



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 70

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2 (ч.2).2025

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения Москвы

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год. Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (регистрационный номер: ПИ № ФС77-87655 от 25 июня 2024 г.).

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Тел.: +7 (495) 735-08-64

E-mail: PantelyushinaTV@zdrav.mos.ru

<http://www.ped-perinatology.ru>

Журнал доступен в печатном и электронном видах!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ — <https://elibrary.ru>

В электронной базе

EastView — <https://shop.eastview.com>

На сайте журнала —

<https://www.ped-perinatology.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Крапивкин Алексей Игоревич, д.м.н., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Научный редактор

Ильдарава Рукижат Абдул-Гафаровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Алимова И.Л., д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.И., к.м.н., г. Москва, Россия
Балева Л.С., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А., чл.-кор., проф. РАН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Войнова В.Ю., д.м.н., г. Москва, Россия
Гепе Н.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г., д.м.н., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Карачунский А.И., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б., д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кучеров Ю.И., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Медведев А.И., к.м.н., г. Москва, Россия
Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Моренко М.А., д.м.н., проф., г. Астана, Казахстан
Морозов С.Л., к.м.н., г. Москва, Россия
Николаева Е.А., д.м.н., г. Москва, Россия
Османов И.М., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н., д.м.н., г. Москва, Россия
Паунова С.С., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю., д.м.н., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д., д.м.н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Салугина С.О., д.м.н., г. Москва, Россия
Скрипченко Н.В., д.м.н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Уварова Е.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов Л.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харламов Д.А., к.м.н., г. Москва, Россия
Школьников М.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А., д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Байко С.В., д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Волинец Г.В., д.м.н., г. Москва, Россия
Вялкова А.А., д.м.н., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г., д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусев С.Ф., д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Заболотских Т.В., д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Зоркин С.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Летифов Г.М., д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П., д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Мельникова И.М., д.м.н., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю., д.м.н., проф., г. Копенгаген, Дания
Суهارева Г.Э., д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н., д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М., д.м.н., проф., г. Ростов, Россия

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 70

(VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

2 (p.2).2025

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

State Budgetary Healthcare Institution

«Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care

for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky» of the Moscow Department of Health;

Limited Liability Company «National Pediatric Academy of Science and Innovation»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Tsaregorodtsev Aleksander D., MD, PhD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Krapivkin Aleksey I., MD, Director Scientific and Practical Center of Specialized medical care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky DZM; professor of the Department of Hospital Pediatrics named after V.F. Voyno-Yasenetsky. Academician V.A. Tabolin of the Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Executive Secretary

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Center of Neurology, Moscow

Science Editors

Ildarova Rukijat A., MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Commissioning Manager

Pantelyushina Tatiana V.

Alimova I.L., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia

Asmanov A.I., MD, PhD, C.M.S., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Voinova V.Y., MD, PhD, Moscow, Russia

Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gorbunov S.G., MD, PhD, Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyareva A.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zakharova I.N., MD Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD Prof., Moscow, Russia

Karachunskiy A.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kucherov Y.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Medvedev A.I., PhD, Moscow, Russia

Mizernitsky Y.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Morenko M.A. MD, PhD, Prof. Astana, Kazakhstan

Morozov S.L., PhD, Moscow, Russia

Nikolaeva E.A., MD, PhD, Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Rykov M.Y., MD, PhD, Moscow, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharlamov D.A., PhD, Moscow, Russia

Salugina S.O., MD, Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Y., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Volynets G.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Y., MD, PhD, Prof., Copenhagen, Denmark

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurmay M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

At a reprint of materials the reference to the journal is required.

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (registration number: ПИ № ФЦ77-87655 dated June 25, 2024), ISSN 1027-4065.

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

119620, Moscow, Aviatorov str., 38

Telephone: +7 (495) 735-08-64

e-mail: PantelyushinaTV@zdrav.mos.ru

<http://ped-perinatology.ru>

The magazine is available in electronic form and print!

Subscription to an electronic publication:

Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform — <https://elibrary.ru>

In the East View electronic

database — <https://shop.eastview.com>

On the magazine's website —

<https://www.ped-perinatology.ru>

**К 30-летию Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения «Научно-практический центр
специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента
здравоохранения города Москвы»**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д.,
Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Хохлова А.П.,
Абасова Ш.Т., Шумилов П.В.
Сурфактант и сурфактантная терапия у новорожденных:
от начала до современных особенностей применения
- Туров Ф.О., Яцык С.П., Кузнецова З.Ю., Крапивкин А.И.,
Врублевская Е.Н.
Современное представление об использовании различ-
ных методов визуализации при радионуклидном ис-
следовании почек у детей

LITERATURE REVIEWS

- 5 Zizyukina K.S., Sarkisyan H.A., Vorona L.D.,
Levchenko L.A., Shabelnikova E.I., Khokhlova A.P.,
Abasova Sh.T., Shumilov P.V.
Surfactant and surfactant therapy in neonates: from the be-
ginning to the modern features of the application
- 17 Turov F.O., Yatsyk S.P., Kuznetsova Z.Yu., Krapivkin A.I.
Vrublevskaya E.N.
Modern concept of using imaging methods in radionuclide
kidney studies in children

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Соколов П.Л., Романов П.А., Крапивкин А.И.,
Шолохова Н.А.
Классификация МРТ-признаков гипоксически-ише-
мической энцефалопатии
- Чжан М., Сергеенко Е.Ю., Крапивкин А.И.,
Смельницкая Ю.В., Белых О.Ю., Букреева Е.А.,
Неудахин Е.В., Арустамян Д.М., Соколов П.Л.
Китайская традиционная медицина в комплексной ре-
абилитации детей с детским церебральным параличом
- Барбарич Е.В., Сидоренко Е.Е., Крапивкин А.И.,
Лоскутова В.Е., Романов П.А.
Оценка влияния ингибитора VEGF (афлиберцепт)
на организм недоношенного ребенка
- Мамедов И.С., Перевезенцев О.А., Золкина И.В.,
Асадуллаева М.А.
Новые лабораторные показатели полисистемной мито-
хондриальной недостаточности у детей
- Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Кулакова Е.Г.,
Золкина И.В., Татаринов П.А., Кессель А.Е., Осипова К.В.
Метаболомные и молекулярно-генетические маркеры
эпилепсии у детей на фоне ожирения

ORIGINAL ARTICLES

- 21 Sokolov P.L., Romanov P.A., Krapivkin A.I.,
Sholokhova N.A.
Classification of MRI signs of hypoxic-ischemic encephalo-
pathy
- 31 Zhang M., Sergeenko E.Y., Krapivkin A.I.,
Smelnitskaia U.V., Belykh O.U., Bukreeva E.A.,
Neudakhin E.V., Arustamyan D.M., Sokolov P.L.
Chinese traditional medicine in the comprehensive rehabil-
itation of children with cerebral palsy
- 38 Barbarich E.V., Sidorenko E.E., Krapivkin A.I.,
Loskutova V.E., Romanov P.A.
Evaluation of the effect of a VEGF inhibitor (aflibercept) on
the body of a premature baby
- 43 Mamedov I.S., Perevezentsev O.A., Zolkina I.V.,
Asadullaeva M.A.
New laboratory indicators of polysystemic mitochondrial
failure in children
- 48 Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Kulakova E.G.,
Zolkina I.V., Tatarinov P.A., Kessel A.E., Osipova K.V.
Metabolomic and molecular genetic markers of epilepsy in
children with obesity

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Врублевская Е.Н., Ханов М.М., Оганисян А.А.,
Врублевский А.С., Туров Ф.О., Валиев Р.Ю.,
Врублевский С.Г.
Применение ботулотоксина типа А в лечении ребенка
с инфравезикальной обструкцией мочевыводящих путей
- Ханов М.М., Врублевский А.С., Врублевская Е.Н.,
Оганисян А.А., Медведев А.И., Туров Ф.О., Валиев Р.Ю.,
Врублевский С.Г.
Одномоментная лапароскопическая пиелопластика
и нефропексия у ребенка 14 лет

CLINICAL CASES

- 53 Vrublevskaya E.N., Khanov M.M., Oganisyan A.A.,
Vrublevskiy A.S., Turov F.O., Valiev R.Yu.,
Vrublevskiy S.G.
Use of botulotoxine type A in the treatment of a child with
infravesical obstruction of the urinary tract
- 60 Khanov M.M., Vrublevskiy A.S., Vrublevskaya E.N.,
Oganisyan A.A., Medvedev A.I., Turov F.O., Valiev R.Yu.,
Vrublevskiy S.G.
Single-stage laparoscopic pyeloplasty and nephropexy in a
14-year-old child

ОБМЕН ОПЫТОМ

Прокопьев Г.Г., Абидова М.М., Постникова Е.В.,
Шорина М.Ю., Михайлова А.Д., Жилина С.С.,
Сулейманов А.Б., Медведев А.И., Крапивкин А.И.
Критерии диагностики и эффективные страте-
гии лечения дыхательной недостаточности у детей
с ROHHAD-синдромом

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И.,
Абрамов А.А.
Персонализированный подход к генетической диагно-
стике наследственных неврологических заболеваний

Мединский П.В., Кешишян Р.А., Налбандян Р.Т.,
Усеинов А.В.
Ошибки и осложнения в лечении ран у детей, постра-
давших при землетрясении

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Комарова А.А., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В.,
Ворона Л.Д., Черкасова С.В., Бурлакова И.М.,
Материй В.И., Миронова В.А., Макарова Л.М.,
Нассер М.М., Цилинская О.В., Шаталов В.Г.,
Шумилов П.В.
Особенности поздней геморрагической болезни ново-
рожденных

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Притыко А.Г.
Медицинскому центру «Солнцево» — 30 лет

EXPERIENCE EXCHANGE

65 Prokopen G.G., Abidova M.M., Postnikova E.V.,
Shorina M.Yu., Mihajlova A.D., Zhilina S.S.,
Sulejmanov A.B., Medvedev A.I., Krapivkin A.I.
Diagnostic criteria and effective treatment strategies for re-
spiratory failure in children with ROHHAD-syndrome

74 Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I.,
Abramov A.A.
Personalized genetic diagnosis of hereditary neurological
diseases

82 Medinskiy P.V., Keshishyan R.A., Nalbandyan R.T.,
Useinov A.V.
Mistakes and complications of wound treatment in children
affected by earthquakes

FOR THE PRACTITIONER

90 Komarova A.A., Sarkisyan H.A., Zhirkova Y.V.,
Vorona L.D., Cherkasova S.V., Burlakova I.M.,
Materii V.I., Mironova V.A., Makarova L.M.,
Nasser M.M., Tsilinskaya O.V., Shatalov V.G.,
Shumilov P.V.
Features of hemorrhagic disease in newborns

HISTORY OF PEDIATRICS

101 Prityko A.G.
Solntsevo Medical Center is 30 years old

Сурфактант и сурфактантная терапия у новорожденных: от начала до современных особенностей применения

К.С. Зизюкина^{1,2}, Е.А. Саркисян^{1,2}, Л.Д. Ворона^{1,3}, Л.А. Левченко¹, Е.И. Шабельникова^{1,4},
А.П. Хохлова¹, Ш.Т. Абасова¹, П.В. Шумилов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Surfactant and surfactant therapy in neonates: from the beginning to the modern features of the application

K.S. Zizyukina^{1,2}, H.A. Sarkisyan^{1,2}, L.D. Vorona^{1,3}, L.A. Levchenko¹, E.I. Shabelnikova¹,
A.P. Khokhlova¹, Sh.T. Abasova¹, P.V. Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Speransky Children's City Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia;

³Voino-Yasenevsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Сурфактант — секретлируемое поверхностно-активное вещество, препятствующее спаданию стенок альвеол за счет снижения поверхностного натяжения на границе между альвеолярным эпителием и воздухом в альвеолярном пространстве. Препараты сурфактанта стали первыми и наиболее востребованными препаратами в неонатологии, спасшими жизни миллионам недоношенных детей. Успешному лечению сурфактантами предшествуют индивидуальный подход и раннее выявление новорожденных с сурфактантной недостаточностью. Определение показаний к проведению сурфактантной терапии, выбор эффективного способа доставки препарата, подбор сопутствующей респираторной поддержки — актуальные направления неонатологии и в настоящее время. В статье отражены история использования, новые подходы к сурфактантной терапии и способам введения различных препаратов сурфактантов.

Ключевые слова: новорожденные, сурфактант, респираторный-дистресс новорожденного, респираторная поддержка, глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Хохлова А.П., Абасова Ш.Т., Шумилов П.В. Сурфактант и сурфактантная терапия у новорожденных: от начала до современных особенностей применения. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 5–16. DOI: 10.21508/1027–4065–2025–70–2 (ч.2)–5–16

Surfactant is a secreted surface-active substance that provides the first breath of the newborn by reducing the surface tension of the alveoli. Surfactant preparations were the first and most popular drugs in neonatology, saving the lives of millions of premature babies. Successful treatment with surfactants is preceded by an individual personalized approach to each child and early detection of newborns with surfactant deficiency. Determining the indications for surfactant therapy, choosing an effective method of drug delivery, selecting concomitant respiratory support are current areas of neonatology to this day. The article reflects the history of use, new approaches to surfactant therapy and methods of administration of various surfactant preparations.

Key words: newborns, surfactant, newborn respiratory distress, respiratory support, glucocorticosteroids.

For citation: Zizyukina K.S., Sarkisyan H.A., Vorona L.D., Levchenko L.A., Shabelnikova E.I., Khokhlova A.P., Abasova Sh.T., Shumilov P.V. Surfactant and surfactant therapy in neonates: from the beginning to the modern features of the application. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(2/2): 5–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2025–70–2 (p.2)–5–16

История оказания медицинской помощи новорожденным детям насчитывает несколько веков, однако неонатология как раздел медицины, изучающий рост и развитие новорожденных, их заболевания и патологические состояния, появилась только во второй половине XX столетия. Особенно стремительно неонатология начала развиваться с 60-х годов, когда в мире стали предприниматься попытки применения аппаратов искусственной вентиляции легких для лечения дыхательных расстройств у новорожденных. Выявление роли вещества, нормализующего поверхностное натя-

жение в легочных альвеолах, послужило толчком для исследований, направленных на изучение патогенеза и разработку патогенетических методов лечения синдрома дыхательных расстройств у новорожденных. Это был длительный процесс, начавшийся с исследований на животных, с дальнейшим применением накопленного и научно-доказанного опыта на новорожденных детях, нуждающихся в особом подходе в выхаживании и ведении. Выявление роли сурфактанта в функционировании легочной ткани и развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных открыло новую

эру в медицине и стало причиной развития нового направления, изучающего законы, постулаты, а также проблемы периода новорожденности [1].

История развития науки о поверхностно-активных веществах, участвующих в процессе регулирования дыхания и, в частности, первого вдоха новорожденного, начинается с конца 20-х годов прошлого века. В 1929 г. были опубликованы первые исследования о поверхностно-активных веществах и нарушениях дыхательных функций у новорожденных. Так, выдающийся немецкий ученый K. von Neergard [цит. по 2] провел эксперименты, предполагающие наличие поверхностного натяжения в легочной ткани, и пришел к заключению, что это играет важную роль для первого вдоха новорожденного. Лишь 25 лет спустя R. Pattle и J. Clements, изучая воздействие нервно-паралитических газов на функцию легких, выдвинули гипотезу о связи недостатка поверхностно-активных веществ и высокого поверхностного натяжения легочной ткани у только что родившихся детей. Пластинчатые тельца альвеолоцитов 2-го типа, вырабатывающие сурфактант, были выявлены в 1950 г. американским ученым Ch. McLean [цит. по 3].

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Зизюкина Карина Сергеевна — студентка V курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России; медицинская сестра в Детской городской больнице №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0009-0005-9466-1081

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-неонатолог в Детской городской больнице им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-7305-9036

Ворона Любовь Дмитриевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-0336-5761

Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID ID: 0009-0001-1938-8346

Левченко Людмила Анатольевна — д.м.н., доц., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0172-0520

Хохлова Анастасия Павловна — клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009-0004-6314-1086

Абасова Шарузат Темуровна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009-0009-2338-1073

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9567-6761

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

В 1959 г. публикация американских ученых М.Е. Avery и J. Mead стала началом сложной научно-исследовательской работы о возможных механизмах развития респираторных расстройств у недоношенных новорожденных. М.Е. Avery анализировала поверхностную активность промывных вод из дыхательных путей детей с патологоанатомическим диагнозом «болезнь гиалиновых мембран». Это стало первым убедительным доказательством связи респираторного дистресс-синдрома новорожденных с дефицитом сурфактанта [2].

Следующим важнейшим этапом стала разработка и внедрение искусственных аналогов сурфактантов в практику. К форсированию процесса понимания сурфактантной недостаточности и разработки препаратов для заместительной терапии привело одно трагическое событие. В семье Кеннеди, одном из известнейших семейств США, 7 августа 1963 г. родился мальчик на 34,5-й неделе гестации с признаками респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на проводимую оксигенотерапию, ребенок скончался в возрасте 2 дней. В результате аутопсии в альвеолах новорожденного были визуализированы гиалиновые мембраны. В то время президент США Джон Кеннеди — отец умершего Патрика, поспособствовал интенсивному исследованию смертельной болезни их ребенка. Незадолго до своего убийства президент заявил, что поиск лекарства от респираторного дистресс-синдрома является приоритетом для неонатальной медицины [1].

По современным представлениям, сурфактант — поверхностно-активное вещество, важный антиагглюляционный фактор, предотвращающий спадение и разрушение структурных компонентов легочной ткани [4]. Дефицит сурфактанта — наиболее частая причина развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, родившихся на сроке гестации менее 34 нед [4–7]. Частота развития тяжелых респираторных нарушений, обусловленных сурфактантной недостаточностью, наиболее высокая в группе глубоко-конедоношенных детей и составляет 41,9% [8].

Применение аналогов сурфактантов, развитие методов респираторной поддержки и усовершенствование тактики ведения детей с врожденной недостаточностью сурфактанта привели к дальнейшему снижению неонатальной смертности и уменьшению гестационного возраста, при котором рекомендуется применять современные методы выхаживания детей, рожденных раньше срока. Первые попытки интратрахеального введения сурфактантов проводились еще в 80-х годах XX века. В течение последующих 40 лет значительно изменились подходы к проведению сурфактантной терапии, совершенствовались методы введения препаратов, однако многие вопросы не решены и по сей день. Всемирная научная медицинская библиотека ежедневно пополняется новыми

данными о применении сурфактантов, положительных результатах сурфактантной терапии при совершенствовании качества оказываемой респираторной поддержки новорожденным детям.

За последние годы произошли значительные изменения в тактике ведения детей с респираторным дистресс-синдромом, способах введения препаратов сурфактанта, поэтому в мы решили обобщить и систематизировать имеющиеся данные к началу 2025 г.

Цель публикации: представление новых данных о структуре сурфактанта, описание направлений и современных подходов к применению сурфактантной терапии.

В ходе написания работы проведен обзор современной и исторической отечественной и зарубежной литературы, охватывающей период от начала изучения поверхностно-активных веществ в 1929 г. до получения современных данных на 2024 г., касающихся новых подходов к применению и введению препаратов сурфактанта. Поиск осуществлялся по ключевым словам «сурфактант», «недоношенные новорожденные», «респираторный дистресс-синдром», «респираторная поддержка», «антенатальная профилактика глюкокортикостероидами» с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru.

Строение и состав сурфактанта

Сурфактант — первый лекарственный препарат, разработанный для реанимационной помощи новорожденным. Всемирная организация здравоохранения включила сурфактант в список жизненно важных лекарственных средств [1].

Легочный сурфактант — поверхностно-активное вещество, представляющее сложный фосфолипидный комплекс, состоящий на 90% из липидов и на 10% из белков (см. рисунок). Синтез компонентов сур-

фактанта осуществляется независимо друг от друга, а секреция — синхронно. Липидный компонент сурфактанта синтезируется на агранулярной эндоплазматической сети, синтез же белковых групп — на гранулярной. Белковый компонент сурфактанта включает четыре основных типа белковых групп: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Модификация белковых групп осуществляется в аппарате Гольджи [2, 9, 10].

