела — 38,5 градусов. Индекс массы тела — 18,37. Частота сердечных сокращений — 120–150 уд./мин, частота дыхательных движений — 22/мин, SpO<sub>2</sub> — 98%, артериальное давление — 85/55 мм рт. ст.

Цвет кожных покровов бледный, отмечались воспалительные папулезные элементы на голенях, подкожные

умеренно болезненные инфильтраты, пастозность стоп, склерит, хейлит, ярко-красная кайма губ, увеличенные подчелюстные и шейные лимфоузлы. За месяц потеря массы тела на 15 кг.

#### Диагностические процедуры

На УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, динамических изменений кишечника (фрагменты тонкого кишечника расширены, стенки местами утолщены, перистальтика усилена, стенки поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишок утолщены до 5 мм, кровоток не усилен), мезентериальной лимфаденопатии, структурных изменений тонкой кишки, толстой кишки. Невозможно было исключить ВЗК.

По результатам ректосигмоидоскопии: эндоскопическая картина язвенного проктосигмоидита высокой активности соответствует болезни Крона. Невозможно было исключить свищ прямой кишки.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с внутривенным контрастированием отмечались диффузные инфильтративные отечные изменения прямой кишки, тазовая лимфаденопатия, асцит, отечные изменения абдоминальной, перипростатической, периаанальной подкожно-жировой клетчатки.

Проведение эзофагогастродуоденоскопии позволило выявить дистальный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит.

По результатам миелограммы: данных за гемобластоз или апластическое состояние получено не было.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была выполнена колоноскопия: в области купола слепой кишки и левых отделов толстого кишечника определялись множественные глубокие и поверхностные язвы с чистым дном размерами до 1,5 см в диаметре (картина болезни Крона в стадии обострения), значимых микробиологических агентов при исследовании биоптатов не выявлено. Гистологически — хронический колит с выраженной активностью на уровне слепой кишки и гиперплазией мукозоассоциированной лимфоидной ткани, определялись крипт-абсцессы, выполненные обильным гранулоцитарным инфильтратом.

При МРТ головного мозга и мультиспиральной компьютерной томографии головы: венозная ангиома в левом полушарии мозжечка.

С целью поиска генетического дефекта пациенту был проведен хромосомный микроматричный анализ, определена делеция, включающая в себя ген XIAP. По данным иммунологического обследования, выполненного на базе МДГКБ, отмечалось снижение основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> — 843 кл/мкл, CD4<sup>+</sup> — 504 кл/мкл, CD8<sup>+</sup> — 302 кл/мкл) и NK-клеток (66 кл/мкл). По результатам функциональных тестов на базе НМИЦ ДГОИ: снижение экспрессии белка XIAP в Т-лимфоцитах (15%), в NK-клетках (14,7%), снижение дегрануляции NK-клеток (6,9%).

В клиническом анализе крови отмечалась выраженная тромбоцитопения (48 × 10<sup>9</sup>/л), анемия (гемоглобин 89 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня прокальцитонина (8,41 нг/мл), С-реактивного белка (до 130 мг/л), гиперферритинемия, гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, синдром цитолиза (повышенный уровень АЛТ и АСТ) (см. таблицу).

В коагулограмме выявлены гипофибриногенемия — 0,88 г/л (норма 1,80–3,30 г/л), гипокоагуляция по фак-

**Таблица.** Биохимический анализ крови пациента в динамике**Table.** Patient's biochemical blood test over time

| Показатели            | Референсные значения | 24.03.2022 | 25.03.2022 | 26.03.2022 | 28.03.2022 | 30.03.2022 | 04.04.2022 |
|-----------------------|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ферритин, мкг/л       | 6–320                | 10 783     | 9294       | 2580       | 660        | 512        | 449        |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,45–1,7             | 0,95       | –          | 2,22       | 2,19       | –          | 2,27       |
| Альбумин, г/л         | 35–52                | 23,4       | 23,5       | 26,92      | 27,87      | 34,2       | 33,1       |
| АЛТ, ЕД/л             | 10–50                | 57,7       | 88,2       | 120        | 127        | 123,3      | 76,6       |
| АСТ, ЕД/л             | 8–45                 | 115,8      | 99,4       | 137        | 78         | 41,8       | 28,8       |
| ЛДГ, ЕД/л             | 110–248              | 586        | 465        | 346        | 305        | –          | 171        |
| СРБ, мг/л             | 0–5                  | 130,2      | 83         | 32,4       | 12         | 7,5        | 4,1        |

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок.

Note. ALT (АЛТ) — alanine transaminase; AST (АСТ) — aspartate transaminase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; CRP (СРБ) — C-reactive protein.

торам протромбинового комплекса (протромбиновый индекс — 45,8% при норме 78–123%), умеренный дефицит плазминогена — 37% (норма 58,1–130,6%) и анти-тромбина III — 44% (норма 69,1–135,9%).

### Клинический диагноз

Основной диагноз: «Первичный иммунодефицит: Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа».

Осложнения: болезнь Крона, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, узловатая эритема.

Сопутствующие заболевания: внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония (реконвалесцент), вторичная коагулопатия, бронхиальная астма (атопическая форма, интермиттирующее течение, вне обострения), atopический дерматит, сезонный риноконъюнктивит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, хронический поверхностный гастрит.

### Дифференциальная диагностика

Проводилась дифференциальная диагностика с гемобластозами, апластическими состояниями, первичным гемофагоцитарным синдромом, системными заболеваниями соединительной ткани и другими первичными иммунодефицитами, осложненными течением колита.

### Медицинские вмешательства

В МДГКБ проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами (дексаметазоном) из расчета 20 мг/м<sup>2</sup> с последующим переводом на таблетированную форму. Так как отмечалась дисгаммаглобулинемия, были назначены иммуноглобулины для внутривенного введения из расчета 1 г/кг. В связи с высокой угрозой кровотечения и развитием вторичной гипокоагуляции ребенку дважды проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы. На второе введение развилась аллергическая реакция в виде крапивницы на коже век, незначительная пастозность. Инфузия была остановлена, введено 1,5 мл хлоропирамина в/в струйно, медленно. Месалазин в дозе 60 мг/кг (таблетки кишечнорастворимые для приема внутрь и местные формы в виде суппозиторий) был использован в качестве базисной терапии для поддержания ремиссии болезни Крона.

В НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была продолжена терапия дексаметазоном 10 мг/м<sup>2</sup> с постепенной редукцией дозировки в рамках протокола HLH-2004. Был назначен селективный ингибитор JAK-киназ руксо-

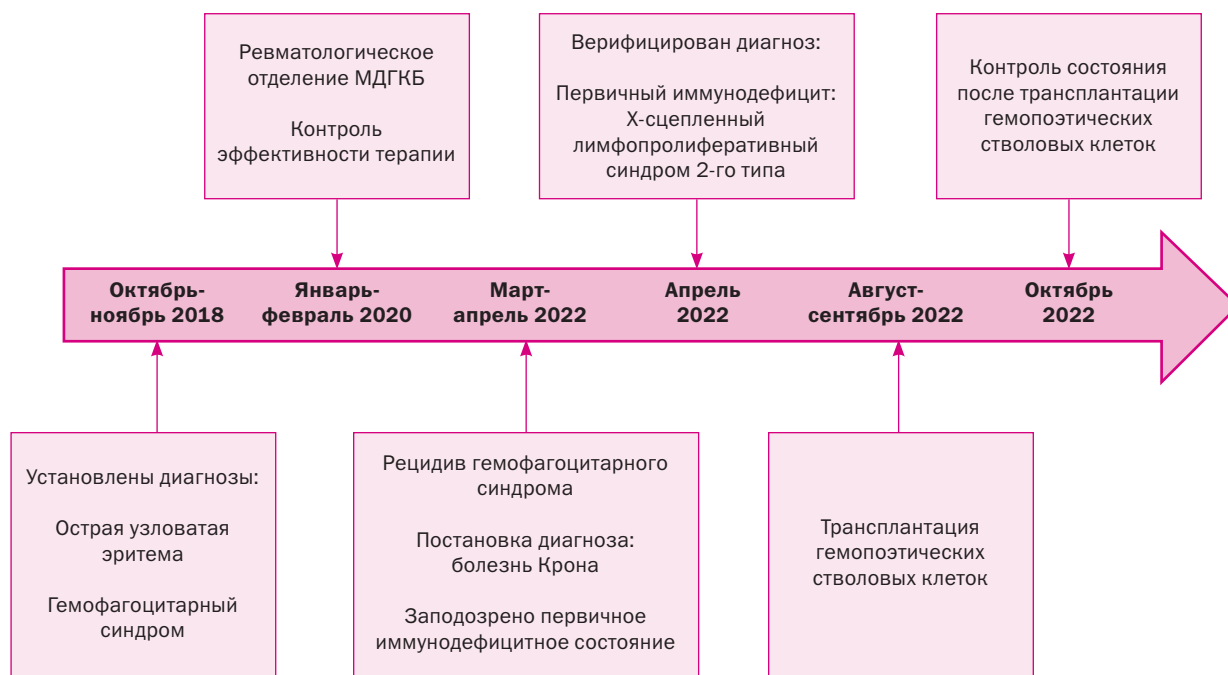
литиниб 20 мг/м<sup>2</sup> (для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и подавления нежелательных иммунных реакций). В связи с наличием ВЗК (болезнь Крона) была инициирована противовоспалительная терапия адалимумабом.

Принимая во внимание тяжесть течения основного заболевания и имеющиеся у пациента осложнения, были сформированы показания к ТГСК. С родителями пациента проведена подробная беседа как о проведении ТГСК, так и о возможных осложнениях (в том числе и о возможном развитии летального исхода). От родителей было получено письменное информированное добровольное согласие на проведение ТГСК. У мальчика имеется 10/10 совместимый донор (младший брат), который по данным метода мультиплексной лигазной цепной реакции не имеет вышеуказанной делеции. В августе 2022 г. пациенту была проведена аллогенная ТГСК.

### Динамика и исходы

Во время нахождения в МДГКБ общее клиническое состояние на фоне проводимой комплексной терапии с некоторым улучшением. После перевода пациента в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и проведения ТГСК развились следующие осложнения: тяжелый вторичный иммунодефицит, преходящая гипогаммаглобулинемия, фебрильная нейтропения (на фоне антибактериальной терапии цефепимом, ванкомицином, амикацином разрешилась). На фоне приема дексаметазона отмечались эпизоды артериальной гипертензии, в терапию добавлен амлодипин. С 10-го дня после ТГСК наблюдались ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр в сочетании с оссалгиями на фоне приживления трансплантата, была изменена антибактериальная терапия, назначен меропенем. С целью поиска очагов инфекции было проведено инструментальное исследование в объеме УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографии, по результатам которых патологии выявлено не было. Для дифференциальной диагностики с инфекционной/иммунной лихорадкой в течение 3 дней проводилась проба с глюкокортикоидами 1 мг/кг — фебрильная лихорадка была купирована.

При повторной госпитализации в октябре 2022 г. состояние пациента стабильное, отмечалось развитие гипопункции трансплантата по лейкоцитарному и эритроидному росткам (лейкопения и анемия), нуждался в регулярной стимуляции гранулоцитарно-макрофагаль-



**Рисунок.** Пациент Д., 15 лет: хронология течения болезни, ключевые события  
**Figure.** Patient D., 15 years old: clinical course, key events

ным колониестимулирующим фактором с удовлетворительным гематологическим ответом.

Ведущая версия гипопункции трансплантата по лейкоцитарному и эритроидному росткам — побочное действие руксолитиниба. Гипопункция эритроидного ростка на фоне дефицита  $V_{12}$ , на фоне терапии отмечался прирост гемоглобина до 95 г/л. Достоверных признаков РТПХ выявлено не было, видимых очагов инфекции нет. Выработанная тактика лечения позволила достичь стабилизации состояния пациента.

### Прогноз

Прогноз неоднозначный, так как ТГСК прошла успешно, достоверных признаков РТПХ не выявлено, видимых очагов инфекции нет, однако ситуацию осложняет наличие у пациента осложнений основного заболевания (вторичный гемофагоцитарный синдром, болезнь Крона).

Рекомендуется дальнейшее наблюдение педиатра, гематолога, гастроэнтеролога, ревматолога с целью раннего выявления возможных осложнений, предупреждения развития рецидивов имеющихся заболеваний и контроля общего состояния

### Временная шкала

Хронология течения болезни пациента Д. и ее ключевые события приведены на рисунке.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ХЛП является крайне редким иммунодефицитом, для развития которого по большей части необходимо заражение ВЭБ, однако в литературе описаны случаи, когда развитию ХЛП не предшествовало заражение этим вирусом [4]. Подобная ситуация представлена в приведенном клиническом примере.

По данным научной литературы, при отсутствии лечения выживаемость таких пациентов составляет менее 20%, больше половины больных мальчиков погибают в возрасте до 10 лет [1]. Проведение ТГСК позволило снизить общую смертность от этого заболевания

с 75 до 29% [15]. Пациенту Д. был поздно поставлен диагноз (только в возрасте 15 лет), однако своевременно начатое лечение позволило достичь положительной динамики.

Диагностика описываемого заболевания в ряде случаев затруднена ввиду полиморфности его проявлений. Для верификации диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование генов (*SH2D1A*, *XIAP*, *MAGT1*) и определение внутриклеточной экспрессии белков SAP и XIAP [16, 17]. Пациенту было проведено указанное исследование, отмечалось снижение экспрессии белка XIAP в Т- и NK-лимфоцитах.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание пациента демонстрирует редкую картину манифестации ХЛП у мальчика в возрасте 15 лет без предшествующего заражения ВЭБ. Для правильной постановки диагноза необходимо привлечение специалистов разных областей. С учетом развившихся у пациента осложнений ТГСК является единственным эффективным методом лечения. Так как ХЛП — это наследственное заболевание, рекомендовано обследование братьев пациента, проведение семейного консультирования и пренатальной диагностики при всех последующих беременностях матери для исключения рождения других детей с данным заболеванием [18].

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Не получено из-за отсутствия контакта с пациентом. Данные о пациенте обезличены.