SP-A отвечает за организацию и стабилизацию структуры сурфактанта, играет важную роль в регуляции секреции фосфолипидов и в процессе их повторного поглощения альвеолоцитами 2-го типа. SP-A связывается с сурфактантным комплексом и множеством патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, осуществляя защитную функцию [9]. Кроме того, SP-A служит маркером зрелости сурфактанта в эмбриогенезе, предотвращает избыточное накопление фосфолипидов, способствуя образованию резервного сурфактанта. Группы белков SP-B и SP-C стабилизируют альвеолы, снижая поверхностное натяжение и ускоряя адсорбцию поверхностно-активных веществ. SP-D влияет на трансформацию мембран сурфактанта [11].

В состав сурфактанта также входят сывороточный альбумин и иммуноглобулины G и A, выполняющие иммунную функцию. Нарушение гена, участвующего в регуляции синтеза фосфатидилхолина, приводит к сбоям в синтезе липидов и может вызвать респираторный дистресс-синдром [12].

Особенности дыхания у недоношенных новорожденных

Переход новорожденного на воздушное дыхание сопровождается критически важным этапом созревания системы сурфактанта, а также развитием легочных сосудов и альвеолокапиллярной мембраны. Правильное формирование этих структур в значительной

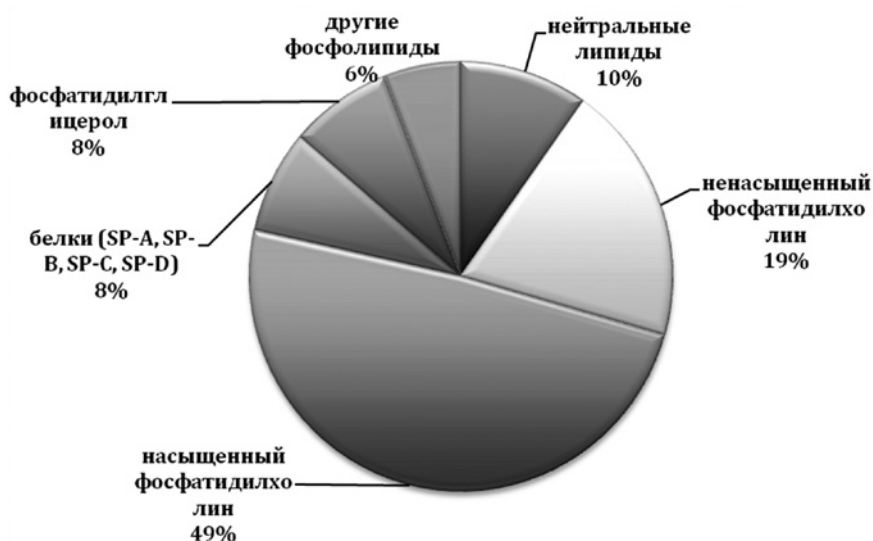


Рисунок. Основные компоненты сурфактанта.
Figure. Main components of surfactant.

степени определяется сроком гестации при рождении и зависит от воздействия патогенных факторов. Так, формирование пневмоцитов 2-го типа, отвечающих за синтез сурфактанта, начинается с 26-й недели беременности. Как следствие, нарушение синтеза и экскреции сурфактанта у недоношенных новорожденных связано с незрелостью легочной ткани, недостаточным развитием и дифференцировкой альвеолоцитов [13,14].

Последствия преждевременных родов выступают в качестве еще одного важного фактора, влияющего на эпигенетическую регуляцию созревания легких. Особую роль в координации легочной системы играют микрорибонуклеиновые кислоты — короткие участки РНК, которые ингибируют синтез белка. Последние исследования подтверждают, что микрорибонуклеиновые кислоты необходимы для нормального развития легких, поскольку участвуют в удалении дайсера-белка. Нарушения удаления этого белка приводят к нарушению морфогенеза легочной ткани, предрасполагая новорожденного к патологии респираторного тракта. Аномальный процессинг микрорибонуклеиновых кислот может привести к нарушению развития дыхательных путей и увеличению апоптоза клеток легких [14, 15].

Аntenатальная профилактика глюкокортикостероидами

Первые результаты исследований по использованию антенатальной профилактики глюкокортикостероидами были опубликованы докторами G. Liggins и R. Howie в 1972 г. [16]. В своей статье новозеландские ученые продемонстрировали, что дородовое применение глюкокортикоидов значительно снижает частоту развития респираторного дистресс-синдрома и неонатальную смертность. Дальнейший опыт использования антенатальных глюкокортикостероидов был систематизирован и послужил основой к принятию в 1994 г. консенсуса об абсолютной пользе применения препаратов этой группы. С этого момента антенатальное введение синтетических глюкокортикоидов стало одним из наиболее широко используемых методов предупреждения респираторного дистресс-синдрома новорожденного, применяемых во время беременности [16–18].

Действие антенатальных глюкокортикоидов основано на ранней выработке сурфактанта за счет активации пневмоцитов и резорбции внутриальвеолярной жидкости. По результатам обзора, включающего 27 исследований с участием 11 272 женщин и 11 925 младенцев, было определено, что лечение антенатальными глюкокортистероидами снижает перинатальную смертность, частоту развития респираторного дистресс-синдрома и внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей [19]. Снижение риска внутрижелудочковых кровоизлияний свя-

зано со значительным сосудосуживающим действием на мозговой кровоток плода.

Фторированные стероиды — бетаметазон и дексаметазон — наиболее часто используемые синтетические глюкокортикостероиды для антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома [20]. Пренатальная терапия стероидами рекомендуется всем беременным с угрозой преждевременных родов, начиная со срока, при котором плод считается жизнеспособным и подлежит активной реанимации, заканчивая 34-й неделей беременности. Оптимальным считается интервал от последнего введения препарата до родоразрешения, составляющий от 24 ч до 7 сут. Один повторный курс глюкокортикостероидов возможен при сроке беременности менее 32 нед, если от первого курса препаратов прошло как минимум 1 или 2 нед [21].

В нашей стране профилактика респираторного дистресс-синдрома проводится в период с 24-й по 34-ю неделю беременности. Европейский консенсус от 2022 г. по ведению детей с респираторным дистресс-синдромом показал нецелесообразность применения антенатальных кортикостероидов после 34-й недели гестации вследствие высокого риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита и ретинопатии недоношенных [21].

Курсовая доза антенатальных глюкокортикоидов составляет 24 мг. Разработано несколько схем профилактики глюкокортикостероидами. Наиболее распространенными вариантами выступают применение либо двух доз бетаметазона внутримышечно по 12 мг с интервалом 24 ч, либо четырех доз дексаметазона внутримышечно по 6 мг с интервалом 12 ч, либо трех доз дексаметазона внутримышечно по 8 мг через 8 ч [6].

В разных странах используются различные режимы дозирования и разные препараты глюкокортикостероидов. В Австралии, Европе и США используют комбинированный препарат бетаметазона фосфата и бетаметазона ацетата, вводят 2 дозы по 12 мг с интервалом 24 ч [22]. В странах с низким и средним уровнем дохода профилактика респираторного дистресс-синдрома преимущественно проводится с применением дексаметазона в количестве 4 доз по 6 мг с интервалом 12 ч [22].

Персонализированный подход к проведению сурфактантной терапии

Изначально отбор новорожденных с респираторным дистресс-синдромом для назначения сурфактантной терапии основывался на оценке альвеолярно-артериолярного градиента. С течением времени критерии для определения потребности в проведении заместительной сурфактантной терапии значительно упростились. В результате стал использоваться лишь порог фракции вдыхаемого

кислорода, а это привело к нерациональной терапии сурфактантом [3].

Для реализации концепции персонализированной терапии, направленной на введение правильного препарата нужному пациенту в необходимой дозе в нужный момент, необходима разработка новых способов оценки сурфактантной недостаточности. С этой целью могут использоваться количественный и качественный анализы поверхностно-активных веществ, оценка показателей газообмена и аэрации легких. Перспективными способами количественной оценки сурфактантного статуса являются подсчет пластинчатых тел и спектрометрический метод измерения соотношения лецитин/сфингомиелин в желудочном аспирате [23]. Качественный состав сурфактанта анализируется с помощью оценки адсорбции поверхностно-активного вещества на границе раздела воздух/жидкость и измерения способности поверхностно-активного вещества снижать поверхностное натяжение посредством проведения стабильного микропузырькового теста [23].

Новым методом ранней диагностики сурфактантной недостаточности и повышения точности показаний к терапии сурфактантом являются ультразвуковое исследование легких. Ультразвуковой метод позволяет в динамике оценивать состояние легочной ткани большое количество раз у постели больного. Для респираторного дистресс-синдрома характерны такие ультразвуковые признаки как неглубокие, преимущественно по задним полям, зоны консолидации легочной ткани [23–25].

Препараты сурфактанта, используемые в неонатальной практике

Использование сурфактантной терапии началось в 70-х годах прошлого века, когда Goran Enhörning, Bengt Robertson и Forrest Adams продемонстрировали, что натуральные сурфактанты эффективны в лечении респираторного дистресс-синдрома у животных. Дальнейшее исследование эффективности сурфактантов связано с работой Т. Fujiwara, который в 1980 г. [цит. по 1] опубликовал статью, ставшую основополагающей для дальнейших исследований по лечению новорожденных сурфактантами. Японский ученый в своей работе сообщил о реакции 10 недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом на болюс модифицированного бычьего сурфактанта.

В 1981 г. С. Morley и соавт. [26] провели первое контролируемое исследование с использованием сухого соединения, расширяющего искусственные легкие ALEC (Artificial Lung Expanding Compound), который вводился в дыхательные пути глубоко недоношенных детей и улучшал респираторную адаптацию новорожденного [2, 26]. В 1990 г. в США стал доступен первый коммерческий сурфактант — синтетический липидный поверхностно-активный

агент колфосцерил пальмитат Экзосурф (Exosurf). Многоцентровые исследования подтвердили эффективность препарата Экзосурф в лечении новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, что повысило выживаемость и снизило заболеваемость у новорожденных [27].

После первых рандомизированных исследований, оценивающих легочную функцию после проведения заместительной сурфактантной терапии, активно стали разрабатываться препараты животного происхождения. В США и Европе первыми поверхностно-активными веществами животного происхождения в начале 90-х годов стали Surfactant TA и слегка модифицированный Берактант. Кроме того, к концу 90-х годов Т. Curstedt и соавт. [28] разработали метод колоночной хроматографии для выделения поверхностно-активного вещества из липидной фракции гомогената легких свиньи. Разработанный ими препарат был назван CuRoSurf в честь своих создателей.

Исследования, проводимые в 1988 г., установили важность белков SP-B и SP-C в снижении поверхностного натяжения на границе раздела воздух—жидкость в альвеолах и способствовали дальнейшим разработкам синтетических препаратов. Повторные эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что 21-аминокислотный конец SP-B принципиально важен для снижения поверхностного натяжения. Была выяснена аминокислотная последовательность этих белков, что позволило разработать Charles Cochrane в 1991 г. синтетический пептид KL4 — Синапультид (Sinapultide), имитирующий функцию SP-B, который после множества исследований был одобрен для лечения детей с респираторным дистресс-синдромом [29]. До настоящего времени заместительная терапия сурфактантами все еще основана на применении модифицированных природных сурфактантов, разработанных в этой области почти 50 лет назад [21].

В нашей стране применение сурфактантов в клинической практике началось в 1998 г. в Санкт-Петербурге. К концу 2004 г. был накоплен опыт применения шести различных синтетических и натуральных видов сурфактантов (Exosurf, Curosurf, KL4, Survanta, HL, BL). В таблице представлены препараты сурфактанта, доступные для новорожденных пациентов на настоящее время [6, 14, 30, 31].

Эффективность различных препаратов сурфактанта

В 2015 г. в метаанализе Cochrane были обобщены и систематизированы данные по эффективности природных сурфактантов из 16 рандомизированных клинических исследований [32]. Оценивалось влияние профилактического и лечебного применения сурфактантов на неонатальную смертность, частоту развития и прогрессирования хронических легочных заболеваний.

Таблица. Препараты сурфактанта, используемые для лечения новорожденных
Table. Surfactant preparations used to treat newborns

Международное непатентованное название	Торговое название	Источник сурфактанта	Страна-производитель	Зарегистрирован ли препарат в России	Дозировка
Порактант альфа	Куросорф (Curosurf)	Натуральный свиной	Италия	Да	1 доза—200 мг/кг, 2 и 3 дозы— 100 мг/кг
Берактант	Сурванта (Survanta)	Натуральный из легких телят	США	Да	100 мг/кг
Бовактант	Альвеофакт (Alveofact)	Натуральный бычий	Германия	Да	50–100 мг/кг
Сурфактант-БЛ	Сурфактант БЛ, Биосурф (Surfactant-BL)	Натуральный бычий	Россия	Да	50–75 мг/кг
Сурфактант-ТА	Сурфактен (Surfacten)	Натуральный бычий	Япония	Нет	100 мг/кг
Кальфактант	Инфасурф (Infasurf)	Натуральный, лаваж легких телят	США	Нет	35 мг/кг
Кольфосцерил пальмитат	Экзосурф (Exosurf)	Синтетический, не содержащий белок	США	Нет	67,5 мг/кг
Пумактант	ALEC	Синтетический, не содержащий белок	Великобритания	Нет	2–4 дозы по 100мг
Синапультид	Сурфаксин (Surfaxin)	Синтетический, с добавлением белка	США	Да	—
Лузупультид	Вентикут (Venticute)	Синтетический, с добавлением белка	Германия	Нет	—

Сравнение эффективности сурфактантов животного происхождения, а именно берактанта и порактанта альфа выявило значительное увеличение риска смерти, потребности в кислородотерапии на 36-й неделе постконцептуального развития, увеличение потребности в дополнительных дозах сурфактанта у новорожденных, получавших модифицированный экстракт сурфактанта из измельченных легких быка, по сравнению с экстрактом сурфактанта из измельченной ткани легкого свиньи [32]. При сравнении сурфактантов природного и синтетического происхождения с начала 90-х годов прошлого века и до настоящего времени многочисленные испытания все еще показывают, что модифицированные натуральные сурфактанты превосходят синтетические по эффективности у новорожденных, снижая риск развития пневмоторакса, ужесточения параметров искусственной вентиляции легких и дальнейшего развития бронхолегочной дисплазии [1].

Сроки введения экзогенного сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме

Первые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, проведенные в 90-х годах XX века, подтвердили эффективность и безопасность

экзогенных сурфактантов у детей с респираторным дистресс-синдромом [31]. С того момента сурфактантная терапия претерпела значительные изменения, обусловленные, в первую очередь, новыми подходами к респираторной поддержке у новорожденных разных гестационных возрастов [23].

Ранее считалось, что применение сурфактанта в течение первых 30 мин после рождения может увеличить эффективность проведенной терапии благодаря лучшему распределению и снижению инактивации белками в альвеолярном пространстве [32–35]. Эта стратегия известна в основном как профилактическое лечение сурфактантами и предполагает введение препарата всем новорожденным до того, как респираторный дистресс-синдром станет клинически очевидным [36]. Однако современные исследования показали, что селективное лечение не уступает в эффективности профилактическому подходу [37].

Проводились также исследования, которые оценивали, улучшает ли раннее селективное лечение (<2 ч после рождения) исход по сравнению с более поздним (>2 ч после рождения). Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в общей сложности 3577 новорожденных, показал, что при раннем селективном лечении

значительно снижаются неонатальная смертность и частота развития бронхолегочной дисплазии [38]. Так, оптимальным признано проведение сурфактантной терапии в течение первых 3 ч жизни новорожденных с респираторным дистресс-синдромом [39]. Новые исследования показали также, что немедленная интубация с профилактическим введением сурфактанта приводят к более высокому риску смерти и бронхолегочной дисплазии по сравнению с селективным лечением вследствие негативного влияния интубации и дальнейшей инвазивной искусственной вентиляции легких [38].

Вопрос о существовании подгруппы новорожденных, которым следует проводить терапию сурфактантом как можно раньше после рождения, поскольку риск респираторного дистресс-синдрома у них чрезвычайно высок, остается открытым. Малый гестационный возраст 22–23 нед беременности, отсутствие лечения антенатальными стероидами, повышенные параметры стартовой респираторной поддержки, неэффективность спонтанного дыхания постоянным положительным давлением (нСРАР-терапии), значимая сопутствующая патология, в том числе врожденная пневмония, связаны с более высоким риском реализации респираторного дистресс-синдрома и необходимостью терапии сурфактантом. У таких детей профилактическая замена сурфактанта может снизить риск смерти и развития синдрома утечки воздуха [6, 40].

Время между первой и последующими дозами сурфактанта. Три рандомизированных контролируемых исследования, обобщенные в обзоре Cochrane, показывают, что по сравнению с однократной дозой повторные многократные дозы сурфактанта у новорожденных с длительным респираторным дистресс-синдромом приводят к устойчивому улучшению оксигенации, смягчению режимов респираторной поддержки и более быстрому переходу на самостоятельное дыхание [41]. Данные об оптимальных сроках или клинических критериях для повторного введения сурфактанта в большинстве отделений резко различаются и часто основаны на тяжести дыхательной недостаточности, сохраняющейся после первого введения [42]. При определении времени повторного введения сурфактанта врачи часто следуют инструкциям производителя, согласно которым интервал между дозами составляет от 6 до 12 ч [21].

Способы введения сурфактанта

Как ранее упоминалось, начало эпохи заместительной сурфактантной терапии у новорожденных связано с работами Т. Fujiwara, ученого из Токио, проводившего масштабные исследования в течение 15 лет. В 80-х годах прошлого века была выпущена работа, в которой автор показал улучшение дыхательной функции у детей с респираторным дистресс-синдромом, получавших болюс модифицированного

животного сурфактанта в дыхательные пути [цит. по 8].

Традиционный метод введения сурфактанта. Первым способом для лечения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных было введение сурфактанта при интубации непосредственно в эндотрахеальную трубку. Инвазивные респираторные методы лечения были связаны с частым возникновением таких тяжелых осложнений у недоношенных детей, как бронхолегочная дисплазия, неврологические нарушения, возникновение баро-, волюмотравм, развитие ретинопатии недоношенных [43]. Разработка новых менее инвазивных альтернативных способов введения сурфактанта было связано с применением в качестве стартовой респираторной поддержки неинвазивной искусственной вентиляции легких.

Малоинвазивные способы введения сурфактанта. Активный поиск менее инвазивных способов введения сурфактанта привел к открытию в 90-х годах скандинавским ученым L. Victorin и соавт. [цит. по 42] малоинвазивного способа INSURE. Метод INSURE (Intubation–Surfactant–Rapid–Extubation; интубация–сурфактант–экстубация), описанный К. Bohlin, заключается в введении сурфактанта во время интубации, краткосрочной вентиляции после этого для ускорения распределения препарата и дальнейшей скорейшей экстубации. Однако кратковременная интубация все еще сопровождалась высоким риском механической травмы легкого, развитием внутрижелудочкового кровоизлияния, что требовало продолжения поиска безинтубационного способа.

К 1992 г. неонатолог из Дании Н. Verder предложил использовать тонкий катетер или ларингеальную маску для введения сурфактанта во время спонтанного дыхания ребенка. Это открытие было забыто до его повторного введения А. Kribs и ее коллегами из Германии спустя 10 лет [цит. по 44].

В настоящее время существует два основных малоинвазивных способа введения сурфактанта: малоинвазивное введение сурфактанта (Less Invasive Surfactant Administration, LISA) и минимально инвазивная терапия сурфактантом (Minimally Invasive Surfactant Therapy, MIST). В недавних систематических обзорах показано, что менее инвазивные методы терапии сурфактантом значительно снижают риск развития бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний и смертность у недоношенных детей [45]. Они также снижают вероятность интубации и осложнений в течение 72 ч после рождения и уменьшают больничную смертность.

Таким образом, европейские рекомендации, обновленные в 2022 г., предлагают для наиболее эффективного лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом проведение неинвазивной искусственной вентиляции легких методом создания постоянного положительного давления

в дыхательных путях (метод в международном применении известен как Continuous positive airway pressure, CPAP) или использование назальной вентиляции с перемежающимся положительным давлением (sNIPPV) с введением сурфактанта методом LISA [21]. Использование методики минимально инвазивной терапии сурфактантом (MIST) также заключается в доставке сурфактанта в трахею через тонкий катетер, значительно более узкий, чем эндотрахеальная трубка [21].

Ингаляционный способ введения сурфактанта. Попытки введения препаратов сурфактанта с помощью аэрозоля были предприняты еще в 90-х годах, однако и в настоящее время результаты использования данного метода остаются неудовлетворительными. Неэффективность данного способа связана, в первую очередь, с трудностью подбора аппарата для введения препарата. Введение сурфактанта с помощью ингаляционного способа также требует больших доз для накопления препарата в легочной ткани, а это удлиняет время проведения процедуры и увеличивает стоимость лечения. До сих пор нет ни одного устройства для аэрозольной доставки препаратов сурфактантов [46, 47].

Применение сурфактанта у глубоко недоношенных новорожденных

Результаты последних исследований обусловили изменения в подходах к респираторной терапии, проводимой в родильном зале, особенно у детей с экстремально низкой массой тела, и соответственно в способе доставки сурфактантной терапии. Ранее рекомендовалось начинать стартовую респираторную терапию с неинвазивной искусственной вентиляции легких маской, а метод CPAP использовать после стабилизации сердечной деятельности и дыхания. В настоящее время создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях признано необходимым элементом ранней стабилизации состояния глубоко недоношенного ребенка [35].

CPAP-терапия сегодня считается «золотым стандартом» респираторной поддержки недоношенных новорожденных [21, 48]. Сочетание неинвазивной искусственной вентиляции легких и раннего терапевтического введения сурфактанта методом LISA признано оптимальной комбинацией терапии респираторного дистресс-синдрома у новорожденных данной группы.

Для детей, у которых несмотря на вентиляцию с положительным давлением через маску или назальные канюли, а также у большинства новорожденных с гестационным возрастом 22–24 нед, сохраняются длительные апноэ и брадикардия, предпочтительные стратегии состоят в проведении высокочастотной искусственной вентиляции легких с низким дыхательным объемом и введении сурфактанта эндо-

трахеально в кратчайшие сроки. Наиболее раннее введение сурфактанта способствует последующей скорейшей экстубации [21, 49, 50]. Введение сурфактанта при помощи ларингеальной маски может быть использовано у новорожденных с массой тела более 1000 г [49].

Применение сурфактанта у умеренно недоношенных и поздних недоношенных новорожденных

Если ребенок с рождения кричит, активно дышит, то продленное раздувание легких проводить не следует. В этом случае детям, родившимся на сроке гестации 32 нед и менее, респираторную терапию следует начинать методом CPAP с давлением 5–6 см вод. ст. Недоношенным детям, родившимся на сроке гестации более 32 нед, CPAP следует проводить при наличии дыхательных нарушений [21].

Критериями неэффективности CPAP как стартового метода респираторной поддержки можно считать нарастание степени тяжести дыхательных нарушений в динамике в течение первых 10–15 мин, которое проявляется выраженным участием вспомогательной мускулатуры и потребностью в дополнительной оксигенации с фракцией вдыхаемого кислорода более 50%. Эти клинические признаки свидетельствуют о тяжелом течении респираторного дистресс-синдрома у недоношенного, что требует введения экзогенного сурфактанта [21].

В отделении реанимации детям, родившимся на сроке менее 35 нед, с респираторной поддержкой посредством неинвазивной искусственной вентиляции легких показана сурфактантная терапия при оценке по шкале Сильверман более 3 баллов в первые 3–6 ч жизни, при потребности во фракции вдыхаемого кислорода до 35% для пациентов менее 1000 г и до 40% у детей более 1000 г [30].

Применение сурфактанта у доношенных новорожденных

Еще недостаточно доказательств для выработки рекомендаций по использованию экзогенного сурфактанта у доношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом из-за неоднородности данных. Как правило, развитие дыхательной недостаточности у новорожденных этой группы связано скорее с качественным нарушением сурфактанта при синдроме аспирации мекония, легочном кровотечении, врожденной пневмонии, дыхательной недостаточности, связанной с сепсисом [45].

Применение сурфактантной терапии для лечения неонатального острого респираторного дистресс-синдрома

Помимо лечения респираторного дистресс-синдрома сурфактант также используется для лечения тяжелого синдрома аспирации мекония, врож-

денной пневмонии, дыхательной недостаточности, связанной с сепсисом, легочного кровотечения, диафрагмальной грыжи, которые объединяют в группу острого респираторного дистресс-синдрома [50, 51]. Эти респираторные нарушения характеризуются не простым первичным дефицитом сурфактанта из-за недоношенности, а скорее более сложным качественным/количественным вторичным повреждением.

Данные по эффективности применения препаратов сурфактанта у новорожденных с перечисленными нозологиями значительно варьируют. Часто результат лечения связан лишь с временным улучшением оксигенации, но ни для одного из состояний, входящих в группу острого респираторного дистресс-синдрома, не существует длительного клинического преимущества терапии сурфактантом [17].

Когда речь идет об остром респираторном дистресс-синдроме, при котором сурфактант страдает из-за сложного вторичного повреждения, пациентов отбирают с учетом нескольких клинических характеристик в сочетании с визуализацией легких и биологическими критериями, которые могут быть не связаны с фактическим статусом сурфактанта [52]. Неспособность правильно идентифицировать пациента, нуждающегося в лечении сурфактантом, объясняет противоречивые результаты испытаний, изучающих эффективность и безопасность экзогенного сурфактанта у детей с острым респираторным дистресс-синдромом [52].

Применение сурфактанта при генетических нарушениях синтеза сурфактанта

Дисфункция сурфактанта, связанная с генетическими нарушениями, — редкая причина хронической рефрактерной к проводимой терапии дыхательной недостаточности у новорожденных. Заместительная терапия сурфактантами в данном случае оказывает лишь временный эффект, незначительно увеличивая продолжительность жизни. Выявление конкретной генетической мутации потенциально может предотвратить тяжелое и стремительное прогрессирование хронических заболеваний легких. Выявлена ассоциация сурфактантной дисфункции с нарушениями в следующих генах: *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, и *NKX2.1* [53, 54].

Дефицит SP-B. Аутосомно-рецессивная мутация в гене *SFTPB* встречается с частотой 1 на миллион живорождений. Мутация в данном гене приводит к полной или почти полной потере экспрессии зрелого SP-B, что вызывает развитие неонатальной гипоксической дыхательной недостаточности и хронические заболевания легких. Единственным эффективным и доступным на настоящий момент способом лечения выступает трансплантация легких, без которой дети умирают в течение первых месяцев жизни [53–55].

Для данной мутации также разрабатывается препарат таргетной терапии. Исследование по оценке эффективности этого препарата проводилось на мышах посредством эндотрахеального введения вирусного вектора со встроенным геном *SFTPB*. Введение тропного к легким вектора восстановило функцию сурфактанта и улучшило физиологию легочной ткани [56].

Дефицит SP-C. Аутосомно-доминантная мутация в гене *SFTPC* связана с широким спектром клинических проявлений, обусловленных развитием летальной гипоксической дыхательной недостаточности, интерстициальных легочных заболеваний, рецидивирующих респираторных инфекций и легочного фиброза. Для лечения могут использоваться азитромицин, гидроксихлорохин, стероиды и трансплантация легких [53, 57]. Перспективным направлением терапии при данном типе мутаций признано редактирование генома посредством использования нуклеаз CRISPR/Cas9, упакованных в аденоассоциированный вирус, с целью нейтрализации конкретной миссенс-мутации [58].

Дефицит ABCA3. Наиболее частая мутация среди генетических нарушений, связанных с дисфункцией сурфактанта. Часто аутосомно-рецессивная мутация в данном гене ассоциирована с терминальными заболеваниями легких с развитием интерстициальных легочных заболеваний в первые месяцы жизни. Для лечения используются стероиды, гидроксихлорохин, азитромицин и трансплантация легких у новорожденных. Кроме того, были проведены исследования, результаты которых указывают на возможность использования корректоров и потенциаторов CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, трансмембранный регулятор муковисцидоза) для некоторых людей с дефицитом ABCA3, в зависимости от генотипа [53, 59].

Заболевание легких, ассоциированное с фактором транскрипции щитовидной железы 1. TTF-1 — небольшой белок, экспрессируемый в легких, щитовидной железе, базальных ганглиях и гипоталамусе, играющий множество ролей в формировании и функционировании органов. Моноаллельный аутосомно-доминантный вариант мутации *NKX2.1* связан с синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа», который ассоциирован со сложным фенотипом, включающим гипотиреоз, доброкачественную наследственную хорею, хроническую болезнь почек и интерстициальные заболевания легких. Лечение при данной мутации основывается на применении стероидов, азитромицина, гидроксихлорохина [53, 54, 60].

Заключение

С момента своего появления, претерпев множество изменений, терапия сурфактантом стала одним из самых успешных нововведений в интен-

сивной терапии новорожденных. Разработка более новых подходов к ведению новорожденных детей с респираторными расстройствами дало начало и способствовало дальнейшему развитию науки о недоношенных детях. Систематизация и детализация показаний к проведению заместительной сурфактантной терапии, индивидуальный подход к каждому новорожденному стали ключевыми факторами, приведшими к уменьшению неонатальной смертности, снижению риска реализации в дальней-

шем у ребенка тяжелого неврологического дефицита и хронических легочных заболеваний.

Разработка синтетического сурфактанта, который будет иметь высокую эффективность и безопасность, а также детализация генетических нарушений сурфактанта — дальнейшие перспективные направления развития неонатологии. Будущее в области сурфактантной терапии в создании таргетных препаратов с неинвазивным способом доставки, высокой биодоступностью и эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hallman M., Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101493. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101493
- Halliday H.L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 1(Suppl 1): S47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50
- De Luca D., Loi B., Tingay D., Fiori H., Kingma P., Dellacà R. et al. Surfactant status assessment and personalized therapy for surfactant deficiency or dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101494. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101494
- Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. Вестник ВГМУ 2021; 20 (4): 7–17. [Ishutina O.V. Surfactant system of the lungs. Review article. *Vestnik VGMU* 2021; 20 (4): 7–17. (in Russ.)] DOI: 10.22263/2312–4156.2021.4.7
- Verder H., Heiring C., Schousboe P. [Surfactant therapy of respiratory distress syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2021; 183(44): V04210322. Danish.
- Володин Н.Н. Неонатология: Национальное руководство в 2-х томах. Том 1. Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; 752 [N.N. Volodin. Neonatology: National manual in 2 volumes. Volume 1. N.N. Volodin, D.N. Degtyareva. M.: GEOTAR-Media, 2023; 752. (in Russ.)]
- Ленюшкина А.А., Андреев А.В., Ионов О.В., Зубков В.В. Обзор рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024; 12(1): 84–99. [Lenyushkina A.A., Andreev A.V., Ionov O.V., Zubkov V.V. Review of recommendations for the management of newborns with respiratory distress syndrome. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2024; 12(1): 84–99. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2024–12–1–84–99
- Перепелица С.А. Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование). Общая реаниматология 2020; 16(1): 35–44. [Perepelitsa S.A. Acute respiratory distress syndrome in premature newborns (morphological study). *Obshchaya reanimatologiya* 2020; 16(1): 35–44. (in Russ.)] DOI: 10.15360/1813–9779–2020–1–35–44
- Peers de Nieuwburgh M., Wambach J.A., Griesse M., Danhaive O. Towards personalized therapies for genetic disorders of surfactant dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101500. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101500
- Ramanathan R., Biniwale M., Sekar K., Hanna N., Golombek S., Bhatia J., et al. Synthetic Surfactant CHF5633 Compared with Poractant Alfa in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr* 2020; 225: 90–96.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.024
- De Luca D., Yousef N. Pharmaceutical Expenditure Is Unchanged with Ultrasound-Guided Surfactant Administration. *Am J Perinatol* 2022; 39(5): 562–566. DOI: 10.1055/s-0040–1715821
- Herting E., Härtel C., Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F655–F659. DOI: 10.1136/archdischild-2018–316557.
- Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение 2018; 6(3): 74–79. [Ovsyannikov D.Yu., Kravchuk D.A., Nikolaeva D.Yu. Clinical pathophysiology of the respiratory system of premature infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(3): 74–79. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308–2402–2018–13003
- Avery's diseases of the newborn, eleventh edition. Editors Sawyer T., Gleason C. A. Elsevier, 2023; 1681.
- Panza R., Laforgia N., Bellos I., Pandita A. Systematic review found that using thin catheters to deliver surfactant to preterm neonates was associated with reduced bronchopulmonary dysplasia and mechanical ventilation. *Acta Paediatr* 2020; 109(11): 2219–2225. DOI: 10.1111/apa.15374
- Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50(4): 515–525.
- Dargaville P.A., Herting E., Soll R.F. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101501. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101501
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. 1994; 12(2): 1–24.
- McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12(12): CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4
- Gaertner V.D., Thomann J., Bassler D., Rüegger C.M. Surfactant Nebulization to Prevent Intubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2021; 148(5): e2021052504. DOI: 10.1542/peds.2021–052504
- Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G., Hallman M., Klebermass-Schrehof K., Ozek E., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* 2023; 120(1): 3–23. DOI: 10.1159/000528914
- Hutcheon J.A., Liauw J. Improving the external validity of Antenatal Late Preterm Steroids trial findings. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2023; 37(1): 1–8. DOI: 10.1111/ppe.12856
- Regiroli G., Loi B., Fortas F., Centorrino R., Mosca F., De Luca D. Effect of inspired gas temperature on lung mechanics and gas exchange in neonates in normothermia or therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2021; 163: 116–123. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.015

24. Norman M., Jonsson B., Wallström L., Sindelar R. Respiratory support of infants born at 22–24 weeks of gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med* 2022; 27 (2): 101328. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101328
25. Mazmany P., Kerobyan V., Shankar-Aguilera S., Yousef N., De Luca D. Introduction of point-of-care neonatal lung ultrasound in a developing country. *Eur J Pediatr* 2020; 179(7): 1131–1137. DOI: 10.1007/s00431-020-03603-w
26. Morley C.J., Bangham A.D., Miller N., Davis J.A. Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet* 1981; 1(8211): 64–68. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)90002-7
27. Long W., Corbet A., Cotton R., Courtney S., McGuinness G., Walter D., et al. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(24): 1696–703. DOI: 10.1056/NEJM199112123252404
28. Curstedt T., Jrvall H., Robertson B., Bergman T., Berggren P. Two hydrophobic low-molecular-mass protein fractions of pulmonary surfactant. Characterization and biophysical activity. *Eur J Biochem* 1987; 168(2): 255–262. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb13414.x
29. Braide-Moncoeur O., Tran N.T., Long J.R. Peptide-based synthetic pulmonary surfactant for the treatment of respiratory distress disorders. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 22–28. DOI: 10.1016/j.cbpa.2016.02.012
30. Клинические рекомендации «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» [Электронный ресурс]. Под ред. Н.Н. Володина. 2016. [Clinical recommendations “Management of newborns with respiratory distress syndrome” [Electronic resource]. Editor N.N. Volodin. 2016. (in Russ.)] URL: <https://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf> / Ссылка активна на 25.02.2025
31. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019; 9(1): 50–65. [Rosenberg O.A. Pulmonary surfactant preparations and surfactant therapy for ARDS in surgical intensive care (literature review). *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya* 2019; 9(1): 50–65. (in Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65
32. Singh N., Halliday H.L., Stevens T.P., Suresh G., Soll R., Rojas-Reyes M.X. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(12): CD010249. DOI: 10.1002/14651858.CD010249.pub2
33. Schousboe P., Verder H., Jessen T.E., Heiring C., Bender L., Ebbesen F., et al. Predicting respiratory distress syndrome at birth using fast test based on spectroscopy of gastric aspirates. 1. Biochemical part. *Acta Paediatr* 2020; 109(2): 280–284. DOI: 10.1111/apa.14896
34. Autilio C., Losada-Oliva P., Sánchez Ortiz D., Mingote A., Castejon Diaz R., Hernandez G., et al. Changes in surface activity of lung surfactant and bronchoalveolar cell profile upon COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Eur Respir J* 2022; 60 (suppl 66): 4435. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4435
35. De Luca D., Shankar-Aguilera S., Autilio C., Raschetti R., Vedovelli L., Fitting C., et al. Surfactant-secreted phospholipase A2 interplay and respiratory outcome in preterm neonates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 319(1): L95–L104. DOI: 10.1152/ajplung.00462.2019
36. Echaide M., Autilio C., López-Rodríguez E., Cruz A., Pérez-Gil J. In Vitro Functional and Structural Characterization of A Synthetic Clinical Pulmonary Surfactant with Enhanced Resistance to Inhibition. *Sci Rep* 2020; 10(1): 1385. DOI: 10.1038/s41598-020-58248-4
37. Reynolds P., Bustani P., Darby C., Fernandez Alvarez J.R., Fox G., Jones S., et al. Less-Invasive Surfactant Administration for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Consensus Guideline. *Neonatology* 2021; 118(5): 586–592. DOI: 10.1159/000518396
38. van Kaam A.H., Niemmarkt H.J., Onland W. Timing of surfactant treatment in respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101495. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101495
39. Dolma K., Zayek M., Gurung A., Eyal F. Intratracheal Instillation of Budesonide-Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants. *Am J Perinatol* 2024; 41(S 01): e3065–e3073. DOI: 10.1055/s-0043-1776416
40. van Kaam A.H., Niemmarkt H.J., Onland W. Timing of surfactant treatment in respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101495. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101495
41. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD000141. DOI: 10.1002/14651858.CD000141.pub2
42. Bhandari V., Black R., Gandhi B., Hogue S., Kakkilaya V., Mikhael M. et al. RDS-NExT workshop: consensus statements for the use of surfactant in preterm neonates with RDS. *J Perinatol* 2023; 43(8): 982–990. DOI: 10.1038/s41372-023-01690-9
43. Kalikot Thekkeveedu R., El-Saie A., Prakash V., Katakam L., Shivanna B. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. *J Clin Med* 2022; 11(3): 557. DOI: 10.3390/jcm11030557
44. Arroyo R., Kingma P.S. Surfactant protein D and bronchopulmonary dysplasia: a new way to approach an old problem. *Respir Res* 2021; 22(1): 141. DOI: 10.1186/s12931-021-01738-4
45. Ramaswamy V.V., More K., Roehr C.C., Bandiya P., Nangia S. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(11): 2940–2963. DOI: 10.1002/ppul.25011
46. Berggren E., Liljedahl M., Winbladh B., Andreasson B., Curstedt T., Robertson B., et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Clinical Trial Acta Paediatr* 2000; 89(4): 460–464. DOI: 10.1080/080352500750028195
47. Härtel C., Glaser K., Speer C.P. The Miracles of Surfactant: Less Invasive Surfactant Administration, Nebulization, and Carrier of Topical Drugs. *Neonatology* 2021; 118(2): 225–234. DOI: 10.1159/000516106
48. Ho J.J., Subramaniam P., Davis P.G. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10 (10): CD002271. DOI: 10.1002/14651858.CD002271.pub3
49. Методическое письмо Минздрава России “Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям” от 21 апреля 2010 г. № 15–4/10/2–3204. [Methodological letter of the Ministry of Health of Russia “Primary and resuscitation care for newborn children” dated April 21, 2010 No. 15–4/10/2–3204. (in Russ.)] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/018/647/original/metod_primarny_intensivnyy_care_newborns_2010.pdf?1390393892. / Ссылка активна на 26.02.2025
50. Sk H., Saha B., Mukherjee S., Hazra A. Premedication with Fentanyl for Less Invasive Surfactant Application (LISA): A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr* 2022; 68(2): fmac019. DOI: 10.1093/tropej/fmac019