### INFORMED CONSENT

Not obtained due to lack of contact with the patient. The data was depersonalized.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Любови Евгеньевне Лариной, к.м.н., доценту кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также коллективу лечащих врачей МДГКБ и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to L.E. Larina, candidate of medicine, associate professor of department of childhood diseases propaedeutics in pediatrics faculty at Pirogov Russian National Research Medical University and the medical staff of Morozovskaya Children's City Hospital and Dmitry Rogachev National Research Center.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Матрос, А.И. Карицкая — анализ истории болезни и описанного пациента, изучение научной литературы по заболеваниям, написание статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina S. Matros, Alena I. Karitskaya — medical records analysis of the described patient, study of relevant scientific literature, manuscript writing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood*. 2011;117(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-284935>
- Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В. и др. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 и 2 типов // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 17–26. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-17-26> [Roppelt AA, Yuxhacheva DV, Myakova NV, et al. X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(1):17–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-17-26>]
- Schuster V, Steppberger K, Borte M. Manifestations of X-linked lymphoproliferative disease without prior Epstein-Barr exposure. *Blood*. 2001;98(6):1986–1987. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1986>
- Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1131–1141.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.031>
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Rao VK, et al. Clinical utility gene card for: X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia (XMEN). *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6). doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.179>
- Hambleton G, Cottom DG. Familial lymphoma. *Proc R Soc Med*. 1969;62(11 Pt 1):1095.
- Purtilo DT, Grierson HL, Davis JR, Okano M. The X-linked lymphoproliferative disease: from autopsy toward cloning the gene 1975–1990. *Pediatr Pathol*. 1991;11(5):685–710. doi: <https://doi.org/10.3109/15513819109065466>
- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2017;38(1):96–128. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
- Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116(7):1079–1082. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256099>
- Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;39:115–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.01.015>

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

Е.С. Матрос

<https://orcid.org/0000-0003-4377-632X>

А.И. Карицкая

<https://orcid.org/0000-0002-0168-6011>

- Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood*. 2011;117(5):1522–1529. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298372>
- Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006;444(7115):110–114. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05257>
- Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011;13(3):255–262. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1955–1962. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.008>
- Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PL. X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 1: A Clinical and Molecular Perspective. *Front Immunol*. 2018;9:666. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00666>
- Marsh RA, Bleesing JJ, Filipovich AH. Using Flow Cytometry to Screen Patients for X-linked Lymphoproliferative Disease Due to SAP Deficiency and XIAP Deficiency. *J Immunol Methods*. 2010;362(1-2):1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.08.010>
- Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В. и др. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 10–16. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-10-16> [Kuzmenko NB, Varlamova TV, Mersyanova IV, et al. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(1):10–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-10-16>]
- Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями // *Онкогематология*. — 2015. — Т. 1. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-7-15> [Volodin NN, Kasatkin VN, Tseitlin GY, et al. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases. *Oncohematology*. 2015;10(1):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-7-15>]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Матрос Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Matros], адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: kate@matros.us

Карицкая Алена Игоревна [Alena I. Karitskaya]; e-mail: alenakaritsckaya@yandex.ru

## Секция «Интересный клинический случай»

## III место

О.Б. Гордеева<sup>1, 2</sup>, А.В. Доброток<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2, 3</sup>, В.А. Деева<sup>2</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Транзиторный дефицит протеина S после перенесенного инфекционного процесса, осложнения и исход: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Деева Валерия Александровна студент педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, e-mail: deevaler@yandex.ru

**Обоснование.** Фульминантная пурпура (*Purpura fulminans*, ФП) — это острый быстро прогрессирующий тромбоз сосудов мелкого диаметра, расположенных преимущественно на коже конечностей. Молниеносная пурпура характеризуется высоким уровнем смертности. У пациентов могут быть серьезные последствия, включая ампутации и потерю пальцев рук и ног или даже конечностей в целом. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай развития у 3-летнего мальчика вследствие перенесенной инфекции транзиторного дефицита протеина S, осложненного идиопатической ФП, на 7-е сут после острого среднего отита. Прогрессирование заболевания развилось в течение нескольких часов. У пациента появились геморрагические элементы на коже конечностей, а в дальнейшем — некроз тканей. Проводимая терапия способствовала остановке патологического процесса в виде ФП, а также предотвратила развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений у ребенка. **Заключение.** Дифференциальная диагностика и лечение должны быть быстрыми и точными, так как развитие ФП происходит за считанные часы. Диагностика должна включать в себя расширенную панель коагулологических тестов и инструментальных исследований, что обуславливает оправданность мультидисциплинарного подхода в наблюдении пациентов с нарушениями в системе гемостаза.

**Ключевые слова:** фульминантная пурпура, гемостаз, ДВС-синдром, дефицит протеина S, клинический случай

**Для цитирования:** Гордеева О.Б., Доброток А.В., Селимзянова Л.Р., Деева В.А. Транзиторный дефицит протеина S после перенесенного инфекционного процесса, осложнения и исход: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2532>

Olga B. Gordeeva<sup>1, 2</sup>, Albina V. Dobrotok<sup>1</sup>, Liliia R. Selimzianova<sup>1, 2, 3</sup>, Valeria A. Deeva<sup>2</sup><sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Transient deficiency of protein S after past infection process, complications and outcome: clinical case

**Background.** *Purpura fulminans* (PF) – is an acute rapidly progressive thrombosis of small-diameter blood vessels located mainly on the skin of the extremities. PF is characterized by high mortality rates. Patients can have serious consequences, including amputations and loss of fingers, foets or even extremities in general. **Clinical case description.** A clinical case of developing transient deficiency of protein S complicated by idiopathic PF on the 7<sup>th</sup> day after acute otitis in a 3-year-old boy due to past infection is presented. The progression of the disease developed within a few hours. The patient became hemorrhagic elements on the skin of extremities, and later — tissue necrosis. The conducted therapy facilitated to stop the pathological process in the form of PF, and also prevented the development of severe disabling complications in the child. **Conclusion.** Differential diagnosis and treatment should be fast and accurate, as the development of PF occurs in mere hours. Diagnostics should include expanded panel of coagulological tests and instrumental examinations, which determines the justifiability of a multidisciplinary approach in the patient management with disorders in the hemostatic system.

**Keywords:** purpura fulminans, hemostasis, DIC syndrome, deficiency of protein S, clinical case

**For citation:** Gordeeva Olga B., Dobrotok Albina V., Selimzianova Liliia R., Deeva Valeria A. Transient deficiency of protein S after past infection process, complications and outcome: clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):69–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2532>

## ОБОСНОВАНИЕ

Фульминантная пурпура (*Purpura fulminans*, ФП) — это острый быстро прогрессирующий тромбоз сосудов мелкого диаметра, расположенных преимущественно на коже конечностей. В доступной литературе можно встретить термин «молниеносная пурпура».

*Purpura fulminans* впервые описал Guelliot в 1884 г. как геморрагическое заболевание, ассоциированное с инфекциями или даже сепсисом [1]. ФП характеризуется внезапным развитием внутрисосудистого тромбоза и геморрагического инфаркта кожи, быстро приводящего к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС-синдром) с потреблением антикоагулянтных факторов и признаками шока [2].

Выделяют несколько видов ФП.

- Неонатальная ФП развивается в результате наследственного дефицита естественных антикоагулянтов (протеин С и протеин S) или в результате мутаций в генах, кодирующих эти белки. Наследственная неонатальная форма с тяжелым дефицитом белка С встречается примерно у 1 : 1 000 000 живорождений [3]. Распространенность наследственного дефицита протеина S неизвестна из-за редкости и трудностей правильной диагностики, однако существует исследование 3788 здоровых шотландских доноров крови, которое показало распространенность наследственного дефицита протеина S в диапазоне от 0,03 до 0,13% [4].
- Идиопатическая ФП реализуется из-за временного циркулирования в плазме перекрестно реагирующих аутоантител к вирусу *Varicella zoster*, *Streptococcus* и белку S, что, в свою очередь, приводит к дисфункции противосвертывающей системы; всего описано лишь несколько сотен случаев [5, 6].
- Острая инфекционная форма ФП развивается на фоне комплексного патогенеза, ассоциированного с различными инфекциями (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Staphylococcus aureus* и др.) [7]. В целом у 15–25% пациентов с менингококковой бактериемией развивается ФП [6].

Клиническая картина ФП проявляется остро. Обычно в течение 1–2 сут на кистях и стопах, лодыжках, коленных и локтевых суставах, на ягодицах, животе, лице, слизистых оболочках рта появляются мелкие цианотичные участки и геморрагии, которые в дальнейшем носят сливной характер в виде обширных симметричных кровоизлияний. За несколько часов состояние ребенка ухудшается, развивается картина коллапса и шока, на месте кровоизлияний образуются крупные участки некрозов [1].

Молниеносная пурпура характеризуется высоким уровнем смертности, а у выживших пациентов могут наблюдаться серьезные последствия, включая ампутации и потерю пальцев рук, ног или даже конечностей в целом [8].

Патология гемостаза может быть ассоциирована с наличием мутаций в генах факторов свертывания, например с мутацией фактора V Лейдена (*FV Leiden*, ген *F5*) [9]. Мутация в гене *F5* с.1691G>A вызывает различные патологии как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии. Одним из заболеваний является тромбофилия 2-го типа (аутосомно-доминантный тип наследования, ОМИМ #188055). В результате данной мутации развивается резистентность активной формы фактора V к расщепляющему действию протеина С, что приводит к гиперкоагуляции. Гомозиготное и компаунд-гетерози-

готное состояния вызывают дефицит фактора V (также известное как парагемофилия, аутосомно-рецессивный тип наследования, ОМИМ #227400). В России частота мутации *FV Leiden* (гетерозигота + гомозигота) составляет от 0,7 до 2,8 % [10].

Наряду с мутацией Лейдена мутация в гене протромбина (*G20210A*) является клинически значимой, так же как и полиморфизмы в генах естественных антикоагулянтов — антитромбина III (ген *SERPINC1*), протеинов С (ген *PROC*) и S (ген *PROS1*) [11].

Ген фибриногена (*FGB*) кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена — растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов. Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. Замена аминокислоты гуанина на аденин в регуляторной области гена *FGB* (455G/A) ассоциирована с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена [12].

ФП встречается редко, изучена недостаточно, что создает определенные трудности для диагностики и лечения. Медицинское сообщество недостаточно осведомлено об этой проблеме. Мы представляем клинический случай развития идиопатической ФП у 3-летнего мальчика после перенесенной инфекции.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик М., 3 лет, 09.08.2022 поступил в отделение оториноларингологии ОГБУЗ Смоленской области. Жалобы на момент поступления: отек за левой ушной раковиной, гиперемия заушной области, боль в левом ухе, повышение температуры тела до 38 °С.

### Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды на 41-й нед, самостоятельные. Масса тела при рождении — 4210 г, длина — 55 см. Оценка по APGAR — 8/8 баллов. Вакцинирован в соответствии с национальным календарем вакцинации до 1 года. Вскармливание — смешанное. Аллергический анамнез — не отягощен.

На момент осмотра: рост — 103 см, масса тела — 17 кг.

### Анамнез заболевания

#### 03.08.2022

Ребенок заболел ОРВИ, имелась клиника ринита, в связи с этим родители обратились к участковому педиатру. Амбулаторно назначена симптоматическая терапия, для снижения температуры — парацетамол 120–250 мг разовая доза.

#### 08.08.2022

Ринит купировался, однако температура тела повысилась до 39 °С. Появилась боль в левом ухе.

#### 09.08.2022

В заушной области с левой стороны появились отек и покраснение, ушная раковина оттопырена, температура тела — 38 °С. Ребенок госпитализирован в отделение оториноларингологии (ЛОР).

При осмотре: кожа с левой стороны в заушной области розовая, переходная складка сглажена. При пальпации заушной области слева умеренная болезненность. Флуктуация отсутствует. Барабанная перепонка гипертрофирована, инфильтрирована.

Назначен клинический анализ крови наряду с определением С-реактивного белка (СРБ). Результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Результаты клинического анализа крови и уровня СРБ за период с 09.08.2022 по 23.08.2022  
**Table 1.** The results of the clinical blood analysis and CRP levels for the period from 09.08.2022 to 23.08.2022

| Дата       | Эритроциты,<br>10 <sup>12</sup> /л | Гемоглобин,<br>г/л | Гематокрит,<br>% | Лейкоциты,<br>10 <sup>9</sup> /л | Тромбоциты,<br>10 <sup>9</sup> /л | СРБ,<br>г/л |
|------------|------------------------------------|--------------------|------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| 09.08.2022 | 5,05                               | 121                | 38,0             | 17,9                             | 265                               | 166,6       |
| 10.08.2022 | 5,11                               | 122                | 37,4             | 14,8                             | 321                               | 154,4       |
| 11.08.2022 | 4,67                               | 111                | 35,0             | 17,5                             | 253                               | 86,7        |
| 12.08.2022 | 4,02                               | 96                 | 30,3             | 15,0                             | 190                               | 28,2        |
| 13.08.2022 | 3,74                               | 93                 | 28               | 9,03                             | 228                               | 10,48       |
| 14.08.2022 | 3,81                               | 93                 | 28,2             | 9,82                             | 296                               | 9,98        |
| 15.08.2022 | 3,78                               | 92                 | 28,2             | 9,09                             | 277                               | 10,19       |
| 18.08.2022 | 3,6                                | 92                 | 26,8             | 8,37                             | 376                               | н/д         |
| 23.08.2022 | 3,78                               | 92                 | 28,3             | 6,24                             | 346                               | н/д         |

Примечание. н/д — нет данных.

Note. n/a — no data available.

Терапия: меропенем 340 мг 3 р/сут в/в, линезолид 170 мг 2 р/сут в/в.

Вечером температура тела поднималась до 37,6 °С. Аппетит хороший, сон нормальный.

**10.08.2022**

Утром состояние пациента стабильное, лихорадки не было, без отрицательной динамики.

Выполнена тимпанопункция. Осложнений после вмешательства не было. Бактериологическое исследование геморрагического отделяемого не проводилось по техническим причинам.



**Рис. 1.** Разлитой первичный геморрагический элемент (10.08.2022)

**Fig. 1.** Diffuse primary hemorrhagic element (10.08.2022)

К вечеру в 16:00 мама ребенка заметила единичный экхимоз на левой голени размером 1–2 см, ребенок был беспокойным. В 17:00 геморрагические элементы появились на правой голени в области коленного сустава (диаметром до 2–4 см), а также на левой кисти (размером до 5–6 см). В области первичного очага количество мелких геморрагических элементов увеличивалось до момента, когда элементы слились, занимая почти всю переднюю поверхность левой голени, переходя на стопу. Левая голень приобрела синюшно-багровый цвет, на ощупь холодная (рис. 1).

Линезолид отменен. Антибактериальная терапия продолжена меропенемом 340 мг 3 р/сут в/в капельно, введен преднизолон 9 мг — в 18 ч, а в 24 ч — 20 мг (суточная доза — 1,7 мг/кг).

Пациент осмотрен врачом-реаниматологом. Температура тела — 37,6 °С. Назначены исследования в динамике. Результаты представлены в табл. 1 и 2.

Мальчика перевели в отделение реанимации. Осмотрен инфекционистом, хирургом, гематологом и неврологом. Проводилась дифференциальная диагностика с септициемией, менингитом, менингококкемией.