51. Cao Z.L., Pan J.J., Shen X., Zhou X.Y., Cheng R., Zhou X.G., *et al.* Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-an updated meta-analysis. *J Chin Med Assoc* 2020; 83(2): 170–179. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000228
52. De Luca D., Cogo P., Kneyber M.C., Biban P., Semple M.G., Perez-Gil J., *et al.* Surfactant therapies for pediatric and neonatal ARDS: ESPNIC expert consensus opinion for future research steps. *Crit Care* 2021; 25(1): 75. DOI: 10.1186/s13054-021-03489-6
53. Peers de Nieuwburgh M., Wambach J.A., Griesse M., Danhaive O. Towards personalized therapies for genetic disorders of surfactant dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(6): 101500. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101500
54. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю. и др. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. *Doctor.ru* 2023; 22(3): 22–31. [Ovsyannikov D.Yu., Zhestkova M.A., Strelnikova V.A., Averin A.P., Atipaeva M.A., Brunova O.Yu. *et al.* Genetic dysfunctions of the surfactant system in children: results of a multicenter study. *Doctor.ru* 2023; 22(3): 22–31. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31
55. Hamouda S., Trabelsi I., de Becdelièvre A., Boussetta K. Difficulties in the treatment of an infant survivor with inherited surfactant protein-B deficiency in Tunisia. *Ann Thorac Med* 2022; 17(2): 132–135. DOI: 10.4103/atm.atm_445_21
56. Kang M.H., van Lieshout L.P., Xu L., Domm J.M., Vadivel A., Renesme L., *et al.* A lung tropic AAV vector improves survival in a mouse model of surfactant B deficiency. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3929. DOI: 10.1038/s41467-020-17577-8
57. Peca D., Boldrini R., Johannson J., Shieh J.T., Cittì A., Petriani S., *et al.* Clinical and ultrastructural spectrum of diffuse lung disease associated with surfactant protein C mutations. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(8): 1033–1041. DOI: 10.1038/ejhg.2015.45
58. Alapati D., Zacharias W.J., Hartman H.A., Rossidis A.C., Stratigis J.D., Ahn N.J., *et al.* In utero gene editing for monogenic lung disease. *Sci Transl Med* 2019; 11(488): eaav8375. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav8375
59. Kinting S., Höppner S., Schindlbeck U., Forstner M.E., Harfst J., Wittmann T., *et al.* Functional rescue of misfolding ABCA3 mutations by small molecular correctors. *Hum Mol Genet* 2018; 27(6): 943–953. DOI: 10.1093/hmg/ddy011
60. Hamvas A., Deterding R.R., Wert S.E., White F.V., Dishop M.K., Alfano D.N., *et al.* Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest* 2013; 144(3): 794–804. DOI: 10.1378/chest.12-2502

Поступило: 14.01.25

Received on: 2025.01.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Современное представление об использовании различных методов визуализации при радионуклидном исследовании почек у детей

Ф.О. Туров¹, С.П. Яцык^{1,2}, З.Ю. Кузнецова³, А.И. Крапивкин^{1,4}, Е.Н. Врублевская^{1,4}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Modern concept of using imaging methods in radionuclide kidney studies in children

F.O. Turov¹, S.P. Yatsyk^{1,2}, Z.Yu. Kuznetsova³, A.I. Krapivkin^{1,4}, E.N. Vrublevskaya^{1,4}

¹Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

³Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Нефросцинтиграфия остается самым информативным методом визуализации и оценки функции почек у детей. Он позволяет выявить очаги рубцевания почечной паренхимы и прогнозировать динамику развития хронической болезни почек. В настоящее время широко изучается способность искусственного интеллекта превращать обычную медицинскую визуализацию в полностью автоматизированный диагностический инструмент. В дополнение к качественному анализу, выполняемому при медицинской визуализации почек, текстурный анализ интегрирован с методами машинного обучения в качестве количественной оценки гетерогенности почечной ткани, что обеспечивает многообещающий дополнительный инструмент в прогнозировании снижения функции почек.

Ключевые слова: дети, нефросцинтиграфия, обструктивные уропатии, искусственный интеллект, компьютерное зрение.

Для цитирования: Туров Ф.О., Яцык С.П., Кузнецова З.Ю., Крапивкин А.И., Врублевская Е.Н. Современное представление об использовании различных методов визуализации при радионуклидном исследовании почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:2(2): 17–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)-17-20

Renal scintigraphy remains the most informative method for imaging and assessing kidney function in children to this day. This method allows for the detection of scarring foci in the renal parenchyma and enables the prediction of the progression of chronic kidney disease. The ability of artificial intelligence to transform routine medical imaging into a fully automated diagnostic tool is currently being widely explored. In addition to qualitative analysis performed on renal medical imaging, texture analysis has been integrated with machine learning methods as a quantitative assessment of renal tissue heterogeneity, providing a promising additional tool in predicting renal function decline.

Key words: children, renal scintigraphy, obstructive uropathies, artificial intelligence, computer vision.

For citation: Turov F.O., Yatsyk S.P., Kuznetsova Z.Yu., Krapivkin A.I., Vrublevskaya E.N. Modern concept of using imaging methods in radionuclide kidney studies in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70(2/2): 17–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-17-20

Визуализация почек в ядерной медицине (радионуклидное исследование почек, или нефросцинтиграфия) — метод оценки состояния почечной паренхимы и собирательной системы почки с использованием радиоактивных индикаторов

(радиофармацевтические препараты). Специально разработанные гамма-камеры позволяют отследить путь этих радиоактивных индикаторов. Визуализация почек выполняется через 2–4 ч после введения радиоактивного индикатора. Радиоизотопное исследование

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Туров Филипп Олегович — к.м.н., вед. науч. сотр., детский уролог-андролог Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-9301-7586

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4653-9867

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Яцык Сергей Павлович — член-корр. РАН, д.м.н., проф. кафедры детской хирургии им. академика С.Я. Долецкого Российской медицинской

академии непрерывного профессионального образования, гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0001-6966-1040

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Кузнецова Зоя Юрьевна — врач радиолог отделения радиоизотопной диагностики Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова

123001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Врублевская Елена Николаевна — д.м.н., зав. хирургическим отделением №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры детской хирургии им. академика Ю.Ф. Исакова Институт материнства и детства Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7312-5945

117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

дование в отличие от позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии позволяет получить только «линейные» изображения почек [1].

В педиатрической практике используют два основных метода для радиоизотопного исследования почек: статическую и динамическую нефросцинтиграфию. Динамическая нефросцинтиграфия выполняется с использованием Тс-99m MAG3 (технеций-99m меркаптоацетилтриглицин) или Тс-99m DTPA (диэтилентриаминпентаацетат), а статическая — с использованием Тс-99m DMSA (2,3-димеркаптосукциновая кислота). Кроме того, Тс-99m DTPA можно использовать для расчета скорости клубочковой фильтрации без оценки визуального состояния почек [2].

Динамическая сцинтиграфия почек позволяет оценить перфузию почек и выведение радиофармацевтического препарата через собирательную систему почки. Тс-99m MAG3 секретируется в дистальной части проксимального канальца путем активной секреции, а Тс-99m DTPA удаляется из крови клубочками путем фильтрации [3]. Хотя оба радиофармпрепарата обеспечивают хорошее изображение, MAG3 имеет более высокую степень выведения почками и химическую чистоту и чаще служит препаратом выбора при визуальной оценке состояния верхних мочевыводящих путей. Если пациенту требуется одновременное измерение скорости клубочковой фильтрации, то предпочтительно использовать Тс-99m DTPA.

Статическая нефросцинтиграфия позволяет визуализировать корковое вещество почек после введения Тс-99m DMSA. DMSA — идеальный радиоактивный индикатор для оценки состояния паренхимы почки, поскольку он связывается с сульфгидрильными группами в проксимальных канальцах коркового вещества почек с более длительным удержанием в канальцах, чем другие радиоактивные индикаторы. Это позволяет дольше сохранять высокую концентрацию и, следовательно, обеспечивает более высокое визуальное разрешение снимков [4]. Усвоение DMSA почками составляет 45–65% в течение 2 ч после внутривенного введения радиоактивного индикатора. Показаниями к выполнению статической сцинтиграфии почек у детей служат эпизоды фебрильной инфекции мочевыводящих путей, врожденная обструктивная уропатия или рефлюкс-нефропатия [5].

Радиоизотопное исследование почек впервые было описано в 1956 г. [6]. С тех пор радионуклидная визуализация почек в педиатрии является одним из главных методов исследований для оценки функции почки и визуальной оценки паренхимы.

В последние годы произошел сдвиг парадигмы от наблюдения всех детей с эпизодами инфекции мочевыводящих путей в возрасте до 7 лет к наблюдению детей с высоким риском развития нефросклероза. Американская ассоциация педиатров

утверждает, что сцинтиграфию с DMSA можно рассматривать у детей с рецидивирующей инфекциями мочевыводящих путей или у детей с различными изменениями по данным ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) рекомендуется проводить сцинтиграфию с DMSA всем детям младше 3 лет с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей [1]. Статическая нефросцинтиграфия считается «золотым стандартом» для выявления очагов поражения коркового слоя паренхимы, однако лечащий врач, назначивший исследования, должен уметь самостоятельно оценивать степень поражения паренхимы почек у детей [4, 7].

Методы интерпретации полученных при нефросцинтиграфии данных можно разделить на две группы: анализ полученных изображений с оценкой очагов нефросклероза и контура почки; анализ данных о накоплении и параметрах выведения радиофармакологического препарата почками [2, 6, 8]. К анализу сцинтиграфических изображений можно отнести форму, размер и положение почек, что позволяет выявить аномалии почек (гипоплазия, эктопия, удвоение и др.). Оценка равномерности накопления радиофармпрепарата позволяет обнаружить очаги нефросклероза. К параметрам выведения радиофармакологического препарата можно отнести процентное распределение функции почек. Данный показатель определяет долю каждой почки от общей функции почек. У здорового ребенка функция почек распределяется равномерно (50% на 50%), допустимой погрешностью можно отнести распределение 45% на 55%. Если распределение в ту или иную сторону отличается более чем на 15–20%, такие данные могут свидетельствовать о снижении функции почки [9].

Время накопления и полувыведения отражает скорость поступления радиофармпрепарата в почки и его выведение. В норме T_{max} составляет 3–5 мин, а период полувыведения в среднем составляет 10–15 мин. Изменение этих показателей демонстрирует наличие обструктивной уропатии или свидетельствует о развитии почечной недостаточности [10].

Один из распространенных индексов — индекс интегрального захвата почек. Это количественный показатель, применяемый для оценки паренхимы с целью определения накопления радиофармакологического препарата за определенный промежуток времени. Этот показатель определяется путем анализа количества радиофармпрепарата, поглощенного каждой почкой в ранней фазе исследования (в первые 1–2 мин). Индекс интегрального захвата служит одним из критериев, который используют для интерпретации результатов нефросцинтиграфии [10, 11].

Одна из самых распространенных модульных систем визуализации, способная выполнять снимки статической и динамической нефросцинтиграфии,

это Millennium MG. Система имеет свое программное обеспечение и позволяет получить предварительный результат после оценки исходных скинтиграфических изображений. Модульная система предоставляет количественные показатели, такие как коэффициент накопления и распределения радиофармакологического препарата [12]. Однако стоит отметить, что программное обеспечение, встроенное в модуль, крайне редко обновляется и совершенствуется. Развитие нейросетей и искусственного интеллекта с каждым годом только растет, а применение данных технологий в медицине приводит к реализации все большего количества идей. Одна из таких идей — это разработка и внедрение программ, основанных на искусственном интеллекте и компьютерном зрении, для улучшения диагностики и оценки состояния почек при скинтиграфии. Указанные технологии направлены на повышение точности анализа изображений, автоматизацию процессов интерпретации полученных данных [6, 13–15].

Ряд программ, основанных на использовании искусственного интеллекта, обучены распознавать и классифицировать уровень нефросклероза и хронической болезни почек на скинтиграфических изображениях [16]. Применение нейронных сетей позволяет распознавать малозаметные аномалии, которые

могут быть пропущены при визуальной оценке снимков и снизить человеческий фактор при описании снимка [17]. Программы, основанные на искусственном интеллекте, способны автоматически рассчитывать показатели функции почек, такие как скорость клубочковой фильтрации или удельное распределение радиофармакологического препарата. Это позволяет получать количественные данные без необходимости ручного подсчета, снижая вероятность ошибок и сокращение среднего времени для описания исследования [18].

Заключение

Важно отметить, что внедрение искусственного интеллекта и компьютерного зрения в ядерную медицину требует тщательной валидации и сертификации таких программ, чтобы обеспечить их безопасность и эффективность. С развитием технологий ожидается дальнейшее совершенствование этих инструментов, что будет способствовать повышению качества диагностики и лечения заболеваний почек. Главное, не стоит забывать, что эти программы на основе нейросетей, искусственного интеллекта или компьютерного зрения выступают в роли вспомогательного инструмента, а окончательное решение всегда остается за врачом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Biassoni L., Walker M., Redman S., Graham R.* Clinical guideline for static renal cortical scintigraphy in paediatrics. *Nucl Med Commun* 2024; 45(12): 993–997. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001905
2. *Hardina S., Nugraha T., Budiawan H., Kartamihardja A.H.S.* Renal Cortical Imaging with Tc-99m DMSA in Children: An Institutional Review. *World J Nucl Med* 2024; 23(3): 180–184. DOI: 10.1055/s-0044-1787717
3. *Watshon N.* Chapman & Nakielny a guide to radiological procedures. Elsevier Health Sciences, 2023; p.440.
4. *Dondi M., Giubbini R.* Medicina nucleare nella pratica clinica. 2003; p. 642.
5. *Blaufox M.D.* Procedures of choice in renal nuclear medicine. *J Nucl Med* 1991; 32(6): 1301–1309.
6. *Eshima D., Taylor A.* Technetium-99m (99mTc) mercaptoacetyltriglycine: update on the new 99mTc renal tubular function agent. *Semin Nucl Med* 1992; 22(2): 61–73. DOI: 10.1016/s0001-2998(05)80082-0
7. *Lim R., Kwatra N., Ferrer Valencia V., Collins K.N., Vali R., Fahey F.H., Treves S.* Review of the Clinical and Technical Aspects of ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic Acid Renal Imaging: The Comeback “Kit”. *J Nucl Med Technol* 2024; 52(3): 199–204. DOI: 10.2967/jnm.123.267185
8. *Turov F.O., Vrublevsky S.G., Krapivkin A.I.* Urinary tract infections. The danger of continuous antibiotic prophylaxis in childhood. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN.* 2023; 3: 6 DOI: 10.24411/2304-9081-2023-13004
9. *Bazjc-Dorovic B., Radulovic M., Šišić M., Jauković L., Dugonjić S., Pucar D., et al.* Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy can guide clinical management in congenital hydronephrosis. *Hell J Nucl Med* 2017; 20 (Suppl): 114–122.
10. *Hedayati R., Hekmat S., Rastgou F., Yaghoobi N., Firoozabadi H., Bitarafan-Rajabi A., et al.* Role of Technetium-99m-Ethylendicysteine in the Calculation of Differential Renal Function: A Comparison Study with Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy. *Indian J Nucl Med* 2021; 36(1): 21–24. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_94_20
11. *Burkin A., Yatsyk S., Fomin D.* Radionuclide assessment of ureteral transport function in pathology of the vesicoureteral segment in children and adolescents. *Pediatrics. Zhurnal «Pediatriya» imeni G.N. Speranskogo* 2015; 94(3): 57–61.
12. *Turov F.* Do children with vesicoureteral reflux need antibiotic prophylaxis? A modern look at a big problem. *Pediatrics. Zhurnal «Pediatriya» imeni G.N. Speranskogo* 2020; 99(5): 265–271. DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-5-265-271
13. *Chao K.S., Leung W.M., Grigsby P.W., Mutch D.G., Herzog T., Perez C.A.* The clinical implications of hydronephrosis and the level of ureteral obstruction in stage IIIB cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5): 1095–1100. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00899-7
14. *Alnazer I., Bourdon P., Urruty T., Falou O., Khalil M., Shahin A., Fernandez-Maloigne C.* Recent advances in medical image processing for the evaluation of chronic kidney disease. *Med Image Anal.* 2021;69:101960. DOI: 10.1016/j.media.2021.101960.
15. *Dillman J., Somasundaram E., Brady S., He L.* Current and emerging artificial intelligence applications for pediatric abdominal imaging. *Pediatr Radiol* 2022; 52(11): 2139–2148. DOI: 10.1007/s00247-021-05057-0
16. *Moawad A., Fuentes D., ElBanan M., Shalaby A., Guccione J., Kamel S., et al.* Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology: Where Do We Stand, Challenges, and Opportunities. *J Comput Assist Tomogr* 2022; 46(1): 78–90. DOI: 10.1097/RCT.0000000000001247

17. Stumpo V., Kernbach J., van Niftrik C., Sebök M., Fierstra J., Regli L., et al. Machine Learning Algorithms in Neuroimaging: An Overview. *Acta Neurochir Suppl* 2022; 134: 125–138. DOI: 10.1007/978–3–030–85292–4_17

18. Mazurowski M.A., Buda M., Saha A., Bashir M.R. Deep learning in radiology: An overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49(4): 939–954. DOI: 10.1002/jmri.26534.

Поступило: 04.02.25

Received on: 2025.02.04

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Классификация МРТ-признаков гипоксически-ишемической энцефалопатии

П.Л. Соколов¹, П.А. Романов¹, А.И. Крапивкин^{1,2}, Н.А. Шолохова^{3,4}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ», Москва, Россия

Classification of MRI signs of hypoxic-ischemic encephalopathy

P.L. Sokolov¹, P.A. Romanov¹, A.I. Krapivkin^{1,2}, N.A. Sholokhova^{3,4}

¹Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — наиболее чувствительный метод визуализации при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга. На настоящее время разработано несколько классификаций выраженности таких изменений. Разные классификации предполагают разную степень дифференцировки используемых анатомических ориентиров и в ряде случаев трактовка данных магнитно-резонансной томографии представляет проблему для рентгенолога общего профиля и клинициста.

Цель исследования. Разработка классификации, доступной для врача лучевой диагностики общего профиля и понятной неонатологам, педиатрам и неврологам.

Материалы и методы. Включены 164 ребенка с признаками гипоксически-ишемического поражения при магнитно-резонансной томографии вне зависимости от направляющего диагноза. Анализировали анамнестические и клинические данные, показавшие наибольшую информативность при анализе риска: отягощенность анамнеза матери по соматической инфекционной и неинфекционной патологии, отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза, длительный безводный промежуток, утнетение и судороги в раннем послеродовом периоде.

Результаты. Соотнесение данных нейровизуализации, анамнеза и клинической картины позволило сформулировать классификацию МРТ-изменений у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга: к I степени (легким) отнесены изменения в области наружного водораздела и задней ножки внутренней капсулы; при II степени (средней тяжести) к изменениям, характерным для I степени, добавляются таковые в области внутреннего водораздела и передней ножки внутренней капсулы; при III степени (тяжелых) к изменениям в области наружного и внутреннего водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы добавляется картина селективного нейронального некроза, т.е. поражения базальных ганглиев и (или) таламуса; к IV степени относятся грубые структурные изменения в мозговой ткани с формированием глиоза, кистозных полостей, атрофии мозгового вещества. Мы их охарактеризовали как грубые. Феноменологические особенности внутрижелудочковых кровоизлияний не позволяют использовать их в качестве маркера или критерия тяжести гипоксически-ишемических изменений; этот признак можно использовать как дополнительный для уточнения их характера. Заключение. Классификация отражает динамику ишемического процесса и доступна к использованию не только врачами лучевой диагностики, но и клиницистами — неонатологами, неврологами, педиатрами.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, магнитно-резонансная томография, классификация.

Для цитирования: Соколов П.Л., Романов П.А., Крапивкин А.И., Шолохова Н.А. Классификация МРТ-признаков гипоксически-ишемической энцефалопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 21–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2-21-30

Magnetic resonance imaging is a sensitive method for visualizing changes in hypoxic-ischemic encephalopathy. Several classifications of the severity of such changes have been developed to date. Different classifications suggest different degrees of differentiation of the anatomical landmarks used, and in some cases, interpretation of MRI data is a problem for a general radiologist and a clinician. Objective. The aim of the work was to develop a classification accessible to a general radiologist and understandable to neonatologists, pediatricians, and neurologists.

Material and methods. The study group included 164 children with MRI signs of hypoxic-ischemic damage on MRI, regardless of the referring diagnosis, which made it possible to avoid the influence of anamnestic data on its formulation. The anamnestic and clinical data that were the most informative during the risk analysis were analyzed: complication of the mother's anamnesis for somatic non-infectious and infectious pathology, complications of the obstetric-gynecological anamnesis, prolonged anhydrous interval, depression and seizures in the early postpartum period.

Results. Correlation of neuroimaging data, anamnesis and clinical picture allowed us to formulate a classification of MRI changes in newborns with hypoxic-ischemic brain damage: Grade I (mild) includes changes in the area of the external watershed and the posterior leg of the internal capsule; Grade II (moderate) — to those characteristic of the first degree are added those in the area of the internal watershed and the anterior leg of the internal capsule; At the III degree (severe) — to the changes in the area of the external and internal watersheds, the posterior and anterior legs of the internal capsule, a picture of selective neuronal necrosis is added, that is, damage to the basal ganglia and (or) thalamus; To the IV degree belong gross structural changes in the brain tissue with the formation of gliosis, cystic cavities, atrophy of the brain substance. We characterized them as gross. Phenomenological features of intraventricular hemorrhages do not allow them to be used as a market or a criterion for the severity of hypoxic-ischemic changes,

and this sign can be used as an additional one, to clarify their nature.

Conclusion. The classification reflects the dynamics of the ischemic process and is available for use not only by doctors of radiation diagnostics, but also by clinicians — neonatologists, neurologists, pediatricians.

Key words: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, classification, magnetic resonance imaging.

For citation: Sokolov P.L., Romanov P.A., Krapivkin A.I., Sholokhova N.A. Classification of MRI signs of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2025; 70:(2/2): 22–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)–22–30

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет наиболее объективно диагностировать гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (гипоксически-ишемическую энцефалопатию) и определить локализацию, объем и морфологические характеристики пораженной ткани мозга.

Использование магнитно-резонансной томографии при гипоксически-ишемической энцефалопатии в нейрореддиатрии и неонатологии позволило накопить объем материала, достаточный для нескольких попыток и вариантов классификации таких поражений. В настоящее время существует несколько классификаций признаков перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга, основанных на данных магнитно-резонансной томографии.

Определенное влияние на формирование представлений о морфологических особенностях гипоксически-ишемических поражений мозга оказали имеющиеся обширные данные по их нейросонографической семиотике [1–3]. М. Rutherford [4, 5] была детально проработана тема поражений базальных ганглиев и таламуса и одной из первых введено понятие селективного нейронального некроза. Выделяют 3 степени выраженности данного феномена: легкая — с очаговым поражением базальных ганглиев и неизменным сигналом от задней ножки внутренней капсулы, умеренная — с изменениями сигнала от внутренней капсулы и таламуса и тяжелая,

при которой имеются изменения в задней ножке внутренней капсулы, а изменения в базальных ганглиях диффузны с возможным распространением на мезэнцефальную область. В особо тяжелых случаях в белом веществе могут образовываться полости, захватывающие область базальных ганглиев [6].

A.J. Barkovich и соавт. [7] выделили 4 группы постгипоксических изменений в мозге новорожденного. К первой группе отнесли поражение подкорковых ганглиев и задней ножки внутренней капсулы, ко второй — поражение коры перироландической области, к третьей — поражения перивентрикулярного белого вещества с распространением на подкорковые области и к четвертой — обширные поражения, охватывающие все упомянутые структуры [7].

Разработка показаний к краниоцеребральной гипотермии и способов оценки ее эффективности потребовала более подробных описаний МРТ-изменений при гипоксически-ишемической энцефалопатии и их классификации, в том числе с возможностью балльной оценки тяжести поражения мозга, следствием чего было создание методик Sh.B. Trivedi и соавт. [8] и L.C. Weeke и соавт. [9].

Согласно предложению Sh.B. Trivedi и соавт. [8], по данным магнитно-резонансной томографии в трех режимах (T1, T2 и DWI) оцениваются 5 областей мозга: базальные ганглии, таламус и задняя ножка внутренней капсулы, белое вещество, кора, мозжечок и ствол. Изменения оцениваются как легкие, средние и тяжелые. Баллы присваиваются по следующему алгоритму: 1 — отсутствие изменений, 2 — поражение менее четверти анатомической области, 3 — поражение 25–50% анатомической области, 4 — более 50% анатомической области, с возможностью учета внутрижелудочковых кровоизлияний [8].

По схеме L.C. Weeke и соавт. [9] оценке подвергаются глубинные нейрональные и миелинизированные структуры (задняя ножка внутренней капсулы, таламус, базальные ганглии, перироландическая кора, гиппокамп, ствол мозга), кора и субкортикальные структуры полушарий (кора, белое вещество, лучистый венец, мозолистое тело с учетом паренхиматозных геморагий и мелкоочаговых поражений), и мозжечок (в котором оцениваются структура, а также наличие либо отсутствие кровоизлияний). Распределение баллов следующее: 0 — в отсутствие повреждения, 1 балл — очаговое поражение (менее 50%), или обширное ($\geq 50\%$) одностороннее, 2 балла при обширном ($\geq 50\%$) и двухстороннем [9].

Вопрос соответствия классификационных рангов стадийности развития гипоксически-ишеми-

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Соколов Павел Леонидович — д.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-0625-1404

e-mail: psok.sci@gmail.com

Романов Павел Анатольевич — зав. отделением лучевой диагностики Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 000-0002-1898-7769

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4653-9867

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Шолохова Наталия Александровна — д.м.н., проф. кафедры лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; зав. отделением лучевой диагностики Детской городской клинической больницы святого Владимира, ORCID: 0000-0002-0412-4938

107014 Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1

ческих изменений был поднят только S. Shankaran и соавт. [10] при создании классификации Национального института здоровья и развития ребенка (NICHD). Выделяются по степени выраженности следующие уровни гипоксически-ишемического следующие поражения: 0 — норма, 1А — незначительные поражения мозговой ткани без страдания базальных ганглиев или таламуса, или поражения передней или задней ножек *capsula interna*; 1Б — более обширные поражения описанной локализации; 2А — изменения, затрагивающие базальные ганглии или таламус в сочетании с изменениями, характерными для уровня 1Б; 2Б — сочетание описанных в уровне 2А изменений с инфарктом области водораздела или другими изменениями ткани мозга; 3 — полусферные поражения.

Таким образом, имеющиеся классификации достаточно разнородны. Классификация Sh.B. Trivardi и соавт. [8] и L.C. Weeke и соавт. [9], несмотря на то что предоставляют возможность балльной оценки, в недостаточной степени учитывает патогенетический аспект поражения конкретных зон и определяет тяжесть его только из объема измененной ткани. Классификация T.L. Sie и соавт. наиболее, с нашей точки зрения, патофизиологична, но при этом очень проста. Классификация же A.J. Barkovich и соавт. [7] практически не учитывает изолированные поражения перивентрикулярной области, которые (особенно с учетом «багажа» знаний, полученных при использовании нейросонографии) встречаются наиболее часто из постгипоксических изменений. Особенности каждой из приведенных классификаций определяются задачами, ставившимися при их создании. Так, наиболее сложные из них созданы для объективизации показаний к краниоцеребральной гипотермии и детальной оценке ее эффективности, что делает их применение сложным в повседневной неонатологической практике, а простота других делает их недостаточно информативными. Таким образом, очевидна необходимость создания патофизиологически обоснованных ориентиров глубины гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных. Это особенно важно с учетом неспецифичности клинической картины данного патологического состояния, поскольку может определять интенсивность терапевтического воздействия и прогноз дальнейшего развития ребенка.

Цель исследования: создание патофизиологически обоснованной классификации перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга, ориентированной на использование в периоде новорожденности.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 164 ребенка с признаками гипоксически-ишемического поражения по данным магнитно-резонансной томографии вне зависимости от направляющего диагноза, что позво-

лило избежать влияния анамнестических данных на его формулировку. Пациентов мужского пола было 84, женского — 80. Возрасте от 0 до 10 дней было 97 пациентов, в возрасте от 10 дней до 3 мес — 67. У 74 детей в периоде новорожденности имелись проанализированные данные анамнеза и клинический статус при рождении. По признаку доношенности пациенты распределялись следующим образом: доношенных — 55 детей, переносимых — 5, недоношенных — 14.

Выявляемые из анамнеза факторы риска укрупняли во избежание излишней детализации. Так, из материнского анамнеза выделяли наличие неинфекционной и инфекционной соматической патологии, в акушерско-гинекологическом анамнезе — наличие гинекологической патологии или осложненного течения предыдущих родов. Таким же образом были укрупнены анамнестические данные, указывающие на прямое физическое воздействие на родовые пути матери или на плод в процессе родоразрешения (эпизиотомия, ручные и инструментальные пособия, родоразрешение посредством кесарева сечения по экстренным показаниям в плановом порядке). Отмечались также наличие или отсутствие гестоза (токсикоза), угрозы прерывания беременности, наличие или отсутствие длительного (более 12 ч) безводного промежутка, состояние ребенка при рождении (удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое), наличие в раннем послеродовом периоде синдрома угнетения и неонатальных судорог.

Магнитно-резонансную томографию проводили на томографах с напряженностями 1,5 Т (Toshiba Excel Art Vantage) и 3 Т (Toshiba Titan). Протоколы сканирования на этих аппаратах сопоставимы по набору и параметрам импульсных последовательностей, поскольку разработаны одной компанией-производителем. Использовались следующие импульсные последовательности:

T2-ВИ в 3 проекциях (FSE, TR = 5000 мс, TE = 95 мс, толщина среза 3–4 мм, пространственное разрешение 0,8×0,8 мм),

T1-ВИ (SE на 1,5 Тл, TR = 500 мс, TE = 12 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 0,8×0,8 мм; FSE на 3 Тл, TR = 2600 мс, TE = 40 мс, TI = 1050 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 0,8×0,8 мм);

DWI (SE-EPI, TR = 4500 мс, TE = 90 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 1,8×1,8 мм) для выявления острой ишемии;

T2* (FE, TR = 900 мс, TE = 20 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 1,8×1,8 мм) для выявления гемосидерина.

В силу возраста пациентов исследование проводили под медикаментозной седацией. Планирование срезов представлено на рис. 1.

Статистический анализ. Для описания числовых шкал использовали среднее значение и стандартное отклонение в формате $M \pm S$. На всех графиках

для числовых шкал среднее арифметическое представлено точкой, медиана — горизонтальным отрезком, интерквартильный размах — прямоугольником, минимальные и максимальные уровни — вертикальными отрезками. Сопоставления двух групп по числовым показателям проводили на основе непараметрического критерия Манна—Уитни. Сравнения трех групп и более по количественным шкалам выполняли с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллеса. Статистическую значимость различий групп для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием метода хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Для моделирования дихотомических исследуемых показателей использовали деревья классификации — инструмент, позволяющий прогнозировать вероятности исследуемых событий под влиянием соответствующих значений независимых факторов, а также сегментировать респондентов на классы риска. Данный метод полезен, так как позволяет последовательно анализировать эффект влияния отдельных показателей, а также предоставляет возможность выполнять одномерное ветвление для исследования вклада отдельных переменных и работать с факторами разных типов. Для оценки качества смоделированных деревьев использовали ROC-анализ. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты

На основании анализа данных литературы по использованию в диагностике гипоксически-ишемической энцефалопатии методов магнитно-резонансной томографии и нейросонографии, на основании собственного опыта и анализа данных, полученных в отделе лучевой диагностики Научно-практического центра специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, были использованы и учитывали следующие анатомические ориентиры и патологические феномены:

— Структуры бассейна «наружного водораздела» (перивентрикулярное белое вещество в пограничной

зоне передней-средней мозговых артерий, или средней-задней мозговых артерий).

— Структуры бассейна «внутреннего водораздела» (белое вещество полушарий между лентикостриарными артериями и глубокими проникающими ветвями средней мозговой артерии или в пограничной зоне глубоких ветвей средней и передней мозговых артерий) — островковые области, семиовальные центры и лучистый венец.

- Задняя ножка внутренней капсулы.
- Передняя ножка внутренней капсулы.
- Базальные ганглии.
- Зрительный бугор (thalamus).
- Кистозные образования (крупные, мелкие, единичные, множественные).
- Внутрижелудочковые и паренхиматозные геморрагии.
- Признаки расширения ликворосодержащих пространств.
- Проявления глиоза.

Наиболее часто выявлялись изменения структурах наружного водораздела и задней ножки мозга. Далее, в порядке убывания — в структурах внутреннего водораздела, передней ножке внутренней капсулы, базальных ганглиях и зрительном бугре (табл. 1). Реже всего определялись грубые изменения в виде кистозно-глиозной трансформации мозга.

Результаты первичного анализа материалов исследования по этим критериям и анализа имеющейся информации по патогенезу гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных позволили первоначально разделить их на 4 группы:

группа 1 — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы;

группа 2 — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного» и «внутреннего» водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы.

группа 3 — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного» и «внутреннего» водоразделов, задней и перед-

Таблица 1. Упорядоченный частотный анализ бинарных показателей для категорий «Ишемические изменения» и «МРТ-семиотика» (n=164)

Table 1. Ordered frequency analysis of binary indicators for the categories “Ischemic changes” and “MRI semiotics” (n=164)

Показатель	Число случаев, абс.	%
Структуры наружного водораздела	145	88,4
Задняя ножка внутренней капсулы	127	77,4
Структуры внутреннего водораздела	69	42,1
Передняя ножка внутренней капсулы	57	34,8
Базальные ганглии	19	11,6
Таламус	13	7,9
Кистозная трансформация	7	4,3

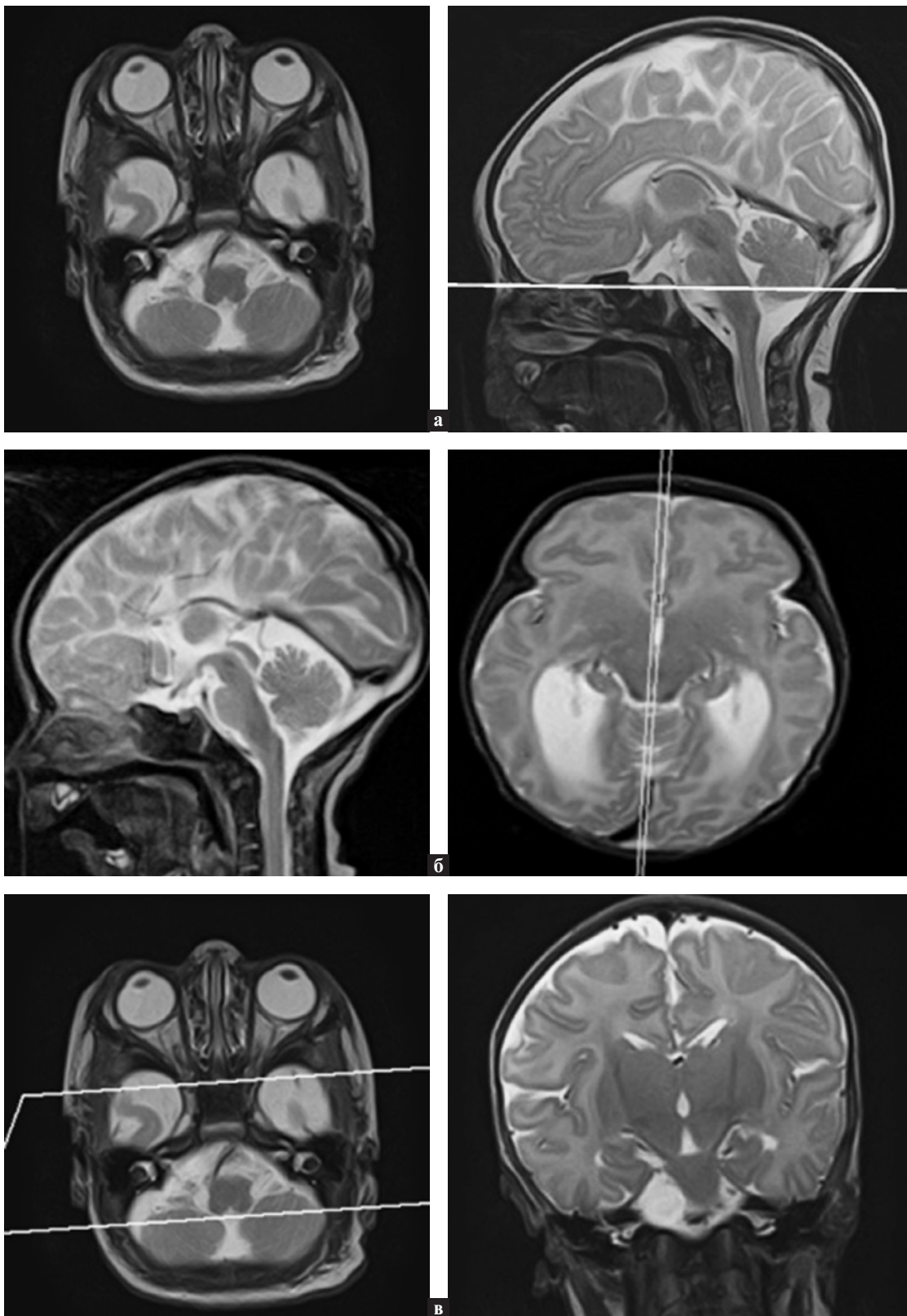


Рис. 1. Планирование срезов в аксиальной (а), сагиттальной (б) и коронарной (в) проекциях.

Fig. 1. Slice planning in axial (a), sagittal (б), and coronary (в) projections.

ней ножек внутренней капсулы, а также базальных ганглиев и зрительного бугра.

группа 4 — с диффузным поражением мозговой ткани с проявлениями раннего глиоза и/или формирования кист.

Эти исследования, проведенные в такой парадигме, показали высокую степень разнородности группы 1, не позволяющей выделить значимые морфологически-патогенетические и клиничко-анамнестические соответствия. Поскольку к этой группе были отнесены пациенты с легкими гипоксически-ишемическими изменениями, результаты анализа данных вызвали особый интерес. Оказалось, что в группе было 13 (17,1%) пациентов с внутрижелудочковыми гемorragиями. Затем с целью достижения однородности группа была распределена на 2 подгруппы за счет выделения случаев кровоизлияния в желудочки. Это позволило, во-первых, констатировать возможность развития внутрижелудочкового кровоизлияния и при легкой форме гипоксически-ишемической энцефалопатии, а во-вторых, достичь искомой однородности подгрупп и детально их проанализировать по принятому плану (табл. 2). В итоге анализу подлежали 5 групп, при этом группа 1 была разделена на 2 подгруппы:

группа 1А — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы без признаков внутрижелудочкового кровоизлияния;

группа 1Б — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы с признаками внутрижелудочкового кровоизлияния.

Из данных, представленных в табл. 1 и 2, следует, что распределение пациентов по группам и объем групп имеет схожесть с представленностью избран-

ных анатомических феноменов, в том числе феноменов, безусловно определяющих тяжесть гипоксически-ишемических изменений в мозге, таких, как поражение базальных ганглиев, таламуса, передней ножки внутренней капсулы, глиозно-кистозных деформаций вещества мозга, что позволяет предвзительно считать предложенные группы сформированными по степени тяжести гипоксически-ишемических изменений.

После этого был выполнен анализ связей тяжести гипоксически-ишемических изменений с клиническими и анамнестическими данными (табл. 3). Были выявлены достоверные различия между группами по таким признакам, как наличие в анамнезе у матери соматической инфекционной патологии, длительному безводному промежутку, наличию у новорожденного угнетения и судорог.