#### Лабораторные и инструментальные методы исследования

**От 09.08.2022**

Результаты обследования в динамике представлены в табл. 1.

Выявлен лейкоцитоз — (лейкоциты  $17,9 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия легкой степени, повышение уровня СРБ до 166,6 мг/л (0–5 мг/л).

Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. Выявлено: тотальное снижение пневматизации ячеек пирамидок височных костей с обеих сторон, отек клетчатки околоушной области слева. Вещество головного мозга — без патологий.

**От 10.08.2022**

Сохраняются лейкоцитоз и высокий уровень СРБ, прокальцитонин тест отрицательный.

Учитывая данные физикального осмотра, клинические проявления пурпуры, характер молниеносного распространения геморрагической сыпи, лейкоцитоза со сдвигом влево, повышение уровня СРБ, назначена люмбальная пункция для исследования спинномозговой жидкости. Патологических изменений

**Таблица 2.** Показатели коагулограммы в динамике  
**Table 2.** Coagulogram parameters' monitoring

| Дата       | Показатели, референсные значения |                  |                    |                           |                            |
|------------|----------------------------------|------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
|            | Протромбиновое время (13–14,8 с) | МНО (0,9–1,1 МЕ) | АЧТВ (20,0–30,0 с) | Фибриноген (1,62–4,0 г/л) | Д-димер (0,09–0,53 мкг/мл) |
| 10.08.2022 | 11,1                             | 1,05             | 26,9               | 1,7                       | > 20                       |
| 11.08.2022 | 17,4                             | 1,7              | 23,4               | 0,3                       | > 20                       |
| 12.08.2022 | 10,8                             | 1,02             | 23,2               | 1,9                       | > 20                       |

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.  
Note. INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time.

ний в ликворе не выявлено. Менингеальные знаки отсутствуют.  
Выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов нижних конечностей — патологии не выявлено.  
В коагулограмме отмечалось повышение уровня Д-димера > 20 000 мкг/л (нормальное значение 0–440 мкг/л), укорочение протромбинового времени (ПВ), тенденция к гиперкоагуляции по внутреннему пути свертывания (табл. 2).

Проведена консультация с сотрудниками НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского Минобрнауки РФ. Рекомендовано провести дополнительные исследования: определение активности протеина С, протеина S, антитромбина III, фактора Виллебранда, определение уровня фибриномономера, агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, ристоцитином, Д-димера. Исследование проведено в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей (табл. 3).

**Таблица 3.** Показатели коагулограммы и агрегатограммы за период госпитализации в РДКБ и после  
**Table 3.** Coagulogram and aggregatogram parameters for the period of hospitalization in Russian Children' Clinical Hospital and after

| Показатель                | Дата       |            |            |            |            |            |            | Референсные значения, единицы измерения |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------------------------------------|
|                           | 11.08.2022 | 13.08.2022 | 14.08.2022 | 15.08.2022 | 18.08.2022 | 23.08.2022 | 26.09.2022 |                                         |
| Расширенная коагулограмма |            |            |            |            |            |            |            |                                         |
| Протромбин по Квику       | 51         | 116,0      | 106,0      | 103,0      | 97,0       | 92,0       | 103,0      | 70,0–120,0%                             |
| МНО                       | 1,6        | 0,96       | 1,01       | 0,98       | 1,02       | 1,06       | 0,98       | 0,9–1,1                                 |
| АЧТВ                      | 41         | 20,3       | 35,7       | 42,1       | 37,8       | 55,7       |            | 28,6–35,8 с                             |
| Тромбиновое время         | 92,6       | 15,0       | 18,2       | 20,0       | 15,4       | 40,9       | 20,2       | 14,0–21,0 с                             |
| Фибриноген                | 0,6        | 1,69       | 2,44       | 2,81       | 3,09       | 2,58       | 2,82       | 1,62–4,01 г/л                           |
| D-димер                   | >20        | н/о        | 5,593      | 4,496      |            |            | 0,44       | 0,09–0,53 мкг/мл                        |
| Антитромбин III           | 127        | н/о        | 121,0      | 124,0      | 103,0      | 94,0       | 134,0      | 101,0–131,0%                            |
| Протеин С                 | 82         | н/о        | н/о        | 143,0      | 122,0      | 84,0       | 105,0      | 65,0–127,0%                             |
| Протеин S                 | 10         | н/о        | н/о        | 37,4       | 39,9       | 63,7       | 93,0       | 63,0–120,0%                             |
| Фактор Виллебранда        | 221        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | 188,0      | 62,0–109,0%                             |
| Агрегация тромбоцитов     |            |            |            |            |            |            |            |                                         |
| TRAP-тест                 | 31         | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | 94,0       | 73,0–97,0                               |
| АДФ-тест                  | 16         | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | 80,0       | 54,0–77,0                               |
| АСПИ-тест                 | 31         | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | 108,0      | 81,0–89,0                               |
| РИСТО-тест                | 39         | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | 96,0       | 61,0–108,0                              |
| КОЛ-тест                  | 25         | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | н/о        | 113,0      | 73,0–97,0                               |

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; TRAP-тест — тест с тромбином, оценка эффективности терапии антагонистами GP IIb/IIIa; АДФ-тест — тест с АДФ, оценка эффективности терапии клопидогрелом (Плавикс и др.); АСПИ-тест — тест с арахидоновой кислотой, оценка эффективности терапии аспирином; РИСТО-тест — тест с ристоцитином, позволяет оценить функциональную активность фактора фон Виллебранда; КОЛ-тест — тест с коллагеном, активация тромбоцитов коллагеном; н/о — не определяли.

Note. INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time; TRAP test — thrombin test, evaluation of the effectiveness of therapy with GP IIb/IIIa antagonists; ADP-test — test with ADP, evaluation of the effectiveness of clopidogrel therapy (Plavix and others); ASPI-test — test with arachidonic acid, evaluation of the effectiveness of aspirin therapy; RISTO-test — a test with ristocetin, allows you to evaluate the functional activity of the von Willebrand factor; KOL-test — test with collagen, activation of platelets by collagen; n/a — not determined.



**Рис. 2.** Геморрагические элементы (11.08.2022)

**Fig. 2.** Hemorrhagic elements (11.08.2022)

#### Предварительный диагноз

Острый левосторонний средний отит, осложненный мастоидальной реакцией. Фульминантная пурпура.

#### Динамика и исходы

**11.08.2022**

Лихорадка отсутствует, состояние тяжелое по основному заболеванию, самочувствие страдает.

При обследовании в динамике выявлены гипофибриногенемия, гипокоагуляция по внешнему и внутреннему пути свертывания. Дефицит протеина S. Повышены уровни маркера внутрисосудистого тромбоза фибриномера — 61,69 мкг/мл (1,65–5,08 мкг/мл) и маркера активации системы фибринолиза D-димера. Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 3.

Новых геморрагических элементов не наблюдалось (рис. 2). Как видно на рисунке, на коже нижней части

левой ноги разлитой геморрагический элемент неправильной формы, занимающий почти всю поверхность левой голени и стопы, пурпурно-черного цвета.

Проведенная терапия:

- свежзамороженная плазма (СЗП) 170 мл/сут (10–15 мл плазмы на кг массы тела);
- криопреципитат 1 доза на 5 кг массы тела (3 ЕД) в/в струйно каждые 12 ч;
- преднизолон 36 мг/сут (расчетная доза ~2 мг/кг/сут);
- этамзилат 12,5% 0,5 мл (62,5 мг) 4 р/сут;
- менадион 8 мг/сут в/м.
- эноксапарин натрия 17 мг/сут подкожно;
- меропенем 340 мг 3 р/сут.

**12.08.2022**

Состояние пациента тяжелое, но стабильное. Лечение прежнее. Доза СЗП увеличена до 30 мг/кг/сут — 250 мл 2 р/сут в/в капельно. Состоялся консилиум о переводе пациента, включающий врачей из ОГБУЗ и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

**13.08.2022**

Ребенок переведен по санавиации в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в отделение гематологии и химиотерапии № 3 РДКБ.

#### При поступлении в РДКБ

По основному заболеванию состояние средней степени тяжести. При осмотре: множественные очаги геморрагического пропитывания, находящиеся на медиальной и латеральной поверхностях левой голени, переходящие на тыльную поверхность стопы; на тыльной поверхности левой кисти и медиальной части правой подколенной ямки. При пальпации присутствует болезненность, пульсация на конечностях сохранена (рис. 3).

Проведены повторные лабораторные и инструментальные исследования. Результаты представлены в табл. 1 и 3.

УЗИ сосудов нижней и верхней полых вен: без отклонений. УЗДС вен нижних конечностей: не определяется приток большой подкожной вены справа, кровоток — отсутствует. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия.

Проведена коррекция терапии:

- меропенем заменили на цефтриаксон с сульбактамом 50 мг/кг в/в каждые 12 ч;
- дополнительно пентоксифиллин 1 ампула, содержащая 100 мг препарата на NaCl 250–500 мл в/в капельно за 1 р/день;



**Рис. 3.** Геморрагические элементы (13.08.2022)

**Fig. 3.** Hemorrhagic elements (13.08.2022)





Рис. 4. Заживление раневых поверхностей

Fig. 4. Cicatrization of wound surfaces

- далтепарин натрия 100 МЕ/кг подкожно 2 р/день каждые 12 ч;
- менадион 1 ампула 10 мг 1 р/день в/в струйно.

На 10-й день от начала заболевания распространение некрозов конечностей остановилось благодаря проводимому лечению. Гиперемия и отек уменьшились, на раневых поверхностях появились корки (струп) (рис. 4). Динамика заживления — положительная (рис. 5).

**23.08.2022**

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжение терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) до 6 мес и наблюдение у гематолога.

**26.09.2022**

Проведено обследование мальчика в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей. Данные коагулограммы в пределах референсных значений. Уровень протеина S



Рис. 5. Исход первичного геморрагического элемента через 4 мес

Fig. 5. Outcome of primary hemorrhagic element in 4 months



поднялся до 93%. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене фактора V (мутация Лейден) R534Q G>A (гетерозигота), а также полиморфизм в гене фибриногена FGB455 G>A (гетерозигота).

#### Клинический диагноз

D68.5 Фульминантная пурпура. Приобретенный дефицит протеина S. Вторичная коагулопатия. Тромбоз вен левой верхней и нижних конечностей.

#### Прогноз

Без должного лечения и наблюдения у специалистов прогноз неблагоприятный.

#### Временная шкала

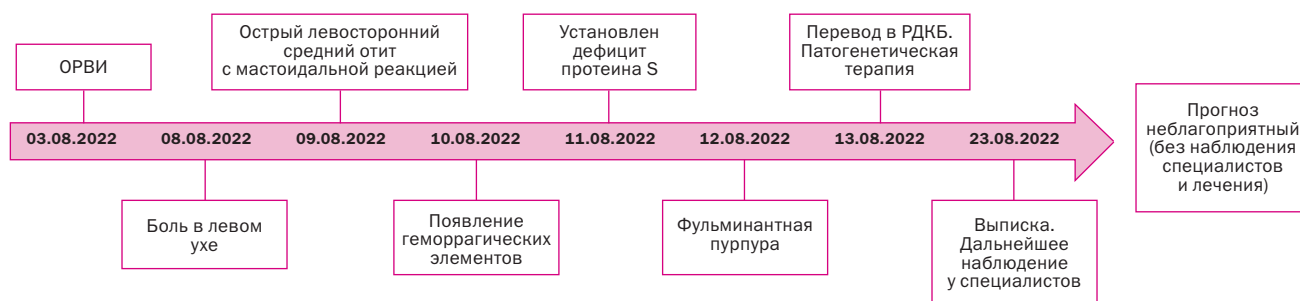
Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациента М. представлены на рис. 6.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Purpura fulminans является опасным для жизни заболеванием, в результате которого возникает ДВС-синдром. Вероятность летального исхода от данного заболевания без патогенетической терапии достаточно высока. Для дефицита протеина С существует патогенетическая терапия препаратом Сепротин. В этом препарате используется концентрат протеина С. Для лечения дефицита протеина S не существует очищенного концентрата. Используются плазма и антикоагулянтная терапия. Поэтому в данном случае патогенетическая терапия — это СЗП, криопреципитат и низкомолекулярные гепарины.

В данном клиническом примере представлен случай постинфекционной (идиопатической) формы ФП у мальчика 3 лет. Данное состояние развилось на 7-й день после начала инфекционного заболевания. Вероятно, развитие идиопатической ФП произошло из-за транзиторного дефицита протеина S на фоне образования перекрестно-реагирующих антител к протеину S после заражения инфекционным агентом.

В своей статье J.J. Thompson и соавт. [5] рассказывают о похожем случае дефицита протеина S: девочка 3 лет заболела ветряной оспой, на 6-й день появилась сыпь на ногах с развитием ФП. Они предположили, что у пациентки выработались аутоантитела IgG к протеину S. Авторы основывают свои предположения на гипотезе, что между антигенами вируса ветряной оспы и протеином S может существовать мимикрия, что ведет к появ-



**Рис. 6.** Пациент М.: ключевые события течения заболевания

**Fig. 6.** Patient M.: clinical course and key events

лению аутоантител к протеину S. Эти антитела приводят к увеличению выведения протеина S из системы кровообращения, что снижает его уровень и активность противосвертывающей системы [5].

В мировой литературе описаны похожие случаи ФП [5, 9]. Развитие заболевания происходило на 6–7-й день после проявления первых признаков инфекционного процесса. Возраст пациентов составлял 3 и 5 лет. Проявления геморрагических элементов были на коже ног. Имелся дефицит протеина S.

Все возможные случаи развития ФП должны быть своевременно диагностированы с использованием расширенной панели тестов для оценки состояния системы гемостаза, противосвертывающей системы, уровня острофазных белков, молекулярно-генетических, иммунологических и инструментальных методов исследования. Важно не ограничивать диагностический поиск «скрининговыми» исследованиями. Необходимо привлекать к диагностическому процессу различных специалистов: педиатра, гематолога, инфекциониста, невролога, хирурга, генетика. Мультипрофессиональный персонализированный подход играет важную роль в своевременной диагностике патологических состояний у детей.

Своевременное назначение патогенетической терапии позволит стабилизировать тяжелое состояние, предотвратить развитие сосудистых катастроф и инвалидизацию пациентов в дальнейшем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие тромботических событий у детей в настоящее время не является редким состоянием. Однако идиопатическая форма ФП — редкое аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие инфекционного процесса, в результате которого образуются перекрестно-реагирующие антитела к протеину S, что приводит к тромботическим событиям. Данное состояние пациента является сложным для диагностики и может привести к неправильному итогу весь диагностический поиск. Дифференциальная диагностика и лечение должны быть быстрыми и точными, так как развитие ФП происходит за считанные часы. Поэтому мультидисциплинарный подход является необходимым для лечения и положительного исхода заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Суворова А.В., Дорохов Н.А., Малуя О.М. Purpura fulminans: возможности диагностики и эффективной терапии // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2013. — № 4. — С. 70. [Suvorova AV., Dorokhov NA, Malyuga OM. Purpura fulminans: possibilities of

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие получено от родителей пациента.