Наиболее значимые различия обнаружены для показателя «Судороги» в группе 4 по отношению к группе 1Б, показателя «Длительный безводный промежуток» в группе 3 по отношению к группе 2, показателя «Угнетение» в группе 1Б по отношению к группе 1А. В группах 3 и 4 преобладали случаи с отягощенным материнским анамнезом по неинфекционной соматической патологии. Для группы 3 ключевым визуально-

Таблица 2. Число случаев и доли случаев от общего количества (n=164), отнесенных к выбранным группам
Table 2. Number of cases and proportions of cases from the total number (n=164) assigned to the selected groups

Группа по тяжести изменений	Всего пациентов, абс.	%
Группа 1А	63	40,4
Группа 1Б	13	8,3
Группа 2	57	36,5
Группа 3	13	8,3
Группа 4	10	6,4

Таблица 3. Сравнение 5 групп по статистически значимым анамнестическим и клиническим показателям (процент наличия)
Table 3. Comparison of five groups according to statistically significant anamnestic and clinical indicators (percentage of presence)

Показатель	Группа 1А (n=63)	Группа 1Б (n=13)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=13)	Группа 4 (n=10)	Всего	P (df=4)
Соматическая инфекционная патология у матери	8 (36,36%)	1 (25,00%)	6 (21,43%)	8 (80,00%)	4 (66,67%)	27	0,0109
Соматическая неинфекционная патология у матери	14 (63,64%)	3 (75,00%)	19 (67,86%)	9 (90,00%)	6 (100,00%)	51	0,2842
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	12 (54,55%)	2 (50,00%)	17 (65,38%)	10 (100,00%)	5 (83,33%)	46	0,0987
Длительный безводный промежуток	7 (31,82%)	3 (60,00%)	7 (25,00%)	9 (90,00%)	4 (66,67%)	30	0,0032
Угнетение центральной нервной системы	7 (33,33%)	4 (100,00%)	12 (44,44%)	10 (100,00%)	6 (100,00%)	39	0,0002
Судороги	1 (4,55%)	0	2 (7,14%)	4 (40,00%)	3 (50,00%)	10	0,0043

диагностическим синдромом были поражения таламуса и базальных ганглиев, для группы 4 — признаки глиозно-кистозного процесса в мозге.

Длительный безводный промежуток как безусловно значимый фактор риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии также наиболее часто фиксировался в группах 3 и 4; показав при этом его распространенность была наибольшей в группе 1Б (внутрижелудочковые геморагии при гипоксических изменениях лишь в перивентрикулярной области). Синдром угнетения как показатель тяжести состояния новорожденного встречался у всех пациентов в группах 1Б, 3 и 4. Неонатальные судороги достоверно чаще встречались в группах 1А, 2, 3 и 4 и отсутствовали в группе 1Б.

Сходное распределение имел отягощенный материнский анамнез по соматической неинфекционной патологии. Кроме того, данный признак отмечен в группах 1Б, 3 и 4. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери преобладал в группах 1А, 2 и 3. Различия между группами по этим факторам не отвечали, к сожалению, принятым в работе критериям статистической значимости, тем не менее особенно при графическом отображении, они очевидны (рис. 2).

Различия между группами по показателям доношенности отвечали принятым критериям статистической значимости. Недоношенные дети преобладали в группах 1Б и 4 (табл. 4).

Соответствовали принятым критериям статистической значимости и различия между группами по состоянию при рождении (табл. 5). Несмотря на очевидные тренды и отвечавшее критериям статистической значимости преобладание пациентов, состояние при рождении которых было оценено как удовлетворительное, в группе 1 при анализе обращает внимание меньший процент детей, родившихся в тяжелом состоянии, в группе 4 в сравнении с группой 3 и в группе 1А в сравнении с группой 1Б.

Различия между группами по оценкам шкалы Апгар были статистически незначимыми (табл. 6).

Обсуждение

Целью работы было создание патофизиологически обоснованной классификации перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга. Проведено исследование у 164 пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией с проведенным магнитно-резонансным сканированием мозга. Особенностью отбора было то, что в исследованную группу отбирались случаи с признаками гипоксически-ишемических изменений в мозговой ткани. При этом клинический или направляющий диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатии критерием включения не был. Это позволило избежать влияния клинического (предварительного) диагноза по цепочке предварительный (клинический) диагноз — направляющий на магнитно-резонансную

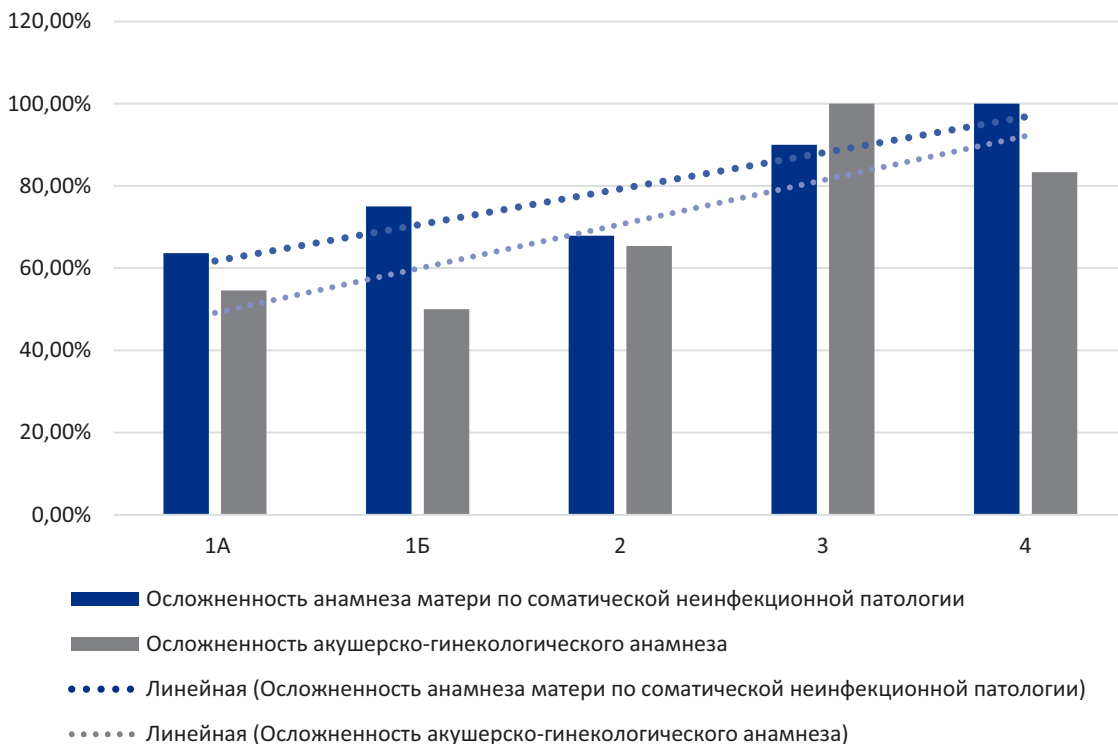


Рис. 2. Распространенность отягощенного анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии и акушерско-гинекологического анамнеза по группам.

Fig. 2. Incidence of complications in the mother's medical history for somatic non-infectious pathology and obstetric-gynecological medical history by groups.

томографию диагноз — индукция нейровизуализационного заключения. В процессе работы такая практика отбора пациентов полностью себя оправдала, поскольку лишь 11% детей, включенных в исследованную группу, имели диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатии. Кроме того, мы убеждены, что именно этот подход позволил включить в группу и изучить случаи с легкими гипоксически-ишемическими изменениями. Недостаточность таких данных характерна для классификаций, созданных для объективизации показаний и динамики при краниоцеребральной гипотермии [8, 9], поскольку сама процедура проводится при очевидных указаниях на наличие гипоксически-ишемической энцефалопатии, тем самым «фокус чувствительности» классификации автоматически смещается в сторону более выраженных изменений в мозговой ткани. Классификация A.J. Barkovich и соавт. [7] в принципе не учитывает легкие постгипоксические изменения в перивентрикулярной области, не распространяющиеся на подкорковое белое вещество больших полушарий. При этом накопленные данные нейросонографических исследований невозможно отрицать, а они указывают на поражение перивентрикулярного белого вещества как на наиболее часто встречающееся постгипоксическое изменение мозговой ткани [1–3]. Кроме того, применение оценочных методик L.C. Weeke и соавт. [9] и S.B. Trivedi и соавт. [8], с одной стороны, требует высокой квалификации врача визуальной диагностики, с другой — сочета-

ется с существенной субъективностью в оценке распространенности поражения в процентах от объема пораженной области.

Мы старались максимально упростить методике и при этом не уменьшить ее информативности. Режим DWI, рекомендуемый, к примеру, S.B. Trivedi и соавт. [8], мы не использовали по причине необходимости сокращения времени обследования и пребывания ребенка под наркозом (поскольку наркоз — это острая интоксикация мозга, а в нашем случае — еще и мозга, пораженного гипоксией). Помимо этого, ценность полученных при использовании режима DWI данных признается не всеми. Так, даже по мнению столь авторитетного специалиста, как M. Ruthreford [5], «иногда визуальный анализ DWI ничем не примечателен или сложен для интерпретации даже при наличии сильного повреждения». Незначительные гипоксически-ишемические изменения в ткани мозга учитывает, отталкиваясь от понятия «нормы», классификация NICHD [10], однако в ней отсутствует четкость формулировки, разделяющей уровни 1А и 1В, что вносит в качество оценки существенный субъективный компонент.

При создании предлагаемой классификации мы исходили, прежде всего, из ее практической применимости, информативности и объективности. Поэтому в качестве основных оценочных критериев использовали анатомические ориентиры, не ставя задачу по оценке объема их поражения и исключая, тем самым, субъективный компонент

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от срока гестации
Table 4. Distribution of patients depending on gestational age

Срок гестации	Группа 1А (n=22)	Группа 1Б (n=5)	Группа 2 (n=28)	Группа 3 (n=9)	Группа 4 (n=6)	h (df=8)
Доношенность	21 (95,45%)	3 (60,00%)	19 (67,86%)	8 (88,89%)	1 (16,67%)	0,0128
Недоношенность	0	2 (40,00%)	7 (25,00%)	1 (11,11%)	4 (66,67%)	
Переношенность	1 (4,55%)	0	2 (7,14%)	0	1 (16,67%)	

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от тяжести состояния при рождении
Table 5. Distribution of patients depending on the severity of the condition at birth

Состояние при рождении	Группа 1А (n=63)	Группа 1Б (n=13)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=13)	Группа 4 (n=10)	P, (df=8)
Удовлетворительное	45 (71,43%)	8 (61,54%)	35 (61,40%)	3 (23,08%)	4 (40,00%)	0,0014
Тяжелое	11 (17,46%)	5 (38,46%)	12 (21,05%)	9 (69,23%)	6 (60,00%)	
Средней тяжести	7 (11,11%)	0	10 (17,54%)	1 (7,69%)	0	

Таблица 6. Сравнение групп по количественным показателям шкалы Апгар
Table 6. Comparison of groups by quantitative indicators of the Apgar scale

Показатель	Группа 1А (n=62)	Группа 1Б (n=13)	Группа 2 (n=55)	Группа 3 (n=13)	Группа 4 (n=9)	P (df=4)
Апгар I	7,19±1,50	6,80±1,30	7,40±1,26	6,00	5,00	0,2909
Апгар II	8,24±0,89	7,60±0,89	8,28±1,17	7,00	7,00	0,2430

из оценки. С этой же целью мы исключили использование для оценки глубины поражения излишнюю для практикующего врача визуальной диагностики анатомическую детализацию (поскольку не все врачи специализируются исключительно на нейровизуализации) и включили в число критериев такие понятия, как «зона внутреннего водораздела» и «зона внешнего водораздела», объединяющие несколько анатомических образований и способствующие более комплексному пониманию распространенности гипоксически-ишемического процесса. В итоговом варианте в качестве анатомических ориентиров и нейровизуализационных феноменов для классификации использовались структуры бассейна «наружного водораздела» (перивентрикулярное белое вещество в пограничной зоне передней-средней мозговых артерий, или средней-задней мозговых артерий), структуры бассейна «внутреннего водораздела» (белое вещество полушарий между лентикюлостриарными артериями и глубокими проникающими ветвями средней мозговой артерии или в пограничной зоне глубоких ветвей средней и передней мозговых артерий) — островковые области, семиовальные центры и лучистый венец, задняя и передняя ножки внутренней капсулы, базальные ганглии, таламус, кисты, внутрижелудочковые геморрагии, проявления глиоза.

Результаты первичного анализа материалов исследования по этим критериям и анализа имеющейся информации по патогенезу гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных позволили разделить их на 5 групп:

Группа 1А — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы без признаков внутрижелудочкового кровоизлияния;

Группа 1Б — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного водораздела» и задней ножки внутренней капсулы с признаками внутрижелудочкового кровоизлияния

Группа 2 — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного» и «внутреннего» водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы.

Группа 3 — пациенты с измененным МРТ-сигналом от структур, входящих в бассейны «наружного» и «внутреннего» водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы, а также базальных ганглиев и зрительного бугра.

Группа 4 — пациенты с диффузным поражением мозговой ткани с проявлениями раннего глиоза и (или) сформировавшихся либо формирующихся кист.

Группировка случаев по выбранным критериям потребовала доказательств того, что группы отра-

жают степень тяжести гипоксически-ишемических изменений. В качестве подтверждения были получены отвечающие требованиям достоверности в различиях между группами таких факторов, как осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии, длительный безводный промежуток, тяжелое состояние в раннем послеродовом периоде, синдром угнетения либо судороги в раннем неонатальном периоде.

В качестве дополнительного аргумента можно использовать традиционное положение о том, что поражения базальных ганглиев и, тем более, формирование глиозно-кистозных изменений, служат признаком перенесения существенной гипоксии/ишемии головного мозга, а изолированные перивентрикулярные изменения свидетельствуют о более легком воздействии патогенетического фактора. Промежуточное положение в присутствующих системах оценки выраженности занимают поражение структур «наружного водораздела».

Особого осмысления потребовала группа 1Б. Само ее появление в схеме анализа было неожиданным, поскольку данные по объединенной группе 1 не укладывались в логику исследования, «размывая» впечатление о ней как о группе с самыми легкими гипоксически-ишемическими изменениями. При предварительном анализе в составе этой группы были выявлены случаи внутрижелудочковых кровоизлияний. Природа их требует уточнения в дальнейших исследованиях, но уже то, что внутрижелудочковые кровоизлияния развивались при легкой степени гипоксии весьма примечательный факт. Таким образом, внутрижелудочковые кровоизлияния не во всех случаях служат маркером тяжести гипоксии. Распространенность отягощенного материнского анамнеза в этой группе 1Б существенно превышала таковую в группах 1 и 2, а угнетение и судороги имелись во всех случаях, что может служить указанием на прогностически неблагоприятный характер данного патологического феномена. Более того, именно в этой группе было достоверно больше недоношенных детей, а недоношенность можно рассматривать в качестве predisposing фактора. Феноменологические особенности внутрижелудочковых кровоизлияний не позволяют использовать их в качестве маркера или критерия тяжести гипоксически-ишемических изменений, данный признак можно использовать как дополнительный.

От группы 1Б до группы 4 каждая последующая степень гипоксически-ишемических МРТ-изменений сохраняет в большинстве случаев признаки предыдущей, что позволяет нам говорить о стадийности вовлечения мозговых структур в формирование морфологического паттерна гипоксически-ишемического поражения и сформулировать их классификацию по степени тяжести. К первой сте-

пени (легким) можно отнести изменения в области наружного водораздела и задней ножки внутренней капсулы. При второй степени (средней тяжести) к характерным для первой степени добавятся таковые в области внутреннего водораздела и передней ножки внутренней капсулы. При третьей степени (тяжелым) к изменениям в области наружного и внутреннего водоразделов, задней и передней ножек внутренней капсулы добавится картина селективного нейронального некроза, т.е. поражения базальных ганглиев и (или) таламуса. И, наконец, к четвертой степени тяжести можно отнести грубые структурные изменения в мозговой ткани с формированием глиоза, кистозных полостей, атрофии мозгового вещества, охарактеризованные нами как грубые.

Заключение

Всякая классификация должна быть нацелена на практическое использование и отражение того объема информации, который имеется в распоряжении исследователей на момент ее создания. Пред-

ставленная классификация помогла самим авторам сориентироваться в потоке пациентов с гипоксически-ишемическими изменениями, сфокусировать внимание и свое и коллег нейрорепедиатров и микропедиатров на особо интересных аспектах: 1) отсутствие диагноза гипоксически-ишемической энцефалопатии не есть условие отсутствия гипоксически-ишемических изменений в мозге (здесь, конечно, большую роль играет отсутствие специфической клинической картины и малая информативность «рефлекторно» используемой шкалы Апгар); 2) возможность развития внутрижелудочкового кровоизлияния при весьма скромном гипоксическом воздействии; 3) на возможной динамике распространения ишемического процесса по маршруту выбранных анатомических ориентиров от перивентрикулярной области к базальным ганглиям, затем — к подкорке полушарий с исходом, наконец, в тяжелейшее кистозно-глиозное поражение с крайне неблагоприятным прогнозом. Конечно, данная тема требует продолжения анализа накопленного материала и планирования новых исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. van Wezel-Meijler G., Steggerda S.J., Leijser L.M. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol* 2010; 34: 28–38. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.10.002
2. Daneman A., Epelman M. Neurosonography: in pursuit of an optimized examination. *Pediatr Radiol* 2015; 45: S406–S412. DOI: 10.1007/s00247-015-3357-1
3. Daneman A., Epelman M., Blaser S., Jarrin J.R. Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatr Radiol* 2006; 36: 636–646. DOI: 10.1007/s00247-006-0201-7
4. Rutherford M. The asphyxiated term infant. In: *TMR of the neonatal brain*. Editors Rutherford M., Saunders W.B. London-Toronto, 2002; 99–128.
5. Rutherford M., Srinivasan L., Dyet L., Ward Ph., Allsop J., Counsell S., Cowan F. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 582–592. DOI: 10.1007/s00247-006-0164-8
6. Valk J., Vermeulen R.J., van der Knaap M.S. Post-hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates. In: *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. Editors van der Knaap M.S., Valk J. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005; a18–48.
7. Barkovich A.J., Westmark K., Partridge C., Sola A., Ferriero D.M. Perinatal Asphyxia: MR Findings in the First 10 Days. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 427–438.
8. Trivedi S.B., Vesoulis Z.A., Rao R., Liao S.M., Shimony J.S., McKinstry R.C., Mathur A.M. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol* 2017; 47(11): 1491–1499. DOI: 10.1007/s00247-017-3893-y
9. Weeke L.C., Groenendaal F., Mudigonda K., Blennow M., Lequin M.H., Meiners L.C., et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr* 2018; 192: 33–40.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.043
10. Shankaran S., Barnes P.D., Hintz S.R., Laptook A.R., Zatterka-Baxter K.M., McDonald S.A., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97: F398–F404. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301524

Поступило: 11.02.25

Received on: 2025.02.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Китайская традиционная медицина в комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом

М. Чжан¹, Е.Ю. Сергеев^{1,2}, А.И. Крапивкин^{1,2}, Ю.В. Смелницкая², О.Ю. Белых¹,
Е.А. Букреева^{1,2}, Е.В. Неудахин², Д.М. Арустамян¹, П.Л. Соколов²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия

Chinese traditional medicine in the comprehensive rehabilitation of children with cerebral palsy

M. Zhang¹, E.Y. Sergeenko^{1,2}, A.I. Krapivkin^{1,2}, U.V. Smelnitskaia², O.U. Belykh¹,
E.A. Bukreeva^{1,2}, E.V. Neudakhin², D.M. Arustamyan¹, P.L. Sokolov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Voyno-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

В настоящее время актуальным остается поиск новых возможностей комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом для формирования программ реабилитации с высокой эффективностью на основе методов китайской традиционной медицины.

Цель исследования. Увеличение эффективности комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича на основе включения в программу реабилитации китайских традиционных методов.

Материалы и методы. В исследование были включены 59 детей со спастическими формами детского церебрального паралича. Средний возраст составил $2,9 \pm 0,17$ года. В их числе 30 (50,8%) девочек. В основной группе применяли стандартную реабилитацию и дополнительно использовали методы китайской традиционной медицины: китайский массаж «туйна», криопунктура, классическая акупунктура в сочетании с Су-джок терапией. В группе сравнения была применена только стандартная реабилитация. Для определения эффективности комплексной медицинской реабилитации применяли модифицированную шкалу Ashworth и шкалу оценки больших моторных функций (GMFCS), а также исследовали адаптационный потенциал (АП) системы кровообращения и тип адаптационных реакций.

Результаты. При сравнении адаптационного потенциала после реабилитации статистически значимой разницы не получено ($p=0,913$). Реакции стресса в группах выявлено не было ($p=0,927$). В основной группе отмечалось достоверное снижение мышечного тонуса ($p=0,001$), выражено улучшение двигательных функций по шкале GMFCS ($p=0,04$).

Заключение. Наличие положительной динамики мышечного тонуса у детей со спастическими формами детского церебрального паралича позволяет сделать вывод, что включение методов китайской традиционной медицины в комплексную реабилитацию повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, медицинская реабилитация, массаж туйна, китайская традиционная медицина, адаптационный потенциал.

Для цитирования: Чжан М., Сергеев Е.Ю., Крапивкин А.И., Смелницкая Ю.В., Белых О.Ю., Букреева Е.А., Неудахин Е.В., Арустамян Д.М., Соколов П.Л. Китайская традиционная медицина в комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 31–37. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)-31-37

It is relevant to search for new opportunities for comprehensive rehabilitation of children with cerebral palsy in order to create highly effective rehabilitation programs based on the methods of Chinese traditional medicine.

The purpose of the study: to increase the effectiveness of comprehensive rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy by including traditional Chinese methods in the rehabilitation program.

Methods: the study included 59 children with spastic forms of cerebral palsy. The average age was 2.9 ± 0.17 years. There were 30 girls (50.8%). In the main group, standard rehabilitation was used and additionally used methods of Chinese traditional medicine; in the comparison group there was only standard rehabilitation. To determine the effectiveness of complex medical rehabilitation, a modified Ashworth scale and a gross motor function scale (GMFCS) were used, and the adaptive potential of the circulatory system and the type of adaptive reactions were studied.

Results. When comparing adaptive potential after rehabilitation, no statistically significant difference was obtained ($p=0.913$). Stress reactions were not detected in any of the subgroups ($p=0.927$). In the main group, a statistically significant decrease in muscle tone was revealed ($p=0.001$), and improvement in motor functions according to the GMFCS scale was expressed ($p=0.04$).

Conclusion. The presence of positive dynamics of muscle tone in children with spastic forms of cerebral palsy allows us to conclude that the inclusion of methods of Chinese traditional medicine in comprehensive rehabilitation increases the effectiveness of rehabilitation measures.

Key words: children, cerebral palsy, medical rehabilitation, massage, traditional chinese medicine. массаж туйна, адаптационный потенциал.

For citation: Zhang M., Sergeenko E.Y., Krapivkin A.I., Smelnitskaia U.V., Belykh O.U., Bukreeva E.A., Neudakhin E.V., Arustamyan D.M., Sokolov P.L. Chinese traditional medicine in the comprehensive rehabilitation of children with cerebral palsy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2025; 70:(2/2): 31–37 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-31-37

Традиционная китайская медицина продемонстрировала уникальную эффективность в реабилитации детей с детским церебральным параличом в процессе коррекции двигательной дисфункции. В базе данных China Knowledge Network за последние 10 лет было опубликовано более 1000 статей, касающихся применения акупунктуры и методики «китайский массаж «туйна»» (tuina), основанной на техниках давления, растяжения, вращения в области точек акупунктуры и меридианов шиацу, для улучшения двигательной функции при церебральном параличе. Среди них многоцентровые рандомизированные контролируемые двойные

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Чжан Маосян — асп. кафедры реабилитологии и физиотерапии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0000–6495–3466

Сергеенко Елена Юрьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой реабилитологии и физиотерапии и декан Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0001–7882–1317

Белых Ольга Юрьевна — асс. кафедры реабилитологии и физиотерапии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0002–6534–9951

Арустамян Диана Мгеровна — ординатор кафедры реабилитологии и физиотерапии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0004–3040–0061

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–4653–9867

Смелыницкая Юлия Викторовна — врач ЛФК Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009–0005–6020–7235

Букреева Елена Анатольевна — ст. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ассистент кафедры реабилитологии и физиотерапии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7660–4933

Неудахин Евгений Васильевич — засл. врач РФ, д.м.н., проф., гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–9124–1306

Соколов Павел Леонидович — д.м.н., проф., г. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–0625–1404

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

слепые и другие клинические исследования, которые значительно обогатили базу научных данных, определили методы реабилитации детей с детским церебральным параличом и обеспечили надежную основу для дальнейшего развития комплексных технологий реабилитации пациентов этого профиля.

В настоящее время эксперты и ученые из многих стран мира полагают, что традиционная китайская медицина играет немаловажную роль в лечении детского церебрального паралича. Так, отмечено, что иглоукалывание сыграло положительную роль при коррекции грубой двигательной дисфункции у детей с детским церебральным параличом посредством снижения уровня спастичности и увеличения активности ребенка в повседневной жизни [1].

Данные статистического анализа, проведенного на Тайване и в Китае, свидетельствуют, что комплексная технология, включающая иглоукалывание и различные методы лечебной физкультуры, является эффективным методом лечения детей с церебральным параличом [2]. Более того, при проведении статистического анализа в рамках рандомизированных контролируемых исследований отмечено, что иглоукалывание не только вызывает положительный эффект с точки зрения улучшения двигательных функций детей, но и способствует интеллектуальному и психологическому развитию [3]. С. Zhang и соавт. (2021) [4] в результате проведенного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования отметили, что использование «китайского массажа «туйна»» в сочетании с базовым реабилитационным лечением (лечебной гимнастикой, гидрокинезотерапией, теплотечением, электролечением, магнитотерапией) приводит к более существенным результатам, а именно, к улучшению макромоторики и мелкой моторики, паттерна походки, повышению двигательной активности, нормализации мышечного тонуса по сравнению с применением технологии без массажа [4]. По мнению С. Orhan и соавт. (2016) [5], массаж в сочетании с тейпированием способствует улучшению подвижности суставов у детей с церебральным параличом, а также положительно влияет на кишечную перистальтику.

В нашей стране проведен ряд клинических исследований в рамках реабилитации детей с церебральным параличом с участием китайских специалистов, среди которых следует выделить работу Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Она свидетельствует, что рефлексотерапия (включая иглоукалывание) в составе комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича оказывает влияние на увеличение подвижности суставов, снижение мышечного тонуса и формирование двигательного паттерна ходьбы за счет повышения активности тканей головного мозга [6–8]. Проведенные в Чеченской Республике иссле-

дования Т.З. Ахмадова и соавт. (2015, 2017) [9, 10] показывают, что традиционная китайская медицина играет важную роль в реабилитации больных церебральным параличом. В ходе трехлетнего исследования в основной группе применялась программа реабилитации, включающая лекарственную терапию, физиотерапию, лечебную физкультуру, логопедические занятия и консультацию психолога в сочетании с китайскими методами — скальптерпия, цигун-терапия, массаж туйна. В группе сравнения методы традиционной китайской медицины не использовались. Для оценки динамики были использованы различные шкалы, включая анкету-опросник для родителей. Установлено, что положительная динамика после полного окончания исследования с точки зрения двигательных нарушений наблюдалась у 53,5% детей, двигательных и речевых — у 20,5%, речевых — у 5,0%. Следует отметить, что доля детей с детским церебральным параличом с положительным эффектом в результате реабилитации увеличивалась после каждого курса.

На основании приведенных данных следует полагать, что введение методов китайской традиционной медицины в комплексные программы реабилитации детей с детским церебральным параличом служит дополнительным фактором, увеличивающим эффективность реабилитации. Однако остается актуальным поиск новых возможностей комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом с целью формирования программ реабилитации с высокой эффективностью на основе методов китайской традиционной медицины. Именно такая позиция позволила сформулировать цель исследования: увеличение эффективности комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича на основе включения в программу реабилитации китайских традиционных методов.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 59 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, средний возраст $2,9 \pm 0,17$ года, медиана — 3,0 [2,00; 4,00] года, стандартное отклонение — 1,33. В Числе включенных в исследование было 30 (50,8%) девочек и 29 (49,2%) мальчиков. Все 59 пациентов имели спастические формы детского церебрального паралича, из них 28 (47,5%) были с тетраплегией, 20 (33,9%) — с диплегией и 11 (18,6%) — с гемиплегией. Эпилепсия у них отсутствовала. Методом простой рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: основная и группа сравнения (табл. 1).

Группы были сопоставимы между собой по возрасту, по полу двигательным нарушениям, уровню двигательного развития по шкале оценки больших моторных функций GMFCS (Gross Motor Function Classification System), уровню мышечного тонуса по модифицированной шкале Ashworth (Modified

Ashworth Scale for Grading Spasticity). В основной группе применяли стандартные методы реабилитации и методы китайской традиционной медицины; в группе сравнения — только стандартные методы реабилитации (табл. 2).

Для оценки безопасности применения комплекса медицинской реабилитации до и после проведения двух курсов реабилитационных мероприятий у всех пациентов исследовали адаптационный потенциал (АП) системы кровообращения по формуле, предложенной Р.М. Баевским и соавт. в 1997 г. [11]: $АП = 0,011 \cdot ЧСС + 0,014 \cdot АДС + 0,008 \cdot АДД + 0,014 \cdot В + 0,009 \cdot МТ - 0,009 \cdot Р - 0,27$, где В — возраст (в годах), Р — рост, М — масса тела, АДД и АДС — артериальное давление диастолическое и систолическое, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Оценку адаптационного потенциала проводили, исходя из нормативов, предложенных Р.М. Баевским [12]: удовлетворительная адаптация была менее 2,1 усл. ед., напряженная адаптация — 2,11–3,2 усл. ед., неудовлетворительная адаптация — 3,21–4,3 усл. ед., срыв адаптации — выше 4,3 усл. ед. Методика дает возможность быстро провести диагностику и выявить детей, находящихся на реабилитационном лечении с напряжением механизмов адаптации, преморбидными состояниями и позволяет при необходимости изменять тактику реабилитации.

Для определения типа адаптационных реакций по процентному содержанию лимфоцитов в каждой возрастной группе применяли метод Л.Х. Гаркави и соавт. (1997) [13]. Реакции тренировки, спокойной активации и повышенной активации считали антистрессорными.

Для оценки эффективности медицинской реабилитации применяли модифицированную шкалу Ashworth: 0 — нет повышения мышечного тонуса; 1 балл — легкое повышение тонуса в виде кратковременного напряжения и быстрого расслабления мышц; 1+ баллов — легкое повышение тонуса в виде кратковременного напряжения мышцы с минимальным сопротивлением при продолжении пассивного движения (менее половины амплитуды); 2 балла — повышение мышечного тонуса выражено во время всего пассивного движения, движения не затруднены; 3 балла — мышечный тонус повышен значительно, затруднены пассивные движения; 4 балла — при сгибании или разгибании пораженные конечности не двигаются.

Для сравнения уровня двигательного развития использована шкала оценки больших моторных функций (GMFCS) по уровням. Шкала состоит из 5 уровней, где 5 — у детей нет самостоятельной двигательной активности, вертикализация с применением вспомогательных средств, 4 уровень — дети могут сидеть с помощью рук, передвигаться перекатом, 3 уровень — дети сидят с поддержкой, ползают по-пластунски, 2 уровень — дети могут стоять на чет-

вереньках, вставать с опорой, ходить со вспомога-
тельными средствами, 1 уровень — дети могут пере-
двигаться самостоятельно.

Полученные результаты были статистически
проанализированы с помощью пакета приклад-
ных программ IBM SPSS Statistics 23 для Windows.
Качественные показатели анализировали методом
группировки данных в таблицы сопряженности
по критерию кси-квадрат (χ^2 Пирсона). Количе-
ственные данные анализировали по критерию Вил-
коксона. Различия считали статистически значи-
мыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с эти-
ческими нормами Хельсинской декларации (2013 г.)
на основе получения информированного доброволь-
ного согласия родителей (законных представителей)
пациентов.

Результаты

В ходе исследования установлено по методу
Р.М. Баевского и соавт. (1987) [11], что адаптацион-
ный потенциал до реабилитации в основной группе
был удовлетворительным у 12 (40,0%) пациентов,
напряженным — у 12 (40,0%), неудовлетворитель-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики групп до реабилитации
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the groups before rehabilitation

Характеристика		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=29)	χ^2 Пирсона	p
Возраст, годы		2,83±0,24; SD=1,37; Me=3,00 [2,00; 4,00]	3,00±0,24; SD=1,31; Me=3,00 [2,00; 4,00]	0,494	0,974
Пол, абс. (%)	мальчики	15 (50,0)	14 (48,3)	0,18	0,892
	девочки	15 (50,7)	15 (51,7)		
Шкала GMFCS	2-й уровень	4 (13,3)	1 (3,4)	3,009	0,390
	3-й уровень	11 (36,7)	8 (27,6)		
	4-й уровень	8 (26,7)	10 (34,5)		
	5-й уровень	7 (23,3)	10 (34,5)		
Шкала Ash- worth	1 балл	7 (23,3)	1 (3,4)	5,050	0,168
	2 балла	13 (43,3)	15 (51,7)		
	3 балла	8 (27,6)	10 (34,5)		
	4 балла	2 (6,7)	3 (10,3)		

Таблица 2. Методики медицинской реабилитации по группам
Table 2. Methods of medical rehabilitation by groups

Группа	Процедура
Группа сравнения (n=29) Курс реабилитации: 10 процедур, ежедневно. Проведено 2 курса медицинской реабилитации с перерывом 3 мес	Пневмомассаж опорных зон стоп на аппарате «Корвит», 20 мин
	Лечебная гимнастика, включающая онтогенетическую гимнастику по методу В. Войта, 30 мин
	Магнитотерапия на воротниковую зону
	СМТ на пояснично-крестовую зону
	Массаж медицинский, 30 мин
	Процедуры в иммерсионной ванне, 20 мин
Основная группа (n=30) Курс реабилитации: 10 процедур, ежедневно. Проведено 2 курса медицинской реабилитации с перерывом 3 мес	Пневмомассаж опорных зон стоп на аппарате «Корвит», 20 мин
	Лечебная гимнастика, включающая онтогенетическую гимнастику по методу В. Войта, 30 мин
	Магнитотерапия на воротниковую зону
	СМТ на пояснично-крестовую зону
	Массаж медицинский, 30 мин
	Процедуры в иммерсионной ванне, 20 мин
	Китайский массаж «туйна»
	Краниопунктура
	Классическая акупрессура в сочетании с Су-джок терапией 1 раз в день. Во время массажа уделялось внимание правильной технике и сохранению тепла. Использовали метод давления на акупунктурные точки, 30–45 мин

Примечание. СМТ — синусоидально модулированный ток.

ным — у 6 (20,0%). В группе сравнения адаптационный потенциал был удовлетворительным у 17 (58,6%) пациентов, напряженным — у 8 (27,6%), неудовлетворительным — у 4 (13,8%). Статистически значимой разницы по данным в группах не получено (χ^2 Пирсона 2,046; $p=0,360$).

После проведения реабилитационных мероприятий адаптационный потенциал в основной группе стал удовлетворительным у 11 (36,7%) пациентов, напряженным оставался у 13 (43,3%), неудовлетворительным — у 5 (20,0%). В группе сравнения удовлетворительным адаптационный потенциал был у 12 (41,4%) пациентов, напряженным — у 13 (44,8%), неудовлетворительным — у 3 (10,3%). При сравнении адаптационного потенциала после реабилитации по данной методике статистически значимой разницы не получено (χ^2 Пирсона 0,527; $p=0,913$).

Оценка динамики адаптационных реакций до и после реабилитационных мероприятий в сравнении, где основной оценочный показатель — процентное содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле по Л.Х. Гаркави (1997) [13], представлена в табл. 3. По полученным данным, как в основной группе, так и в группе сравнения после проведения реабилитации отмечена реакция переактивации, реакции стресса не выявлено ни в одной из групп (χ^2 Пирсона 0,531; $p=0,927$).

При сравнении динамики мышечного тонуса до и после медицинской реабилитации по модифицированной шкале Ashworth (рис. 1) в основной группе отмечена выраженная положительная динамика в виде статистически значимого снижения мышечного тонуса (χ^2 Пирсона 17,802; $p=0,001$), в группе сравнения достоверных результатов не отмечено (χ^2 Пирсона 6,008; $p=0,119$). Установлено, что при оценке динамики до и после проведения реабилитационных мероприятий по шкале GMFCS в основной группе статистически значимо было выражено улучшение двигательных функций (χ^2 Пирсона 15,180; $p=0,04$), чем в группе сравнения (рис. 2).

Заключение

Реабилитационная программа, направленная на коррекцию двигательных нарушений у детей с церебральным параличом, имела комплексный характер. Адаптационный потенциал у детей с детским церебральным параличом при проведении медицинской реабилитации с включением в комплекс методов китайской традиционной медицины не менялся после реабилитации, данных о срыве адаптационных реакций не получено. Это позволяет констатировать безопасность применения точечного массажа как метода традиционной китайской медицины в составе комплексной программы реабилитации. Наличие положительной динамики мышечного

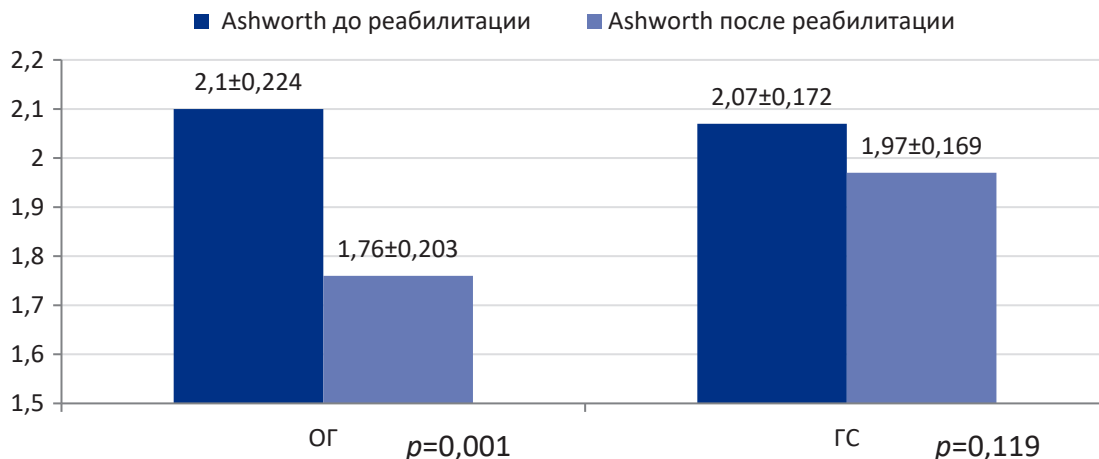


Рис. 1. Динамика мышечного тонуса по шкале Ashworth в группе сравнения (ГС) и основной группе (ОГ).

Fig. 1. Dynamics of muscle tone according to the Ashworth scale in the comparison group (ГС) and the main group (ОГ).

Таблица 3. Динамика адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави до и после реабилитационных мероприятий

Table 3. Dynamics of adaptation reactions according to L.Kh. Garkavi before and after rehabilitation measures

Период исследования	Группа	Тренировка	Спокойная активация	Повышенная активация	Переактивация
До	ОГ (n=30)	9 (30,0%)	16 (53,3%)	6 (20,0%)	—
	ГС (n=29)	10 (34,4%)	14 (48,3%)	6 (20,6%)	—
После	ОГ (n=30)	4 (13,1%)	15 (50,0%)	10 (33,3%)	1 (3,3%)
	ГС (n=29)	5 (17,2%)	14 (48,3%)	8 (27,5%)	2 (6,9%)

Примечание. ОГ — основная группа; ГС — группа сравнения.