## INFORMED CONSENT

Informed Consent was obtained from the patient's parents.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Гордеева О.Б. — обзор научных публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи, участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Доброток А.В. — сбор данных, проведение анализа данных, внесение правок.

Селимзянова Л.Р. — внесение правок, коррекция рукописи.

Деева В.А. — написание текста рукописи, сбор данных.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga B. Gordееva — data analysis, manuscript writing and editing, approval of the final version.

Albina V. Dobrotok — data collection and analysis, manuscript editing.

Liliia R. Selimzianova — manuscript editing and correcting.

Valeria A. Deeva — data collection and manuscript writing.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Не указан.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**О.Б. Гордеева**

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

**А.В. Доброток**

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

**Л.Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**В.А. Деева**

<https://orcid.org/0000-0002-2738-4062>

diagnostics and effective therapy. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2013;(4):70. (In Russ.)

2. Levin M, Eley B, Faust SN, et al. Lightning purple. In: *Harper's Textbook on Pediatric Dermatology*. Hoeger P, Kinsler V, Yan

- A, et al., eds. John Wiley & Sons Ltd.; 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119142812.ch146>
3. Uttam KG. Purpura Fulminans. *The Child and Newborn*. 2020;24(1-2):30–32.
4. Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008;14(6):1222–1228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x>
5. Thompson JJ, Ritter A, Hunt BJ. Novel management of post varicella purpura fulminans owing to severe acquired protein S deficiency. *Blood Clotting and Fibrinolysis*. 2010;21(6):598–600. doi: <https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e32833c2b52>
6. Colling ME, Bendapudi PK. Purpura Fulminans: Mechanism and Management of Dysregulated Hemostasis. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018;32(2):69–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2017.10.001>
7. Колтунов И.Е., Кешишян Р.А., Петров М.А. и др. Хирургическое лечение раневых дефектов при фульминантной пурпуре // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко. — 2017. — Т. 4. — № 2. — С. 24–33. [Koltunov IE, Keshishyan RA, Petrov MA, et al. Surgical treatment of wound defects in fulminant purpura. *Wounds and wound infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2017;4(2):24–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2017-4-2-24-33>]
8. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acraly distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). *Clin Dermatol*. 2017;35(1):68–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.09.013>
9. Samman K, Le CK, Michon B. An atypical case of idiopathic lightning purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(8):479–481. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002497>
10. Сироткина О.В., Улитина А.С., Колегова М.В. и др. Риски тромбозов: генотип и фенотип фактора V свертывания крови // Российский журнал персонализированной медицины. — 2022. — Т. 2. — № 1. — С. 35–42. — doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42> [Sirotkina OV, Ulitina AS, Kolegova MV, et al. Risks of thrombosis: genotype and phenotype of blood coagulation factor V. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(1):35–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42>]
11. Гордеева О.Б., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С. и др. Современные аспекты диагностики нарушений функции противосвертывающей системы у детей с различными полиморфизмами в генах коагуляции. Первые результаты // Педиатрическая фармакология. — 2022. — Т. 19. — № 4. — С. 326–335. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444> [Gordeeva OB, Vashakmadze ND, Karaseva MS, et al. Modern Aspects of Anticoagulation System Disorders Diagnosis in Children with Different Polymorphisms in Coagulation Genes. Initial Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):326–335. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444>]
12. Подсвинова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А. и др. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64. — № 3. — С. 82–86. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-82-86> [Podsvirova EV, Balakireva EA, Romanova TA, et al. Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):82–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-82-86>]

Статья поступила: 21.01.2022, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2022, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н. [**Olga B. Gordeeva**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoy street, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

**Доброток Альбина Витальевна** [**Albina V. Dobrotok**, MD]

**Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н. [**Liliya R. Selimzyanova**, MD, PhD]; **e-mail:** lylisir@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5508-1689

**Деева Валерия Александровна** [**Valeria A. Deeva**]; **e-mail:** deevaler@yandex.ru

## Секция «Интересный клинический случай» Постерная сессия

### I место

О.А. Блудова, Я.М. Чуйко, Л.Е. Ларина

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Гемолитическая анемия вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, осложненная желчнокаменной болезнью: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Блудова Ольга Александровна, студентка ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 434-05-43, e-mail: olga.bludova27@yandex.ru

**Введение.** Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — одна из наиболее частых энзимопатий, приводящих к гемолизу. Около 2% процентов населения Российской Федерации имеют данную патологию. Клинический случай демонстрирует такое осложнение данного заболевания, как желчнокаменная болезнь. **Описание клинического случая.** Пациент В., 17 лет, наблюдается у гематолога по поводу анемии вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В 2019 г. обнаружены конкременты желчного пузыря. При осмотре отмечается иктеричность кожных покровов и склер, при пальпации — болезненность в правом подреберье. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии: два конкремента в дистальных отделах холедоха, камни желчного пузыря, расширение общего печеночного и пузырного протоков. В общем анализе крови: гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени. В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия, преимущественно за счет прямой фракции, после 2-х сут госпитализации. Проведена эндоскопическая литоэкстракция из холедоха. Назначена медикаментозная терапия. Отмечается положительная динамика в контрольных исследованиях. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сут. **Заключение.** Адекватная диагностика и верная тактика лечения способствуют благоприятному исходу заболевания.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемолитическая анемия, холедохолитиаз, клинический случай

**Для цитирования:** Блудова О.А., Чуйко Я.М., Ларина Л.Е. Гемолитическая анемия вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, осложненная желчнокаменной болезнью: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2023;20(1):77–80. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2521>

## ВВЕДЕНИЕ

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа является одним из ключевых ферментов пентозофосфатного пути. Он обеспечивает реакцию преобразования глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат, в ходе которой образуются две молекулы НАДФН, необходимые для восстановления глутатиона, обеспечивающего работу антиоксидантных систем [1].

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — X-сцепленное заболевание, приводящее к снижению активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. Данная энзимопатия наблюдается у 400 млн человек в мире. На территории Российской Федерации частота встречаемости составляет примерно 2% [2]. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к снижению уровня восстановленного глутатиона, что, в свою очередь, повышает прооксидантный эффект некоторых лекарственных препаратов, токси-

нов и инфекций. В результате образуются преципитаты гемоглобина (тельца Гейнца), которые элиминируются селезенкой, и в мазке периферической крови появляются «надкусанные» эритроциты, в дальнейшем они подвергаются внутрисосудистому гемолизу [3]. Гемолитические кризы носят эпизодический характер, но при некоторых формах заболевания могут принимать хроническое течение, что приводит к различным осложнениям. К таковым можно отнести апластические кризы, поражение печени и желчевыводящих путей, холестаз, желчнокаменную болезнь и гемосидероз [4].

Желчнокаменная болезнь — хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором происходит образование конкрементов в желчных путях. Ей предшествует возникновение билиарного сладжа вследствие метаболических нарушений (перенасыщение желчи холестерином или билирубином) или нарушения оттока желчи (обтурация желче-

выводящих путей), что может привести к формированию желчных камней [5]. Конкременты подразделяются на следующие типы: холестериновые — из-за перенасыщения желчи холестерином, пигментные (черные) — образующиеся при хроническом гемолизе вследствие повышения уровня непрямого билирубина, а также смешанные [6]. В основном их формирование осуществляется в желчном пузыре, что не сопровождается клиническими проявлениями. Однако миграция конкрементов в желчные протоки сопровождается их обтурацией и развитием холангита, холедохолитиаза, панкреатита и желчной колики [7].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Пациент В., 17 лет, обратился в приемное отделение Морозовской детской городской клинической больницы с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту, желтушность кожи и склер. Из анамнеза: наблюдается у гематолога по поводу врожденной гемолитической анемии, вызванной недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, получает терапию витамином Е и фолиевой кислотой. В декабре 2019 г. проходил стационарное лечение в связи с развитием гемолитического криза после перенесенной ОРВИ. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены конкременты желчного пузыря. Выставлен диагноз: «Желчнокаменная болезнь без холецистита, бессимптомное течение». Назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой по 250 мг 1 р/сут на протяжении 6 мес, лактулоза 10 мл 1 р/сут, повторное проведение УЗИ органов брюшной полости через полгода для оценки динамики состояния.

#### Физикальная диагностика

Данные объективного осмотра: отмечается иктеричность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. При пальпации живота выявлена болезненность в правом подреберье; симптомы раздражения брюшины и пузырьные симптомы отрицательные. Печень выступает

из-под края реберной дуги на 2 см. Цвет мочи: насыщенно-желтый.

### Диагностические процедуры

Учитывая жалобы, данные анамнеза и объективного осмотра, было назначено проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. При исследовании: холедох расширен, в дистальных отделах отмечаются 2 конкремента размером 4,5 и 2,0 мм; общий печеночный и пузырный протоки расширены; в желчном пузыре взвесь с мелкими конкрементами (см. рисунок).

В общем анализе крови: гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени тяжести, ретикулоцитоз. В биохимическом анализе крови: синдром цитолиза, синдром холестаза, гипербилирубинемия, преимущественно за счет прямой фракции, после 2-х сут госпитализации, обусловленная наличием холестатического компонента (см. таблицу).

### Клинический диагноз

Выставлен клинический диагноз.

Основной: «Желчнокаменная болезнь. Холедохолитиаз. Папиллит. Билиарная гипертензия».

Сопутствующий: «Анемия вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы».

### Медицинские вмешательства

На 5-е сут госпитализации было выполнено хирургическое вмешательство — эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией из холедоха. Медикаментозная терапия: дротаверин 40 мг в/в 3 р/сут, 5 дней; ампициллин + сульбактам 1 фл в/в 3 р/сут, 5 дней.

### Динамика и исходы

При проведении контрольных исследований отмечалась положительная динамика. Пациент выписан на 10-е сут в удовлетворительном состоянии. Назначена терапия: урсодезоксихолевая кислота 500 мг 1 р/сут курсами по 8 нед с двухнедельным перерывом, лактулоза

Olga A. Bludova, Yaroslav M. Chuyko, Luibov E. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Hemolytic Anemia due to Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Burdened by Cholelithiasis: Clinical Case

**Background.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is one of the most frequent enzyme defects leading to hemolysis. About 2% of Russian Federation population have this pathology. This clinical case demonstrates such complication of this disease as cholelithiasis. **Clinical case description.** Patient B., 17 years old, is followed up by hematologist for anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Biliary calculi were revealed in 2019. Skin and scleral icterus was noted during examination, as well as soreness in the right hypochondrium during palpation. Magnetic resonance cholangiopancreatography has shown two calculi in the distal parts of the ductus choledochus, gallstones, dilatation of the common hepatic and cystic ducts. Complete blood count: hyperchromic megalocytic anemia. Biochemical blood test: hyperbilirubinemia (mostly direct one) after 2 days of hospitalization. Endoscopic lithoextraction from ductus choledochus was performed. Drug therapy was prescribed. Positive dynamics were mentioned at control tests. The patient was discharged in a satisfactory condition on the 10th day. **Conclusion.** Adequate diagnosis and adequate management promote favorable disease outcome.

**Keywords:** cholelithiasis, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, hemolytic anemia, choledocholithiasis, clinical case

**For citation:** Bludova Olga A., Chuyko Yaroslav M., Larina Luibov E. Hemolytic Anemia due to Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Burdened by Cholelithiasis: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):77–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2521>

**Таблица.** Лабораторные показатели пациента в динамике за время госпитализации

**Table.** Patient's laboratory parameters over time during his hospitalization

| Показатель                   | Норма   | 1-е сут | 2-е сут | 4-е сут | 6-е сут | 8-е сут | 10-е сут |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Гемоглобин, г/л              | 130–160 | 121     | 115     | 98      | 96      | 94      | 102      |
| Общий билирубин, мкмоль/л    | 0–21    | 123     | 123     | 354     | 390     | 291     | 99       |
| Прямой билирубин, мкмоль/л   | 0–3,4   | 13      | 24      | 291     | 291     | 121     | 80       |
| Непрямой билирубин, мкмоль/л | 0–16,5  | 110     | 99      | 62      | 99      | 165     | 125      |
| АЛТ, Ед/л                    | 10–50   | 19      | –       | 88      | 285     | 430     | 324      |
| ГГТ, Ед/л                    | 2–42    | –       | –       | 298     | 199     | 190     | –        |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л     | 52–171  | 124     | –       | 193     | 176     | 169     | 186      |

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза.

Note. ALT (АЛТ) — alanine transaminase, GGT (ГГТ) — gamma glutaminetransferase.



**Рисунок.** Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Расширение пузырного (1) и общего печеночного (2) протоков. Конкременты в холедохе (3)

**Figure.** Magnetic resonance cholangiopancreatography. Dilated cystic (1) and common hepatic (2) ducts. Calculi in ductus choledochus (3)

по 20 мл 1 р/сут курсами по 8 нед с двухмесячным перерывом, панкреатин 10 000 Ед и жидкий антацид 15 мл 4 курса по 7 дней 3 р/сут. Наблюдение у врача-педиатра, гематолога, гастроэнтеролога по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь является наиболее частым осложнением гемолитических анемий. Пик развития приходится на детский и подростковый возраст, что обуславливает необходимость в настороженности со стороны врачей-педиатров относительно данной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль и верно выбранная тактика ведения пациентов с гемолитическими анемиями способствуют доброкачественному течению заболевания, а также

ранней диагностике и своевременному лечению его осложнений. При регулярном проведении обследований и соблюдении рекомендаций отмечается благоприятный исход.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Не получено из-за отсутствия контакта с пациентом. Данные о пациенте обезличены.

## INFORMED CONSENT

Not received due to no contact with the patient. The data was depersonalized.

## ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Блудова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

Я.М. Чуйко — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

Л.Е. Ларина — принимала участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga A. Bludova — data collection, literary materials review, data analysis, article design, manuscript writing.

Yaroslav M. Chuyko — data collection, literary materials review, data analysis, article design, manuscript writing.

Liubov E. Larina — participation in manuscript editing and its final version approval for publication.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

О.А. Блудова

<https://orcid.org/0000-0002-6068-5350>

Я.М. Чуйко

<https://orcid.org/0000-0003-3650-0309>

Л.Е. Ларина

<https://orcid.org/0000-0002-0735-7139>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Алейникова Т.Л., Авдеева Л.В., Андрианова Л.Е. и др. *Биохимия: учебник* / под ред. Е.С. Северина. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004. — 784 с. [Aleinikova TL, Avdeeva LV, Andrianova LE, et al. *Biokhimiya*: Textbook. Severin ES, ed. 2nd ed., rev. Moscow: GEOTAR-Media; 2004. 784 p. (In Russ).]
2. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Гемолитические анемии // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования*. — 2011. — Т. 3. — № 3. — С. 107–114. [Bogdanov AN, Mazurov VI. Hemolytic anemias. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2011;3(3):107–114. (In Russ).]
3. Шиффман Ф.Дж. *Патофизиология крови* / пер. с англ. под ред. Е.Б. Жибурта, Ю.Н. Токарева; под общ. ред. Ю.В. Наточина. — М.: БИНОМ; 2007. — 448 с. [Shiffman FJ. *Hematologic Pathophysiology*. Zhiburt EB, Tokarev YuN, transl. from Eng.; Natochin YuV, ed. Moscow: BINOM; 2007. 448 p. (In Russ).]
4. Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буланов А.Ю. и др. *Руководство по гематологии: в 3 т.* / под ред. А.И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед; 2005. — Т. 3. — 416 с. [Andreev YuN, Barkagan ZS, Bulanov AYU, et al. *Rukovodstvo po gematologii*: In 3 vol. Vorob'ev AI, ed. 3rd ed., rev. and add. Moscow: N'yudiamed; 2005. Vol. 3. 416 p. (In Russ).]
5. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 7 — С. 36–45. [Topchii NV, Toporkov AS. Kholelitiiaz i biliarnyi sladzh: sovremennye metody diagnostiki i lecheniya. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(7):36–45. (In Russ).]
6. Шабалов Н.П. *Детские болезни: учебник для вузов: в 2 т.* — 8-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер; 2017. — Т. 1. — 880 с. [Shabalov NP. *Detskie bolezni*: Textbook: In 2 vol. 8nd ed., rev. and add. St. Petersburg: Piter; 2017. Vol. 1. 880 p. (In Russ).]
7. Кузин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М. и др. *Хирургические болезни: учебник* / под ред. М.И. Кузина. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина; 2002. — 784 с. [Kuzin MI, Shkrob OS, Kuzin NM, et al. *Khirurgicheskie bolezni*: Textbook. Kuzin MI, ed. 3rd ed., rev. and add. Moscow: Medicina; 2002. 784 p. (In Russ).]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 21.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 21.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Блудова Ольга Александровна** [Olga A. Bludova]; адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: olga.bludova27@yandex.ru

**Чуйко Ярослав Михайлович** [Yaroslav M. Chuyko]; e-mail: yaritzleiv@yandex.ru

**Ларина Любовь Евгеньевна**, к.м.н [Liubov E. Larina, MD, PhD]; e-mail: yaginia@gmail.com; eLibrary SPIN: 4866-4339

## Секция «Интересный клинический случай»

## Постерная сессия

## III место

У.С. Сураева<sup>1</sup>, О.М. Матясова<sup>1</sup>, А.В. Монахова<sup>1</sup>, А.Ю. Шуткова<sup>1, 2</sup>, Е.В. Туш<sup>1, 2</sup>,  
Е.Е. Яцышина<sup>1, 2</sup>, М.А. Суслова<sup>1, 2</sup>, О.В. Халецкая<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российская Федерация

# Клинический случай синдрома Ангельмана у двух сибсов

Автор, ответственный за переписку:

Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: +7 (831) 465-66-72, e-mail: a\_shutkova@mail.ru

**Обоснование.** Синдром Ангельмана (СА) — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся тяжелой умственной отсталостью, грубой задержкой речевого развития, лицевыми дизморфиями, нарушениями двигательной активности, поведения, сна, формированием эпилептических приступов. Патология относится к болезням геномного импринтинга. При синдроме Ангельмана выделяют четыре возможных механизма формирования патологии: делеция региона 15q11.2-q13 на 15-й хромосоме материнского происхождения, мутация гена убиквитин-лигазы (UBE3A) в локусе 15q11.2 на 15-й хромосоме материнского происхождения, однородительская дисомия региона 15q11.2-q13 отцовского происхождения, дефект центра импринтинга. **Описание клинического случая.** Представлена клиническая картина синдрома Ангельмана у двух сибсов-близнецов (мальчик Е., девочка В.), наблюдающихся в ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода. Дети от повторной беременности дихориальной диамниотической двойней, преждевременных родов на сроке 30 нед. Имеется отягощение акушерско-биологического и перинатального анамнеза в виде угрозы выкидыша у матери в течение данной беременности, наличия асфиксии в родах у обоих детей. Заболевание у обоих пациентов имеет классическое течение в виде задержки формирования статических функций, грубой задержки интеллектуального и речевого развития, присоединения поведенческих и двигательных нарушений в виде стереотипий, тремора, атаксии, приступов немотивированного смеха, нарушений сна, наличия характерных лицевых дизморфий. Данный диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом (обнаружение мутации в экзоне 7 гена UBE3A у мальчика и в экзонах 6 и 7 гена UBE3A — у девочки). Представлены особенности терапии эпилептических приступов у обоих пациентов. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину СА у двух сибсов, подтвержденную молекулярно-генетическим исследованием. Терапия отклонений представляет большие сложности. Описанным пациентам требуются постоянная противосудорожная терапия, наблюдение невролога, психотерапевта, занятия с логопедом-дефектологом. Полная коррекция данного синдрома невозможна.

**Ключевые слова:** дети, сибсы, синдром Ангельмана, мутация гена убиквитин-лигазы

**Для цитирования:** Сураева У.С., Матясова О.М., Монахова А.В., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Яцышина Е.Е., Суслова М.А., Халецкая О.В. Клинический случай синдрома Ангельмана у двух сибсов. Педиатрическая фармакология. 2023;20(1):81–91. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2527>

Uliyana S. Suraeva<sup>1</sup>, Olga M. Matyasova<sup>1</sup>, Anna V. Monakhova<sup>1</sup>, Alla Yu. Shutkova<sup>1, 2</sup>, Elena V. Tush<sup>1, 2</sup>,  
Elena E. Yatsyshina<sup>1, 2</sup>, Marina A. Suslova<sup>1, 2</sup>, Olga V. Khaletskaya<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## Angelman syndrome in two siblings: clinical case

**Background.** Angelman syndrome (AS) is rare genetic disease characterized by severe mental retardation, gross developmental speech delay, facial dysmorphism, disorders of motor activity, behavior and sleep, epileptic seizures manifestation. Pathology refers to diseases of genomic imprinting. There are four possible mechanisms of pathology development in Angelman syndrome: 15q11.2-q13 deletion on the chromosome 15 of maternal origin, mutation of the ubiquitin ligase (UBE3A) gene at the 15q11.2 locus on the chromosome 15 of maternal origin, uniparental disomy of the 15q11.2-q13 region of paternal origin, imprinting center defect. **Clinical case description.** Clinical picture of Angelman syndrome in two twin sibs (boy E., girl V.) observed in Children's City Clinical Hospital № 1 in Nizhny Novgorod is presented. Children from consecutive pregnancy with dichorionic-diamniotic twins; preterm birth at 30 weeks. There was burdened obstetric-biological and perinatal history due to the threatened miscarriage during this pregnancy and due to asphyxia of both children during delivery. The disease has classical course in both patients: static functions development delay, gross developmental speech and intellectual delay, behavioral and motor disorders (stereotypy, tremor, ataxia, episodes of unmotivated laughter, sleep disorders), presence of typical facial dysmorphism. This diagnosis was confirmed by the molecular genetic study (boy — mutation in exon 7 of the UBE3A gene, girl — mutations in exons 6 and 7 of the UBE3A gene). Features of epileptic seizure therapy in both patients are presented. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates typical clinical picture of AS in two sibs confirmed by molecular genetic study. The therapy of this syndrome is very complicated. The described patients require constant anticonvulsant therapy, observation of neurologist, psychotherapist, working with speech pathologist. Complete correction of this syndrome is impossible.

**Keywords:** children, siblings, Angelman syndrome, ubiquitin ligase gene mutation.

**For citation:** Suraeva Uliyana S., Matyasova Olga M., Monakhova Anna V., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Yatsyshina Elena E., Suslova Marina A., Khaletskaya Olga V. Angelman syndrome in two siblings: clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):81–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2527>



1. Делеция региона *15q11.2-q13* на хромосоме материнского происхождения (более 70% случаев). При данном варианте нарушения имеется выпадение генетической информации, расположенной в регионе *15q11.2-q13* на материнской хромосоме, тогда как отцовская хромосома не повреждена, но гены аналогичного участка 15-й хромосомы являются выключенными (не экспрессируются). При данном варианте нарушений описаны максимально выраженные клинические симптомы заболевания.
2. Мутация гена убиквитин-лигазы (*UBE3A*) в локусе *15q11.2* на 15-й хромосоме материнского происхождения (около 20–25% случаев). Ген *UBE3A* расположен в той же области *15q11.2-q13* и отвечает за синтез фермента убиквитин-лигазы. Данный фермент в норме участвует в синтезе белка Ube3a, ответственного за функционирование нейронов головного мозга.
3. Однородительская дисомия региона *15q11.2-q13* отцовского происхождения (5–7% случаев). В этом случае больной с СА наследует две отцовские хромосомы, в которых указанный регион 15-й хромосомы инактивирован и не экспрессируется, а материнская хромосома отсутствует.
4. Дефект центра импринтинга (около 3% случаев). В этом случае происходит аномальное метилирование генов на материнской хромосоме в регионе *15q11.2-q13*, и данные гены становятся функционально неактивными при исходном отсутствии экспрессии аналогичного региона с отцовской 15-й хромосомы [3, 6–8].

В случае если инактивированной является материнская хромосома, а патологические изменения такого же характера, что описаны выше, происходят в том же самом участке *15q11.2-q13* отцовской хромосомы, то формируется синдром Прадера – Вилли, имеющий другие фенотипические проявления, нежели СА.

Необходимо отметить, что при всех четырех вариантах генетических нарушений при СА в итоге перестает работать ген *UBE3A*, поскольку наряду с указанными нарушениями на материнской хромосоме участок *15q11.2-q13* на отцовской хромосоме инактивирован.

Ген *UBE3A* в норме экспрессируется во всех тканях, но в центральной нервной системе (ЦНС) может проявлять себя именно материнская копия. Результатом работы этого гена является продукция фермента убиквитин-лигазы, которая ответственна за присоединение к предназначенным к утилизации белкам специфического белка-метки убиквитина. Отмеченные убиквитином протеины становятся заметными для клетки и расщепляются до нетоксичных продуктов и утилизируются в протеосомах. Адекватная работа убиквитин-лигазы формирует синаптогенез, процесс созревания нейронов, поддерживает пластичность нервной системы и нормальный уровень нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

При отсутствии экспрессии гена *UBE3A* фермент убиквитин-лигаза не синтезируется и нарушается нормальный процесс утилизации протеинов в нервной системе, что приводит к деградации нейронов. Следствием этого является формирование ведущего клинического синдрома при СА — грубой задержки психоречевого и моторного развития.

Мутацией в локусе *15q11.2-q13* можно объяснить и другие неврологические нарушения при СА. Снижение синтеза ГАМК, нарушение работы ГАМК-ергических рецепторов приводит к формированию эпилептических

приступов. В ряде исследований показано, что дисфункция гена *UBE3A* приводят к изменению синтеза мелатонина в ночное время, что вызывает нарушение циркадного ритма и изменение глубины сна, характерное для СА [9].

При создании экспериментальной модели СА с инактивацией гена *UBE3A* на материнской хромосоме у подопытных мышей развились изменения поведения, нарушение сна, двигательной активности, формирования навыков обучения, приступы судорог, сходные с таковыми у больных с СА. Морфологически у экспериментальных животных были обнаружены значительные нарушения созревания нейронов в гиппокампе и неокортексе [7].

У пациентов с СА при проведении магнитно-резонансной трактографии выявляются нарушения строения трактов, соединяющих зону сенсорной устной речи Вернике с зоной моторной устной речи Брока. Другие ассоциативные тракты также могут иметь дефекты строения белого вещества. Эти нарушения объясняют грубую задержку речевого развития у исследуемых пациентов.

Наряду с этим указывается, что нарушения сна при СА могут быть связаны со снижением ферритина сыворотки. Дело в том, что в искомом локусе рядом с геном *UBE3A* нарушается экспрессия гена *HERC2*, ответственного за регуляцию метаболизма железа за счет снижения биодоступности его в кишечнике. Коррекция уровня сывороточного железа у больных с СА в ряде исследований привела к улучшению качества сна и уменьшению индекса спонтанных движений во сне [9, 10]. Также нарушения сна при СА связывают с дефектом экспрессии гена *GABRG3* — как за счет мутации в самом гене, так и в связи с нарушением работы ГАБА-А-рецепторов из-за отсутствия фермента убиквитин-лигазы. Эти изменения приводят к нарушению функционирования таламокортикальных связей. Результатом является формирование эпилептической активности и нарушение архитектуры СА [11].

### Клинические проявления при СА Особенности фенотипа

Для детей с СА характерны следующие особенности фенотипа: микробрахицефалия, зачастую с плоским затылком, гипоплазия средней части лица, выступающая нижняя челюсть (прогнатия), макростомия, широкие межзубные промежутки, глубоко посаженные глаза, заостренный подбородок. У некоторых больных отмечается гипопигментация кожи, глаз, волос, когда дети выглядят светлее своих родителей. При рождении у таких детей не находят отклонений в массо-ростовых показателях, а недостаточный прирост головы становится заметным ближе к концу первого года либо на втором году жизни. На первом году жизни также могут отмечаться трудности вскармливания (стойкое выталкивание языком соска матери или соски) и нарушение моторики кишечника, сопровождающееся срыгиваниями и запорами [3, 8].

### Когнитивные и поведенческие отклонения

Во втором полугодии жизни начинают формироваться когнитивные и поведенческие отклонения, которые в дальнейшем становятся ведущими. Постепенно нарастают мышечная гипотония, равномерное повышение сухожильных рефлексов, отставание в моторных и речевых навыках, далее может присоединяться косоглазие. После года жизни регистрируются характерные для СА признаки: постоянная немотивированная улыбка, приступы смеха.

Отставание в психоречевом и моторном развитии обычно является значительным. Исследователи отмечают, что активная речь может быть не развита совсем или представлять собой отдельные слова либо — крайне редко — двухсловные фразы. Пассивный словарь обычно большего объема, чем активный. При этом прогрессирующей потери уже приобретенных к моменту дебюта заболевания моторных навыков не происходит. В старшем возрасте некоторые больные могут общаться с помощью небольшого набора жестов. Задержка моторного развития заключается обычно в позднем формировании навыков стояния и самостоятельной ходьбы. Период от вертикализации ребенка до появления ходьбы без поддержки может быть очень длительным и превышать 12 мес. Возможно отсутствие самостоятельной ходьбы [3].

Для больных с СА характерно также изменение поведения в виде гипердинамического синдрома. Такие дети постоянно находятся в движении, берут и отбрасывают предметы, бесцельно перемещаются от объекта к объекту. Крайне трудно привлечь их внимание к чему-либо. Частой особенностью является влечение детей к воде или хрустящим предметам, описана повышенная чувствительность к жаре. Характерны для пациентов также атактическая походка (на широко расставленных негнущихся ногах, с согнутыми в локтевых суставах руками) и стереотипии в виде взмахов руками и хлопков. По мере прогрессирования заболевания появляется тремор в конечностях. У пациентов с СА также описывают апраксию в руках, а у ряда больных — особенность в виде движений рывками.

Именно за характерные особенности двигательной активности в сочетании с непроизвольным смехом и постоянной улыбкой данная патология и получила название «синдром счастливой куклы» или «синдром счастливой марионетки». Описаны также деструктивные формы поведения, такие как выдиранье волос, самоповреждение, возникновение которых объясняют гиперактивностью, попыткой привлечь к себе внимание или дефектом контроля движений [3, 6, 8–10].

### Нарушение сна

В литературе описаны различные расстройства сна у пациентов с СА. Это могут быть уменьшение продолжительности сна, нарушение засыпания, укорочение фазы быстрого сна, увеличение спонтанной двигательной активности во сне. Также отмечается, что для данного синдрома характерно увеличение эпизодов бодрствования на протяжении ночи при отсутствии дневной сонливости. С возрастом у ряда пациентов появляется тенденция к улучшению ночного сна [11].

### Эпилепсия

Эпилепсия относится к частым патологическим состояниям при СА. Еще при изучении Генри Ангельманом пациентов с СА были выявлены изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде высокой представленности дельта-волновой активности. Дальнейшие исследования подтвердили наличие эпилептических отклонений на ЭЭГ у таких больных. Эти ЭЭГ-паттерны были включены в диагностические критерии СА. Это могут быть [12]:

- диффузная продолженная ритмичная тета-волновая активность с частотой 4–6 Гц, амплитудой до 200 мкВ в состоянии активного бодрствования. Данные изменения обычно перестают регистрироваться после 12-летнего возраста;
- ритмичная высокоамплитудная (до 500 мкВ) дельта-активность в передних отделах частотой 2–3 Гц, часто

с включением спайков и острых дельта-волн, которые регистрируются при сохраненном сознании и продолжают во время сна;

- наличие в задних отделах медленных тета-волн частотой 3–4 Гц, амплитудой не более 200 мкВ в чередовании со спайками и острыми волнами, в некоторых случаях возникающих при закрывании глаз.

Также отмечено наличие у большинства больных с СА еще одного ЭЭГ-паттерна в виде зубчатой дельта-активности (notched-delta) — как в состоянии бодрствования, так и во время сна.

Судороги формируются у 80–95% больных с СА преимущественно в первые 3 года жизни. Припадки могут быть различного характера, например миоклонические, генерализованные тонико-клонические и атонические, абсансы, фокальные приступы и т.д. Во многих случаях отмечается сочетание различных типов приступов. Также нередко у таких больных фебрильные судороги [3].

Необходимо отметить, что у разных пациентов с СА могут быть максимально возможное количество перечисленных выше симптомов либо неполный их набор, что связывают с особенностями наследования заболевания в том или ином клиническом случае. Например, при односторонней отцовской дисомии по 15-й хромосоме или при изолированной мутации гена *UBE3A* на материнской хромосоме у больных с СА значительно реже наблюдаются или вообще отсутствуют микроцефалия и гипопигментация и имеются менее выраженные интеллектуальные нарушения. При делеции всего региона *15q11.2-q13* отмечаются наиболее выраженная задержка в психоречевом развитии и максимальный набор остальных фенотипических признаков и симптомов [9].

Все клинические признаки СА в зависимости от частоты встречаемости были разделены на три группы и были предложены как критерии данного заболевания С.А. Williams, Н. Angelman и соавт. в 1995 г. [13, 14]. Постоянные или обязательные признаки СА встречаются в 100% случаев, частые — более чем у 80% пациентов, дополнительные — у 20–80% больных. К постоянным признакам заболевания относятся выраженная задержка в психомоторном и речевом развитии, вплоть до полного отсутствия экспрессивной речи либо минимального использования слов и общения жестами, атаксия, тремор конечностей, специфические особенности поведения (гиперактивность, стереотипии в виде размахивания руками, частый немотивированный смех, трудность удержания внимания). Частыми признаками СА являются постнатальная микроцефалия, эпилепсия с дебютом преимущественно в раннем возрасте (до 3 лет), эпилептические изменения на ЭЭГ. К дополнительным критериям относят такие фенотипические признаки, как плоский затылок, нарушения вскармливания, высовывание языка, гиперсаливация, большой рот с широкими промежутками между зубами, прогнатизм, косоглазие, гипопигментация кожи и волос, ходьба с приподнятыми плечами и полусогнутыми в локтях руками, нарушения сна, повышенный интерес к воде, плохая переносимость жары.

Наряду с этим выделяют критерии, которые могут присутствовать у больных, но их отсутствие не отрицает диагноз СА. К ним относятся нормальное течение перинатального периода, нормальная окружность головы при рождении, отсутствие выраженных пороков развития, очевидная задержка развития начиная с возраста 6–12 мес в сочетании с отсутствием прогрессирующей потери уже приобретенных навыков к моменту дебюта заболевания. При этом отсутствуют отклонения в мета-

болических, гематологических и биохимических исследованиях, способные объяснить задержку в развитии. Наряду с этим по результатам компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурные изменения отсутствуют либо регистрируются кортикальная атрофия умеренной степени или признаки демиелинизации.

### Молекулярно-генетическая диагностика СА

Для подтверждения синдрома Ангельмана первоначально проводится анализ метилирования ДНК на 15-й хромосоме в регионе 15q11.2-q13. На этом этапе диагностики исследуется промоторная область гена *SNRPN* (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) с помощью полимеразной цепной реакции. Для СА характерно отсутствие метилирования и отцовского, и материнского аллеля. В части случаев нарушения метилирования не обнаруживается, что, тем не менее, не исключает у ребенка СА, так как может быть вариант заболевания, обусловленный мутацией гена *UBE3A* без нарушения метилирования. В этом случае проводится анализ последовательностей гена *UBE3A*. Для обнаружения отцовской однородительской дисомии применяется метод с использованием полиморфных маркеров ДНК. Молекулярно-генетическое исследование в 90% случаев помогает подтвердить наличие СА, но примерно у 10–15% больных, имеющих характерный фенотип СА, верифицировать молекулярно-генетические нарушения не удается [14].

### Принципы терапии

Основные направления терапии СА заключаются в организации режима, посиндромной медикаментозной терапии эпилептических приступов и нарушений сна в сочетании с оказанием психологической, логопедической, ортопедической помощи, мероприятиями, направленными на социальную адаптацию пациентов. На первом году жизни необходим подбор индивидуального режима кормления с предпочтительным сохранением грудного вскармливания. При выраженных затруднениях при кормлении грудью переходят на вскармливание через соску с индивидуальным подбором специальной соски с учетом скорости потока струи из нее и скорости сосания младенца.

С момента вертикализации ребенка необходимо организовать безопасное пространство для передвижения, чтобы избежать травм у таких пациентов с учетом нарушения координации и особенностей двигательной активности. Это могут быть особая конфигурация и форма мебели без острых углов, рациональное расположение ее и хорошая устойчивость. Обязательно соблюдение гигиены сна: формирование правильного режима сна, создание ритуала отхода ко сну.

Логопедическая и педагогическая коррекция речевых нарушений направлена на формирование невербального общения таких детей с окружающими.

Медикаментозные методы терапии при СА включают контроль эпилептических приступов, коррекцию нарушений сна и гиперактивности. Отмечается, что наибольшую эффективность при эпилептических приступах могут иметь вальпроевая кислота, леветирацетам, бензодиазепины — как в монотерапии, так и при их сочетании. При миоклонических приступах и абсансах может быть эффективным этосуксимид. Описан также хороший результат при коррекции эпилептических приступов с использованием комбинации этосуксимида и топирамата. Эффективны комбинации вальпроевой

кислоты с леветирацетамом или этосуксимидом либо применение леветирацетама с этосуксимидом. Также в некоторых случаях возможна монотерапия этими препаратами [15].

Остается дискуссионным вопрос, какие препараты целесообразнее использовать для коррекции нарушений сна у детей с СА. Существует четкая взаимосвязь тяжести эпилептических приступов и нарушений сна. Тяжелое течение эпилептических приступов сопровождается более выраженными нарушениями сна (фрагментированность сна, прерывистый сон). Вальпроевая кислота и бензодиазепины способны влиять на глубину сна. В ряде исследований изучается влияние вальпроевой кислоты на скорость синтеза и уровень мелатонина и характер сна у пациентов с СА. Одновременно с этим отмечено нарастание инсомнических нарушений при приеме бензодиазепинов у детей с СА, так как миорелаксирующий эффект этих препаратов приводил к увеличению частоты эпизодов обструктивного апноэ сна. Целесообразным в отношении медикаментозных средств для коррекции нарушений сна при СА считается применение мелатонина и тетрациклического антидепрессанта мirtазапина в сочетании с методами поведенческой терапии [11].

Известно, что этиологической терапии СА не существует. Однако имеются результаты экспериментального применения на мышах с воспроизведенным у них СА антисмысловых олигонуклеотидов, способных усилить экспрессию гена *UBE3A* на отцовской хромосоме. В эксперименте препарат, содержащий антисмысловый олигонуклеотид, вводился интрацеребровентрикулярно. У животных было показано увеличение экспрессии данного гена в нервной системе на 74%, сопровождающееся улучшением ряда поведенческих и познавательных функций, купированием судорог [16].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

В Детской городской клинической больнице № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода с рождения наблюдаются близнецы, мальчик Е. и девочка В., 2012 года рождения. Дети рождены от четвертой беременности. Первая беременность закончилась медицинским абортom, а вторая и третья — самопроизвольным выкидышем. Данная беременность, самостоятельная, протекала на фоне угрозы прерывания в 16 нед. Дети родились от первых преждевременных самостоятельных родов в 30 нед дихориальной диамниотической двойней, в головном предлежании, с обвитием пуповины вокруг шеи второго ребенка. Семейный анамнез по наследственным заболеваниям неотягощен. Масса тела при рождении обоих детей — 1500 г, окружность головы — 26 см, длина тела мальчика — 43 см, девочки — 40 см. Оценка по APGAR у обоих детей — 6/7 баллов. Состояние детей при рождении тяжелое за счет глубокой незрелости, асфиксии, недоношенности, синдрома дыхательных расстройств. Период новорожденности у близнецов протекал неблагоприятно. После рождения в течение первых двух недель жизни дети находились в отделении реанимации с диагнозом: «Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, острый период, синдром угнетения с трансформацией в синдром мышечной дистонии, синдром вегето-висцеральных нарушений средней степени тяжести, синдром дыхательных расстройств». С 3-го по 9-й день жизни в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания и наличием частых апноэ дети находились на искусственной вентиляции легких в режиме

кувеза. Далее пациенты при стабилизации состояния были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 1, где получали лечение. При динамическом наблюдении, помимо перинатального поражения ЦНС и синдрома дыхательных расстройств, у пациентов были выявлены анемия недоношенных легкой степени тяжести, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта с синдромом срыгиваний, дисфункция билиарного тракта на фоне аномалии формы желчного пузыря. На фоне проводимой посиндромной терапии имелась положительная динамика в виде уменьшения срыгиваний, нормализации прибавки в массе тела, нарастания спонтанной двигательной активности, улучшения мышечного тонуса. В возрасте одного месяца дети были выписаны в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение участкового педиатра и невролога.

В дальнейшем обращали на себя внимание следующие особенности нервно-психического развития детей в раннем возрасте. Различия в сроках формирования психомоторных навыков у близнецов в первые три года жизни отсутствуют. Голову дети начали держать с 6 мес, сидеть — с 10 мес, вставать — с 1,5 лет, ходить с поддержкой за 2 руки — с 2 лет, а самостоятельная ходьба появилась только после 3 лет. Элементы гуления появились во втором полугодии жизни и были выражены слабо, неактивно, лепетная речь появилась после года, словарная речь в виде единичных упрощенных слов — с 2 лет. Обращенную речь дети понимали частично, на бытовом уровне, преимущественно общаясь с окружающими жестами, навыки самообслуживания к 3 годам не сформированы. Необходимо отметить, что при появлении самостоятельной ходьбы стала заметна неуклюжесть, неловкость походки, шаткость при ходьбе.

С возраста 5 лет развитие каждого ребенка имело свои отличительные черты. Мальчик Е. обращенную речь понимает на бытовом уровне, выполняет простые просьбы, произносит около 10 слов, много слогов, навыки самообслуживания не сформированы, к возрасту 9 лет ест самостоятельно, пользуется вилкой и ложкой, пьет из кружки. Сестра В. к 5 годам понимает обращенную речь на бытовом уровне, при этом более контактная, выполняет простые инструкции, участвует в играх детей, с 8 лет ест сама, пытается себя обслуживать (одевается с помощью взрослых, пытается одеваться сама). При этом активная речь полностью отсутствует.

У мальчика Е. с 4 лет наблюдаются нарушения в виде поверхностного беспокойного сна с частыми пробуждениями, тремор головы и рук, усиливающийся при недосыпании, а также при эмоциональном возбуждении, стала четко заметной атактическая походка. У девочки В. с 5 лет атаксия при ходьбе, в 6,5 лет к клинике присоединились стереотипии в виде похлопывания руками, трудности при засыпании, при пробуждении — гиперкинезы в виде тремора кистей, головы.

Наряду с этим у обоих детей отмечались особенности двигательной активности — ходьба на широко расставленных ногах с согнутыми в локтях руками, шаткость походки, стереотипные движения рук, а также спонтанные приступы смеха.

В возрасте 1,5 лет у мальчика Е. впервые возник приступ с внезапным падением, разведением рук в стороны, поворотом головы вправо, запрокидыванием головы, миоклониями в конечностях без потери сознания, поскольку реакция ребенка на окружающее во время приступа была сохранена. У сестры В. впервые приступ зарегистрирован в возрасте 2,5 лет во время бодрство-

вания в виде прекращения двигательной активности, частых морганий с легким кивком головы и туловища в конце пароксизма.

### Физикальная диагностика

На сентябрь 2022 г. при объективном осмотре у обоих пациентов выявлены фенотипические особенности в виде широких межзубных промежутков, расходящегося косоглазия, микробрахицефалии, прогении, макростомии. У мальчика Е., в отличие от девочки В., на коже имелись 2 пятна цвета «кофе с молоком», выступающий заостренный подбородок.

**Неврологический статус мальчика Е.** Речь в виде простых слов (до 10) и слогов, обращенную речь понимает частично, выполняет простые инструкции. Стереотипии в виде похлопывания в ладоши, улыбчивое выражение лица, эпизоды немотивированного смеха сохраняются. Навыки самообслуживания, опрятности не сформированы. Ходит самостоятельно, часто падает. Окружность головы — 52 см. Тонус мышц умеренно повышен, симметричный, сухожильные рефлексы оживлены, D = S. Походка атактическая, на широко расставленных ногах, отмечается тремор рук и головы постоянный, усиливается при недосыпании. Отмечены миоклонии в руках, лице.

**Неврологический статус девочки В.** Экспрессивная речь отсутствует, обращенную речь понимает частично, выполняет простые инструкции. Стереотипии в виде похлопывания в ладоши, улыбчивое выражение лица, эпизоды немотивированного смеха сохраняются. Навыки самообслуживания, опрятности сформированы частично, девочка сама пытается одеваться, ест ложкой, пьет из чашки, пытается одеваться с помощью взрослых. Ходит самостоятельно, падает редко. Окружность головы 51 см. Тонус мышц умеренно повышен, симметричный, сухожильные рефлексы оживлены, D = S. Походка атактическая, на широко расставленных ногах, отмечается тремор рук при беспокойстве, усиливается при недосыпании, миоклоний не отмечается.

### Предварительный диагноз

С учетом представленных особенностей фенотипа в сочетании с эпилептическими приступами, грубой задержкой психомоторного развития у обоих детей к возрасту 7 лет был предположен синдром Ангельмана.

### Диагностические процедуры

Детям были проведены следующие обследования.

**МРТ головного мозга у мальчика Е. в возрасте 2 лет (2014 г.):** признаки очагового постгипоксического изменения белого вещества лобных и теменных долей, признаки умеренно выраженного расширения субарахноидальных конвексительных пространств лобных и теменных областей, признаки микрокисты шишковидной железы, латероventрикулоасимметрия (S > D), неполное сращение листков прозрачной перегородки с формированием полости Верге.

**МРТ головного мозга у девочки В. в возрасте 2 лет (2014 г.):** признаки очагового постгипоксического изменения белого вещества лобных и теменных долей, признаки умеренно выраженного расширения субарахноидальных конвексительных пространств лобных и теменных областей.

**Видео-ЭЭГ-мониторинг мальчика Е. (2014 г.):** зарегистрирована эпилептиформная активность с высоким индексом, во время исследования регистрируются субклинические приступы — эквиваленты эпилептических приступов.

**Видео-ЭЭГ-мониторинг девочки В. (2015 г.):** зарегистрирована эпилептиформная активность с высоким индексом, во время исследования регистрируются субклинические приступы — эквиваленты эпилептических приступов.

**Молекулярно-генетические методы диагностики.** Детям проведены таргетное секвенирование (панель «Наследственные эпилепсии» в лаборатории молекулярной патологии «Геномед», г. Москва) и секвенирование экзона (Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, лаборатория клинической геномики и биоинформатики, г. Москва).

**Молекулярно-генетическое исследование мальчика Е.** Исследована панель «Наследственные формы эпилепсий, эпилептические энцефалопатии» у мальчика Е. (2017 г., возраст 7 лет). При поиске мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходным фенотипом, патогенных мутаций не выявлено.

**Секвенирование экзона у мальчика Е. (2021 г., возраст 9 лет):** выявлен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 7 гена *UBE3A*, приводящий к замене глутаминовой кислоты на глутамин в 292 положении (*p.Glu292Gln*). Выявленный вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD [17, 18], располагается в консервативном сайте, оказывает патогенный эффект на ген *UBE3A*. Так как ген *UBE3A* подвергается геномному импринтингу с преимущественной специфической экспрессией материнского аллеля, то для уточнения патогенности варианта рекомендована проверка его унаследования от матери (секвенирование «трио» по методу Сэнгера). Данный метод используется после полного секвенирования экзона и предполагает поиск у родственников ребенка такой же, как и у него, мутации для подтверждения ее клинической значимости в формировании заболевания. Если у родственников (родителей) обнаруживается та же мутация, что и у обследуемого ребенка, то считается, что именно она явилась причиной развития имеющейся патологии. Обычно обследуются ребенок (пробанд) и его родители («трио»). В случае СА необходимо проводить секвенирование по Сэнгеру у обоих детей и их матери, так как мутации гена *UBE3A* при СА могут наследоваться только с материнской 15-й хромосомой.

**Молекулярно-генетическое исследование девочки В.** Исследована панель «Наследственные формы эпилепсий, эпилептические энцефалопатии» у девочки В. (2017 г., возраст 7 лет). При поиске мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходным фенотипом, выявлен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 6 гена *UBE3A*, приводящий к аминокислотной замене *p.Glu269Gln* (замена глутаминовой кислоты на глутамин в положении 269). Согласно базе данных Университета Манчестера, другая сходная мутация в экзоне 6 описана как возникшая *de novo* у пациентов с СА (замена глутаминовой кислоты на глицин в 269 позиции белка — *p.Glu269Gly*). В связи с этим вариант найденной у пациентки мутации необходимо считать вероятно патогенным для развития СА. Необходимо упомянуть, что все найденные при секвенировании ДНК мутации (нуклеотидные последовательности) по значимости для формирования заболевания

разделяют на патогенные, вероятно патогенные, неопределенного значения, вероятно доброкачественные, доброкачественные. Вероятно патогенные — это те мутации, которые могут рассматриваться как причина развития данного генетического заболевания [18].

**Секвенирование экзона у девочки В. (2021 г., возраст 9 лет):** выявлен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 7 гена *UBE3A*, приводящий к аминокислотной замене *p.Glu292Gln* — аналогичной мутации, найденной ранее у брата. Так же как и мальчику, девочке рекомендована проверка унаследования мутации от матери.

В декабре 2021 г. в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева обоим детям и их матери было проведено секвенирование «трио» по методу Сэнгера. У всех троих обследованных при исследовании ДНК из биоматериала выявлен вариант нуклеотидной последовательности *NC\_000015.10:g.25371309C>G NM\_000462.3:c.874G>C p.Glu292Gln* в гене *UBE3A* в гетерозиготной форме. Таким образом, можно считать доказанным, что мутация в экзоне 7 гена *UBE3A* в виде аминокислотной замены *p.Glu292Gln* имеет материнское происхождение и является патогенной для развития СА у данных пациентов.

#### Клинический диагноз

На основании характерных фенотипических признаков (микробрахицефалия, широкие межзубные промежутки, макростомия, прогения, расходящееся косоглазие, выступающий заостренный подбородок) в сочетании с грубой задержкой психического и речевого развития, задержкой формирования вертикализации и самостоятельной ходьбы, эпилептическими приступами, нарушениями поведения и движения (стереотипии, беспричинный смех, атаксия, тремор) и обнаружением мутации гена убиквитин-лигазы *UBE3A* (в экзоне 7 у детей и у матери) обоим пациентам был выставлен диагноз: «Синдром Ангельмана: синдром задержки в психоречевом развитии, атактический синдром, стереотипии, инсомнии. Генетическая эпилепсия».

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику СА необходимо проводить с различными генетическими синдромами со сходными клиническими проявлениями [3].

При синдроме Ретта также имеют место стереотипии в виде «моющих» движений рук, регресс психомоторного и речевого развития, но, в отличие от СА, при этом заболевании отсутствуют эпизоды беспричинного смеха, возбужденного и радостного поведения. Наследование синдрома Ретта Х-сцепленное, доминантное, патогенные мутации обнаруживаются в локусе *Xq28* гена *MECP2*.

Эпилептическая энцефалопатия 2-го типа характеризуется диффузной мышечной гипотонией с рождения, отсутствием зрительного контакта, развитием эпилепсии с часов или дней жизни, отсутствием спонтанного смеха. Развивается данная патология в результате мутации в локусе *Xp22* гена *CDKL5*, имеет Х-сцепленное доминантное наследование.

Для синдрома Кристиансона характерны офтальмоплегия, регресс психомоторных навыков в более старшем возрасте. Дети перестают самостоятельно ходить примерно с 10-летнего возраста, у мальчиков отмечается более тяжелая клиника, нежели у девочек. Заболевание обусловлено мутацией в локусе Х-хромосомы *Xq26.3* гена *SLC9A6*, наследование Х-сцепленное.

### Медицинские вмешательства

С учетом наличия эпилептических приступов проводился подбор противосудорожной терапии. У мальчика Е. не отмечалось четкого терапевтического эффекта при монотерапии вальпроевой кислотой, окскарбазепином и леветирацетамом. При применении окскарбазепина в возрасте 2 лет отмечалось присоединение эпилептических приступов по типу негативного миоклонуса, в связи с чем данный препарат также был отменен. Далее в возрасте 2,5 лет при применении вальпроевой кислоты 25 мг/кг/сут в сочетании с этосуксимидом в дозе 15 мг/кг/сут возникло урежение приступов с последующим формированием медикаментозной ремиссии с возраста 6 лет. У сестры с момента дебюта приступов на фоне приема препарата вальпроевой кислоты 25 мг/кг/сут в сочетании с леветирацетамом 30 мг/кг/сут также отмечалось урежение приступов и их купирование с возраста 5,5 лет.

Кроме того, дети получали курсы реабилитационных занятий с педагогом-дефектологом, логопедом-дефектологом с частотой 2–3 раза в год.

### Динамика и исходы

На момент описания данного клинического случая в возрасте 10 лет у детей сохраняется грубая задержка в психоречевом развитии. Мальчик понимает простые инструкции, обращенную речь понимает частично, на бытовом уровне, словарный запас составляет около 10 слов, словарный запас не увеличивается, навыки самообслуживания не развиты. На фоне медикаментозной ремиссии эпилептических приступов отмечается некоторое улучшение ночного сна, уменьшение выраженности тремора рук, головы. ЭЭГ (2022 г.): эпилептическая активность не регистрируется. Сохраняются атактическая походка, эпизоды немотивированного смеха, стереотипии в руках. У девочки имеется аналогичная динамика состояния, но, в отличие от брата, активная речь у нее отсутствует и развиты некоторые навыки самообслуживания (ест и пьет из чашки сама, пытается одеваться с помощью взрослых).

### Прогноз

Прогноз при СА у данных пациентов является неблагоприятным, так как очень низок реабилитационный потенциал имеющихся интеллектуальных и речевых нарушений. Благоприятным в описанной клинической ситуации считается медикаментозное купирование приступов эпилепсии со стойкой ремиссией — к настоящему моменту у мальчика в течение 4 лет, у девочки в течение 4,5 лет.

### Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни обоих пациентов представлены на рис. 2 и 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлена классическая картина СА у двух sibсов. Клиническая картина заболевания согласуется с классическими критериями данного синдрома, предложенными в 1965 г. [13, 14]. Из постоянных признаков у пациентов присутствует выраженная задержка в психомоторном и речевом развитии. Отмечается характерный длительный переход (около 1 года) от вертикализации до формирования самостоятельной ходьбы. Девочка имеет более выраженное нарушение речевого развития по сравнению с мальчиком, хотя менее тяжелые нарушения социализации в виде формирования некоторых навыков самообслуживания. Отсутствие экспрессивной речи частично компенсируется использованием жестов. Поведенческие и двигательные нарушения (насилованный смех, стереотипии, тремор), являющиеся обязательными клиническими критериями заболевания, также присутствуют.

Из дополнительных критериев, подтверждающих наличие данного синдрома, у детей имеются микроцефалия, эпилепсия, сопровождающаяся эпилептическими изменениями на ЭЭГ. Из дополнительных критериев СА у обоих детей отмечаются характерные черты лица (перечислены выше), оживление сухожильных рефлексов.

Выявленные изменения на МРТ головного мозга в виде атрофических изменений коры не противоречат наличию СА, так как дети имеют отягощенный перина-

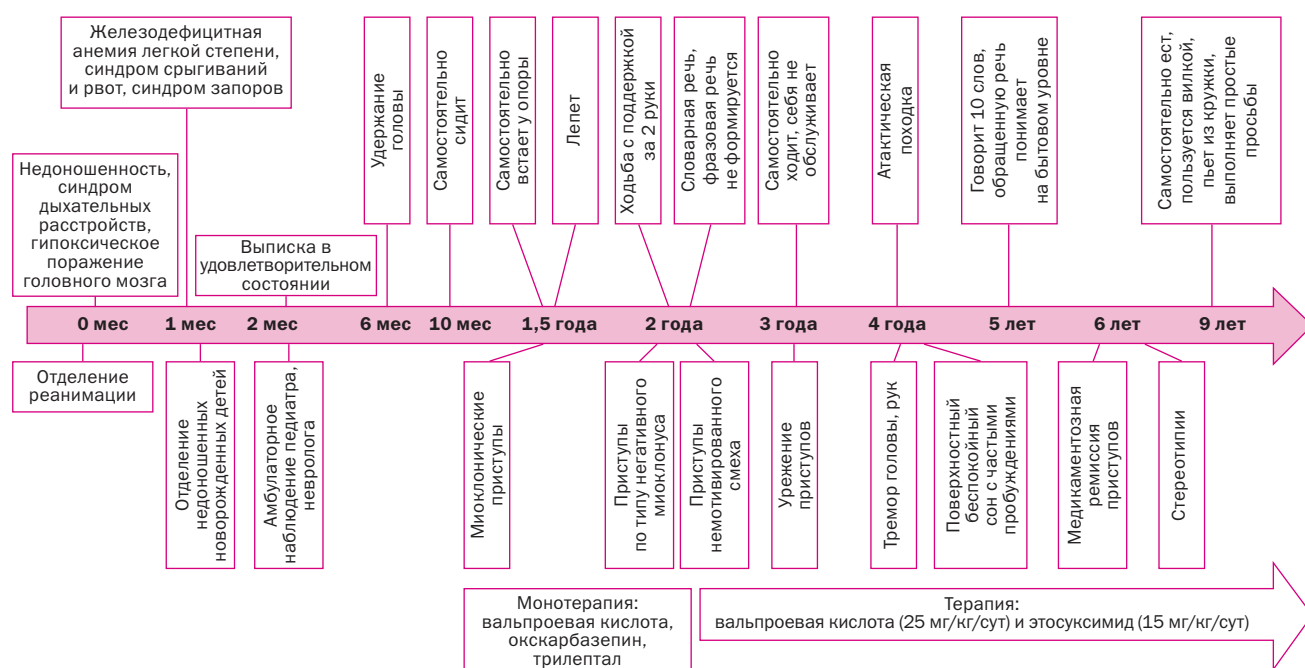
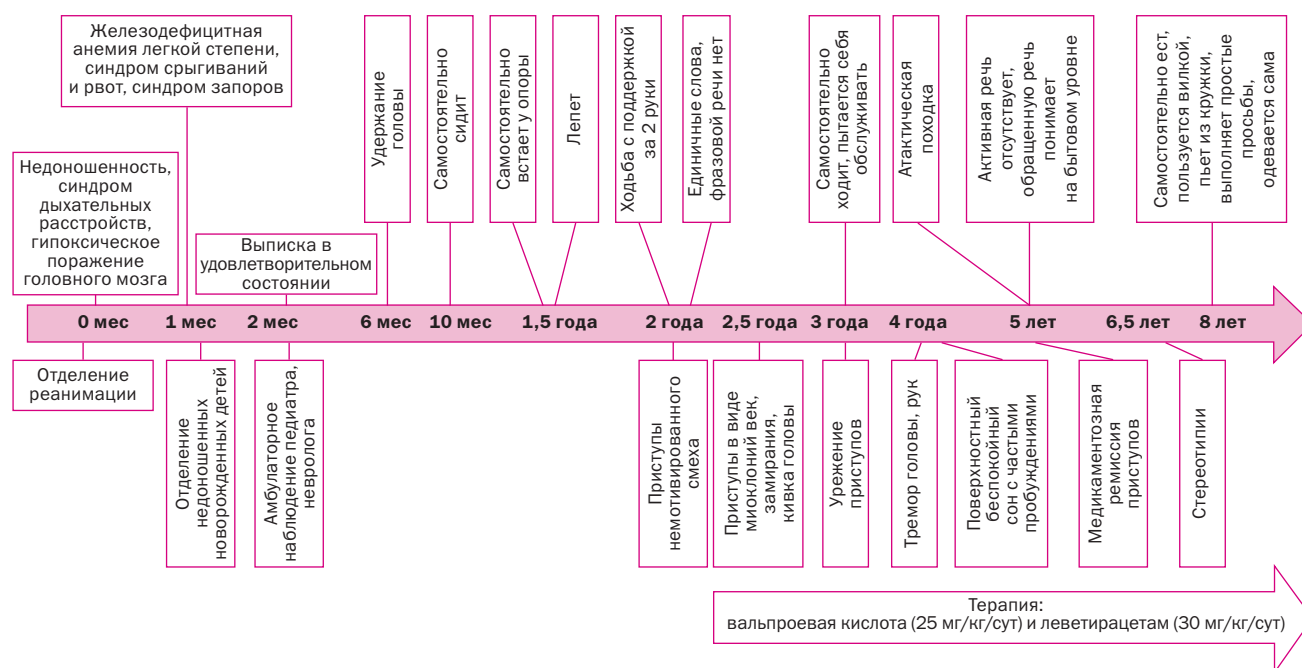


Рис. 2. Мальчик Е.: хронология развития болезни и ключевые события

Fig. 2. Boy E.: clinical course and key events



**Рис. 3.** Девочка В.: хронология развития болезни и ключевые события

**Fig. 3.** Girl V.: clinical course and key events

тальный анамнез в виде недоношенности и перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Наличие СА у пациентов подтверждено молекулярно-генетически. Особенностью данного клинического случая является обнаружение различных вариантов патологических мутаций в гене убиквитин-лигазы (*UBE3A*) у детей: у мальчика только в экзоне 7, а у девочки — в экзонах 6 и 7, причем данные мутации гена *UBE3A* являются ранее не описанными в имеющихся базах данных. Необходимо подчеркнуть, что у обоих детей общей является патологическая мутация *Glu292Gln* в экзоне 7 гена *UBE3A* и доказано ее материнское наследование, что подтверждает наличие у детей СА. Вторая мутация гена *UBE3A* в экзоне 6 (*Glu269Gln*) найдена только у девочки. Данная мутация, по заключению генетиков, оценивается как вероятно патогенная для развития СА. Согласно литературным данным, около 10% пациентов с СА имеют патогенные миссенс-мутации в данном гене в виде замены всего лишь одной или нескольких аминокислот в белке *UBE3A* [19]. Можно предположить, что некоторые различия в клинической картине заболевания у сибсов в виде более грубых речевых нарушений у девочки по сравнению с братом могут быть обусловлены наличием у нее мутаций сразу в двух экзонах гена *UBE3A*.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину СА у двух сибсов, подтвержденную молекулярно-генетическим исследованием. Терапия отклонений представляет большие сложности. Представленным пациентам требуются постоянная противосудорожная терапия, наблюдение невролога, психотерапевта, занятия с логопедом-дефектологом. Полная коррекция данного синдрома невозможна.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения 12.11.2022.

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 12.11.2022).

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность лечащему врачу пациентов С.А. Спириной и заведующей неврологическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода О.В. Конуриной.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the patients' attending physician S.A. Spirina and O.V. Konurina, head of neurological department of Children's City Clinical Hospital №1 in Nizhny Novgorod.

### ВКЛАД АВТОРОВ

У.С. Сураева — сбор и анализ материала, написание текста.

О.М. Матясова — сбор и анализ материала, написание текста.

А.В. Монахова — сбор и анализ материала, написание текста.

А.Ю. Шуткова — сбор и анализ материала, написание текста, его редактирование.

Е.В. Туш — написание текста и его редактирование.

Е.Е. Яцышина — написание текста и его редактирование.

М.А. Суслова — написание текста и его редактирование.

О.В. Халецкая — руководство написанием статьи, редактирование.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Uliyana S. Suraeva — data collection and analysis, manuscript writing.

Olga M. Matyasova — data collection and analysis, manuscript writing.

Anna V. Monakhova — data collection and analysis, manuscript writing.

Alla Yu. Shutkova — data collection and analysis, manuscript writing and editing.

Elena V. Tush — manuscript writing and editing.

Elena E. Yatsyshina — manuscript writing and editing.

Marina A. Suslova — manuscript writing and editing.

Olga V. Khaletskaya — manuscript writing guidance, editing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Angelman H. 'Puppet' Children: A report of three cases. *Dev Med Child Neurol.* 1965;7(6):681–688. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x>
2. Hart H. 'Puppet' children. A report on three cases (1965). *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(8):564. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03035.x>
3. Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2021. — Т. 66. — № 6. — С. 63–70. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70> [Gorchkhanova ZK, Nikolaeva EA, Bochenkov SV, Belousova ED. Clinical manifestations of Angelman syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(6):63–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70>]
4. Мutowин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учебное пособие. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 832 с. [Mutovin GR. *Klinicheskaya genetika. Genomika i proteomika nasledstvennoi patologii*: Tutorial. 3rd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 832 p. (In Russ).]
5. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Инес Р.Р., Виллард Х.Ф. *Медицинская генетика: учебное пособие* / пер. с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 624 с. [N'yusbaum RL, Mak-Ines RR, Villard KhF. *Meditsinskaya genetika*: Textbook. Latypova ASH, transl. from Eng.; Bochkov NP, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 624 p. (In Russ).]
6. Pearson E, Wilde L, Heald M, et al. Communication in Angelman syndrome: a scoping review. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(11):1266–1274. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14257>
7. Elgersma Y, Sonzogn M. UBE3A reinstatement as a disease-modifying therapy for Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(7):802–807. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14831>
8. Воропанова Е.Б., Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В. Острая атаксия, возникшая после острой респираторной вирусной инфекции у девочки 2 лет, как дебют клинических проявлений синдрома Ангельмана // *Русский журнал детской неврологии.* — 2015. — Т. 10. — № 1. — С. 64–70. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-64-70> [Voropanov EB, Bobylova MYu, Mironov MB, Kulikov AV. Acute ataxia, taking place after acute respiratory viral infection in 2 y. o. girl, as a debut neurologic sign of the Angelman syndrome. *Russian Journal of Child Neurology.* 2015;10(1):64–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-64-70>]
9. Yang L, Shu X, Mao S, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel).* 2021;12(7):987. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12070987>

#### ORCID

У.С. Сураева

<https://orcid.org/0000-0002-3806-497X>

О.М. Матясова

<https://orcid.org/0000-0002-9989-2496>

А.В. Монахова

<https://orcid.org/0000-0002-2017-0424>

А.Ю. Шуткова

<https://orcid.org/0000-0003-4953-4073>

Е.В. Туш

<https://orcid.org/0000-0002-5961-9794>

Е.Е. Яцышина

<https://orcid.org/0000-0003-0816-4248>

М.А. Суслова

<https://orcid.org/0000-0003-4983-8237>

О.В. Халецкая

<https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

10. Aygun D, Bjornsson HT. Clinical epigenetics: a primer for the practitioner. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(2):192–200. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14398>

11. Псянчин А.А., Бобылова М.Ю., Якупов Т.З. Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы // *Русский журнал детской неврологии.* — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 55–62. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62> [Psyanchin AA, Bobylova MYu, Yakupov TZ. Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review. *Russian Journal of Child Neurology.* 2022;17(3):55–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62>]

12. Кузьмич Г.В., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. и др. ЭЭГ при синдроме Ангельмана. Зубчатые медленные волны и возрастные характеристики основных ЭЭГ-паттернов // *Русский журнал детской неврологии.* — 2021. — Т. 16. — № 1(2). — С. 42–57. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-42-57> [Kuzmich GV, Bobylova MYu, Mukhin KYu, et al. EEG findings in patients with angelman syndrome. Notched slow waves and age-specific characteristics of the main EEG patterns. *Russian Journal of Child Neurology.* 2021;16(1-2):42–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-42-57>]

13. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet.* 1995;56(2):237–8. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320560224>

14. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet.* 2003;40(2):87–95. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.40.2.87>

15. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В. и др. Эпилепсия при синдроме Ангельмана // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2022. — Т. 122. — № 7. — С. 100–105. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100> [Bobylova MYu, Mukhin KYu, Kuzmich GV, et al. Epilepsy in Angelman syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7):100–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100>]

16. Milazzo C, Hoener MC, Elgersma Y. Antisense oligonucleotide treatment rescues UBE3A expression and multiple phenotypes of an Angelman syndrome mouse model. *JCI Insight.* 2021;6(15):e145991. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145991>

17. Genome Aggregation Database (gnomAD). In: *Registry of Open Data on AWS.* Available online: <https://registry.opendata.aws/broad-gnomad>. Accessed on February 07, 2023.

18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика.* — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3–23. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-2-3-23>

doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>]

19. Geerts-Haages A, Bossuyt SNV, den Besten I, et al. A novel UBE3A sequence variant identified in eight related individuals with neurodevelopmental delay, results in a phenotype which does not match the clinical criteria of Angelman syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(11):e1481. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1481>

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023  
The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Шуткова Алла Юрьевна**, к.м.н. [*Alla Yu. Shutkova*, MD, PhD]; **адрес:** 603024, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (831) 465-66-72, **e-mail:** a\_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1172-6732

**Сураева Ульяна Сергеевна**, студентка [*Ulyana S. Suraeva*, the student]; **e-mail:** ulyanasuraeva@yandex.ru

**Матясова Ольга Михайловна**, студентка [*Olga M. Matyasova*, the student]; **e-mail:** olyamatyasova18@gmail.com

**Монахова Анна Витальевна**, студентка [*Anna V. Monakhova*, the student]; **e-mail:** monakhova0014@gmail.com

**Туш Елена Валерьевна**, к.м.н. [*Elena V. Tush*, MD, PhD]; **e-mail:** ltush@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4655-6099

**Яцышина Елена Евгеньевна**, к.м.н. [*Elena E. Yacishina*, MD, PhD]; **e-mail:** eeya16@list.ru; **eLibrary SPIN:** 5196-8231

**Суслова Марина Александровна**, к.м.н. [*Marina A. Suslova*, MD, PhD]; **e-mail:** suslova37@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5926-9269

**Халецкая Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор [*Olga V. Khaletskaia*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ovh14@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9342-9261

## ВОЗ предложила создать совет по ускорению разработки новых вакцин от туберкулеза

Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос Адханом Гебрейесус призвал мировое сообщество ускорить разработку новых вакцин от туберкулеза. В ходе своего выступления на Давосском форуме он сообщил о планах создания совета, который занялся бы решением этой задачи.

Гебрейесус напомнил, что имеющаяся сейчас лицензированная вакцина от туберкулеза BCG была создана 100 лет назад. По его мнению, международному сообществу следует извлечь уроки из пандемии COVID-19: вакцину против коронавируса удалось получить быстро, тогда как работа над новыми и более эффективными, чем

BCG, вакцинами от туберкулеза, начавшаяся десятилетия назад, отстает.

В настоящий момент ведется работа над 16 вакцинами-кандидатами, и она может быть ускорена с участием правительств, бизнеса, научных кругов и гражданского общества. В ВОЗ пояснили, что совет по ускорению разработки вакцин от туберкулеза призван облегчить лицензирование и применение эффективных новых вакцин, способствовать взаимодействию между инвесторами, международными организациями и правительствами, чтобы преодолеть барьеры в их разработке.

Источник: <https://news.un.org/en/story/2023/01/1132552>

## FDA расширило показания к назначению перорального ингибитора янус-киназы 1

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) расширило показания к назначению перорального ингибитора янус-киназы 1 (JAK1) аброцитиниба (Cibinqo) для лечения atopического дерматита (АтД), включив в них подростков в возрасте от 12 до 17 лет с рефрактерным АтД средней и тяжелой степени, у которых лечение другими системными препаратами неэффективно или применение этих терапевтических методов нецелесообразно.

Расширение показаний препарата было основано на данных рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования фазы III JADE TEEN, в ходе которого ученые оценивали улучшения в показателях степени заболевания, зуда и степени тяжести, очищения кожи, включая общую оценку исследователя (IGA), индекс площади и тяжести экземы (EASI) и численную шкалу оценки пикового зуда (PP-NRS), на фоне приема аброцитиниба 100 мг и 200 мг по сравнению

с плацебо у подростков с умеренной и тяжелой формой АтД в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали фоновое лечение местными препаратами. Частота ответа IGA 0 или 1 на 12-й нед: 39% при применении аброцитиниба в дозе 100 мг; 46% при приеме аброцитиниба 200 мг; 24% при приеме плацебо. Частота ответов EASI-75 на 12-й нед: 64, 71 и 41% соответственно. Доля участников, достигших PP-NRS со снижением по крайней мере на 4 балла по сравнению с исходным уровнем на 2-й нед: 13, 25 и 8 соответственно.

Аброцитиниб ранее был одобрен только для лечения взрослых в возрасте 18 лет и старше. Вместе с упадацинибон он является единственным пероральным ингибитором JAK1, одобренным для применения подростками в возрасте от 12 до 17 лет с рефрактерной формой АтД средней и тяжелой степени.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/988145>