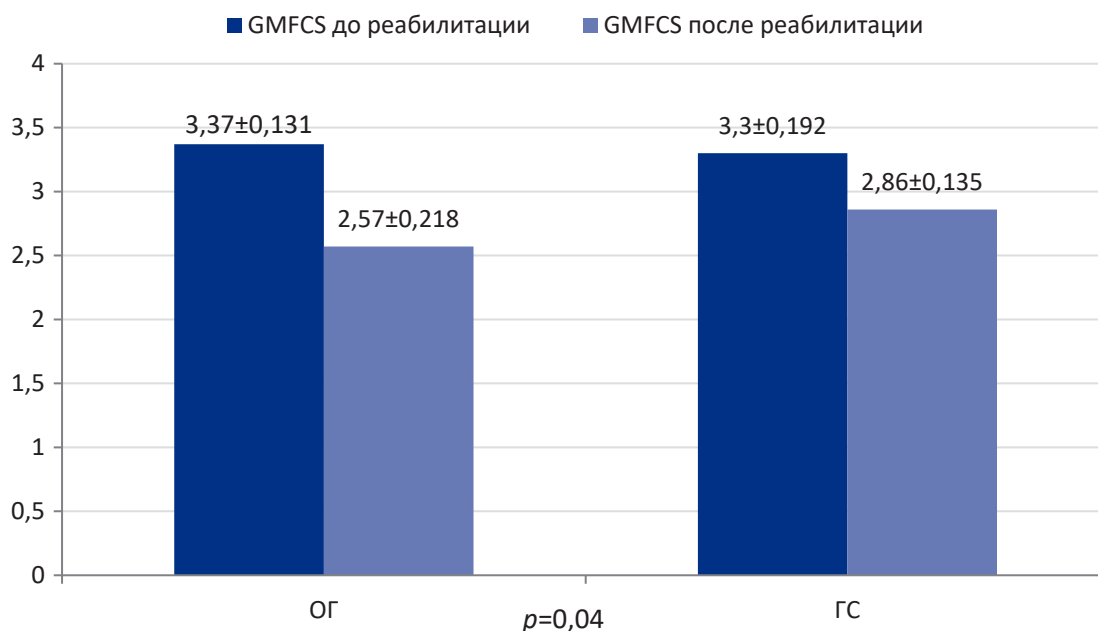


Рис. 2. Динамика моторных навыков по шкале GMFCS по уровням.

Fig. 2. Dynamics of motor skills according to the GMFCS scale by levels.

тонуса у детей со спастическими формами детского церебрального паралича дает возможность сделать вывод, что включение метода китайской традици-

онной медицины в комплексную реабилитацию повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Kang X., Huang Y., Zheng Y., Zhang Q., Gong R., Tan J., et al. Meta-analysis of the efficacy of Jingjin acupuncture therapy in the treatment of spastic cerebral palsy. *Front Neurol* 2024; 15: 1358732. DOI: 10.3389/fneur.2024.1358732
- Cheng Y.Y., Huang Y.Y., Yang T.H., Chang Y.J., Fu R.H., Chen H.Y. Acupuncture and Acupoints for Managing Pediatric Cerebral Palsy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthcare (Basel)* 2024; 12(17): 1780. DOI: 10.3390/healthcare12171780
- Xue Y., Shi S., Zheng S., Yang Z., Xu J., Gong F. Therapeutic effect of scalp-based acupuncture and moxibustion as an adjunctive treatment on children with cerebral palsy comparing to conventional rehabilitation therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Pediatr* 2022; 11(5): 631–641. DOI: 10.21037/tp-22–85
- Zhang C., Xiong G., Wang J., Shi X., Guo T., Jin Y., et al. A multicenter, randomized controlled trial of massage in children with pediatric cerebral palsy: Efficacy of pediatric massage for children with spastic cerebral palsy. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(5): e23469. DOI: 10.1097/MD.00000000000023469
- Orhan C., Kaya Kara O., Kaya S., Akbayrak T., Kerem Gunel M., Baltaci G. The effects of connective tissue manipulation and Kinesio Taping on chronic constipation in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil* 2018; 40(1): 10–20. DOI: 10.1080/09638288.2016.1236412
- Ростачева Е.А. Рефлексотерапия в комплексной реабилитации детей со спастической формой детского церебрального паралича. *Медицина: теория и практика* 2019; 4(С): 475–476. [Rostacheva E.A. Reflexotherapy in complex therapy of children with spastic cerebral palsy. *Medicina: teoria i praktika* 2019; 4(С): 475–476. (in Russ.)]
- Ростачева Е.А., Суслова Г.А. Комбинированные методики рефлексотерапии с применением фармакопунктуры в реабилитации больных детским церебральным параличом *Children's Medicine of the North-West* 2021; 9(1): 303–304. [Rostacheva E.A., Suslova G.A. Combined methods of reflexology with the use of pharmacopuncture in the rehabilitation of patients with cerebral palsy *Children's Medicine of the North-West* 2021; 9(1): 303–304. (in Russ.)]
- Ростачева Е.А., Суслова Г.А., Ростачева А.А., Суслов В.М., Булина О.В. Оригинальные методики рефлексотерапии с применением фармакопунктуры в реабилитации больных детским церебральным параличом *Физиотерапевт* 2024; 1: 34–43. [Rostacheva E.A., Suslov V.M., Bulina O.V. Original methods of reflexology using pharmacopuncture in the rehabilitation of patients with cerebral palsy. *Fizioterapevt* 2024; 1: 34–43. (in Russ.)] DOI 10.33920/med-14–2401–04
- Ахмадов Т.З., Умханов Х.А., Ахмадов М.П., Батаева М.А. Место и роль традиционной китайской медицины в комплексном восстановительном лечении детей с церебральными параличами. *Вестник физиотерапии и курортологии* 2015; 21(2): 100. [Akhmedov T.Z., Umkhanov H.A., Akhmedov M.P., Bataeva M.A. The place and role of traditional Chinese medicine in the complex rehabilitation treatment of children with cerebral palsy. *Vestnik fizioterapii i kurortologii* 2015; 21(2): 100. (in Russ.)]
- Ахмадов Т.З. Возможности традиционной китайской медицины в реабилитации больных ДЦП. *Доброхотовские чтения: Материалы II междисциплинарной научной конференции, посвященной 85-летию Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, 06–07 октября 2017 года.* 2017: 123–127. [Akhmedov T.Z. Potential of Traditional Chinese Medicine in Rehabilitation of Patients with Cerebral Palsy *Dobrokhотов Readings: Pro-*

ceedings of the II interdisciplinary scientific conference dedicated to the 85th anniversary of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, October 6–7, 2017. 2017: 123–127. (in Russ.) EDN XUUICD]

11. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Просвещение, 1997; 605. [Baevsky R.M., Berseneva A.P. Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. M.: Prosveshhenie, 1997; 605. (in Russ.)]
12. Баевский Р.М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья. Российский физиологиче-

ский журнал им. И.М. Сеченова 2003; 4(89): 473–487. [Baevsky R.M. Concept of physiological norm and criteria of health. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2003; 4(89): 473–487. (in Russ.) EDN MPOBCZ]

13. Гаркави Л.Х., Квакуина Е.Б. О принципах и способах коррекции психофизического состояния человека с позиции теории адаптационных реакций. Известия ТРТУ 1998; 4(10): 3–5. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B. On the principles and methods of correcting the psychophysical state of a person from the standpoint of the theory of adaptive reactions. Izvestija TRTU 1998; 4(10): 3–5. (in Russ.)]

Поступило: 20.02.25

Received on: 2025.02.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Оценка влияния ингибитора VEGF (афлиберцепт) на организм недоношенного ребенка

Е.В. Барбарич², Е.Е. Сидоренко^{1,2}, А.И. Крапивкин^{1,2}, В.Е. Лоскутова^{1,2}, П.А. Романов²¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;²Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Evaluation of the effect of a VEGF inhibitor (aflibercept) on the body of a premature baby

E.V. Barbarich², E.E. Sidorenko^{1,2}, A.I. Krapivkin^{1,2}, V.E. Loskutova^{1,2}, P.A. Romanov²¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;²V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

Цель. Оценить влияние интравитреального введения афлиберцепта на функции почек и печени недоношенных детей, получающих лечение по поводу ретинопатии недоношенных

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое включены 16 детей, получавших лечение афлиберцептом в период с 2021 года по поводу ретинопатии недоношенных. Для оценки состояния почек и печени использовалось ультразвуковое исследование с доплерографией. Исследование проводилось на современном оборудовании с использованием линейного и конвексного датчиков.

Результаты. У большинства детей (75–90%) не выявлено значимых структурных изменений печени и почек. Средние размеры органов и показатели кровотока находились в пределах возрастной нормы. Выявленные случаи пиелозктазии и добавочных сосудов соответствуют популяционной частоте у недоношенных детей и не требуют коррекции терапии. Патологические изменения печени, отсутствовали у всех обследованных детей.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о безопасности применения афлиберцепта в лечении ретинопатии недоношенных в отношении состояния почек и печени. Выявленные изменения соответствуют общему состоянию недоношенных детей и не могут быть однозначно связаны с применением препарата. Для уточнения долгосрочных эффектов ингибиторов СЭФР терапии необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой и более длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: недоношенные дети, ретинопатия недоношенных, афлиберцепт, ультразвуковое исследование, почки, печень, безопасность лечения.

Для цитирования: Барбарич Е.В., Сидоренко Е.Е., Крапивкин А.И., Лоскутова В.Е., Романов П.А. Оценка влияния ингибитора VEGF (афлиберцепт) на организм недоношенного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:2(2): 38–42. DOI: 10.21508/1027–4065–2025–70–2 (ч.2)–38–42

Purpose. To evaluate the effect of intravitreal aflibercept on renal and hepatic function in preterm infants treated for retinopathy of prematurity.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted, which included 16 children treated with aflibercept since 2021 for retinopathy of prematurity. Ultrasound with Doppler was used to assess the condition of the kidneys and liver. The study was carried out on modern equipment using linear and convex sensors.

Results. Most children (75–90%) did not show significant structural changes in the liver and kidneys. Average organ sizes and blood flow indices were within the age norm. The identified cases of pyelectasis and additional vessels correspond to the population frequency in premature infants and do not require correction of therapy. Pathological changes in the liver were absent in all examined children.

Conclusions. The results of the study indicate the safety of aflibercept in the treatment of retinopathy of prematurity in terms of kidney and liver health. The changes identified correspond to the general health of premature infants and cannot be unambiguously associated with the use of the drug. Further studies with a larger sample and a longer observation period are needed to clarify the long-term effects of VEGF inhibitor therapy.

Key words: premature infants, retinopathy of prematurity, aflibercept, ultrasound, kidneys, liver, treatment safety

For citation: Barbarich E.V., Sidorenko E.E., Krapivkin A.I., Loskutova V.E., Romanov P.A. Evaluation of the effect of a VEGF inhibitor (aflibercept) on the body of a premature baby. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2025; 70:2(2): 38–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2025–70–2 (p.2)–38–42

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Барбарич Елена Валерьевна — младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ORCID: 0000–0002–0124–9786

Сидоренко Евгений Евгеньевич — д.м.н., профессор, кафедра офтальмологии института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-офтальмолог ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000–0002–2177–5134

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед.

помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0002–4653–9867

Лоскутова Виктория Евгеньевна — младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», ассистент кафедры офтальмологии института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5709–9871

Романов Павел Анатольевич — Заведующий отделением лучевой диагностики и научный сотрудник, врач-рентгенолог ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000–0002–1898–7769

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Ретинопатия недоношенных остается одной из наиболее актуальных проблем в современной офтальмологии и педиатрии. Это заболевание является ведущей причиной детской слепоты и инвалидности во всем мире; его частота варьируется в зависимости от региона и уровня развития медицинской помощи, достигая в некоторых странах 30–40% среди недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении [1].

Ретинопатия недоношенных представляет собой заболевание, характеризующееся нарушением нормального развития сосудов сетчатки. Важным аспектом патогенеза является незрелость ауторегуляции этих сосудов у недоношенных детей. Как показали исследования Сидоренко Е.И., незрелая ауторегуляция сосудов сетчатки неадекватно реагирует на кислород, вызывая выраженный ангиоспазм и циркуляторные расстройства, что усугубляет общую гипоксию тканей глаза [2]. А гипоксия сетчатки, стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), однако при ретинопатии недоношенных его избыточная продукция приводит к патологическому разрастанию сосудов, что сопровождается повышенной проницаемостью и риском кровоизлияний. Это может привести к отслойке сетчатки и необратимой потере зрения. [3]

В настоящее время для лечения ретинопатии недоношенных используют различные методы, включая лазерную коагуляцию и ингибиторы СЭФР. Выбор метода зависит от стадии заболевания, локализации поражения и общего состояния ребенка. [4] Применение ингибиторов СЭФР, таких как афлиберцепт, показало высокую эффективность в лечении пороговых стадий ретинопатии недоношенных и задней агрессивной ретинопатии недоношенных [5]. Однако, несмотря на эффективность этих методов, вопрос о безопасности ингибиторов СЭФР препаратов, в частности афлиберцепта, остается открытым, особенно в отношении их системного воздействия на организм недоношенных детей.

Афлиберцепт — рекомбинантный химерный белок, действующий как «ловушка» для СЭФР-А, СЭФР-В и плацентарного фактора роста, широко применяется в лечении ретинопатии недоношенных, особенно в случаях агрессивного течения заболевания. Его механизм действия заключается в ингибировании ангиогенеза и снижении проницаемости сосудов, что позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и снизить риск слепоты [4,6]. Однако, несмотря на успешное применение афлиберцепта в клинической практике, существует потенциальный риск системного воздействия препарата на организм недоношенных детей, что требует дальнейшего изучения.

Особые опасения вызывает возможное влияние афлиберцепта на функции почек и печени у недоношенных детей. Незрелость этих органов может

способствовать системному распространению препарата, что потенциально может привести к нежелательным эффектам. Однако, согласно данным ряда исследований, концентрация афлиберцепта в системном кровотоке после интравитреального введения минимальна, а период полувыведения сравнительно короткий, что снижает риск долгосрочных побочных эффектов [3].

Современные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), играют ключевую роль в оценке состояния внутренних органов у недоношенных детей. УЗИ позволяет неинвазивно и безопасно оценить структуру и функцию почек и печени, что особенно важно для детей, получающих терапию ингибиторами СЭФР. В данном исследовании использовалась современная методика УЗИ с доплерографией, которая обеспечивает высокую точность в оценке кровотока и структурных изменений органов. Это позволяет выявить даже минимальные отклонения, что делает метод незаменимым для мониторинга состояния недоношенных детей, получающих лечение афлиберцептом.

Тем не менее, вопрос о безопасности терапии ингибиторами СЭФР для почек и печени недоношенных детей остается недостаточно изученным. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, носят ограниченный характер и не позволяют сделать однозначных выводов о долгосрочных последствиях применения афлиберцепта [7]. В связи с этим, актуальным является проведение дальнейших исследований, направленных на оценку безопасности препаратов и оптимизацию тактики лечения ретинопатии у недоношенных детей.

Цель исследования

Оценить влияние интравитреального введения афлиберцепта на функции почек и печени недоношенных детей, получающих лечение по поводу ретинопатии недоношенных

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, включающее недоношенных детей с диагностированной ретинопатией недоношенных, получавших интравитреальное введение афлиберцепта в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России №226, все родители или законные представители пациентов предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 16 недоношенных детей, разделенные на 2 группы. 1 группа — 8 детей с возрастом от 1 до 2 лет, 2 группа 8 детей — с возрастом от 3 до 4 лет. У всех диагностирована ретинопатия недоношенных (рис. 1), требующая лечения по стан-

дартным критериям. Всем детям было выполнено по одной интравитреальной инъекции препарата в правый и левый глаз соответственно с 2021 года в течении первого месяца жизни.

Диагнозы исследуемых детей



Рис. 1. Диагнозы исследуемых детей.

Fig. 1. Diagnoses of the studied children.

Критерии исключения: наличие врожденных аномалий почек или печени, тяжелые сопутствующие заболевания.

Для оценки влияния афлиберцепта на почки и печень, всем детям было выполнено в отдаленном периоде ультразвуковые исследования мочевыводящих путей и брюшной полости. Данные включали информацию о состоянии почек и печени.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате PHILIPS PureWave с использованием линейных и конвексных датчиков. Все исследования выполнялись одним и тем же специалистом с целью минимизации межоператорской вариабельности. Для оценки кровотока использовалась доплерография, которая позволяла измерить индекс резистентности и линейную скорость кровотока в сосудах почек и печени.

Сравнение размеров правых почек у детей от 1 до 2 лет

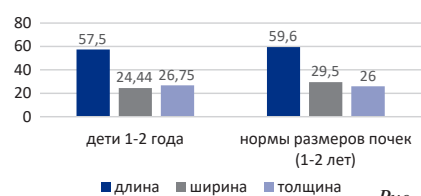


Рис. 2

Сравнение размеров левых почек у детей от 1 до 2 лет

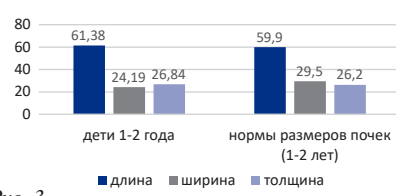


Рис. 3

Сравнение размеров правых почек у детей от 3 до 4 лет

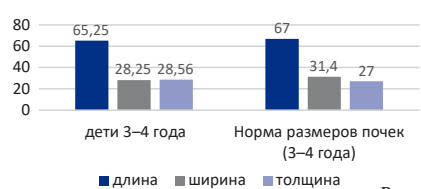


Рис. 4

Сравнение размеров левых почек у детей от 3 до 4 лет

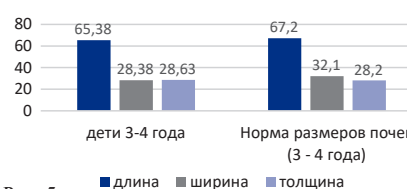


Рис. 5

Рис. 2–5. Сравнение размеров почек у детей

Fig. 2–5. Comparison of kidney size in children.

Результаты и обсуждения

Результаты УЗИ почек

У всех обследованных детей при ультразвуковом исследовании почек выявлено типичное положение, правильная форма и ровный контур органов. Средние размеры почек и сравнение с возрастными нормами представлены на рисунках 2–5.

На основании представленных данных выявлены следующие закономерности:

Сравнение с возрастными нормами:

У детей 1–2 лет размеры почек (длина, ширина, толщина) были меньше референсных значений на 3–17%, наиболее выраженное отклонение отмечалось по ширине правой (24,44 мм vs 29,5 мм) и левой почки (24,19 мм vs 29,5 мм).

У детей 3–4 лет параметры приближались к норме, но сохранялось снижение ширины на 8–12% (28,25–28,38 мм vs 31,4–32,1 мм). Толщина паренхимы соответствовала норме.

Асимметрия между почками:

Левая почка во всех возрастных группах была длиннее правой (в 1–2 года: 61,38 мм vs 57,5 мм; в 3–4 года: 65,38 мм vs 65,25 мм), что согласуется с анатомическими особенностями.

Клиническая интерпретация:

Уменьшение ширины почек может указывать на замедленный рост органа у недоношенных детей, особенно в первые 2 года жизни.

Нормальная толщина паренхимы свидетельствует о сохранной структуре почечной ткани даже при общем отставании в размерах.

Толщина паренхимы в среднем составила 9,6 мм, эхогенность соответствовала норме, кортикомедуллярная дифференциация была сохранена. У одного пациента выявлено расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) правой почки до 10 мм (при референсных значениях 5–7 мм). Очаговые изменения паренхимы отсутствовали во всех случаях, кровоток характеризовался равномерным распределением.

Гемодинамические показатели почечных артерий были следующими:

индекс резистентности (ИР) на междолевых артериях — 0,62 (правая почка) и 0,60 (левая почка);

максимальная линейная скорость кровотока в стволе почечной артерии — 80,48 см/с (правая почка) и 80,61 см/с (левая почка).

У двух детей обнаружены добавочные сосуды:

у первого — в правой почке (максимальная скорость кровотока 35 см/с);

у второго — в левой почке (максимальная скорость 81 см/с).

Сохранная кортикомедуллярная дифференциация, нормальный ИР междолевых артерий (0.60–0.62) и скорость кровотока (80.5–80.6 см/с) исключают нефротоксический эффект.

Результаты УЗИ печени

Средние размеры печени у недоношенных детей после терапии афлиберцептом в сравнении с возрастными нормами представлены на рисунках 6–7.

На представленных диаграммах сравнение размеров долей печени с нормой демонстрирует следующие тенденции:

Правая и левая доли печени у недоношенных детей после применения афлиберцепта соответствуют возрастным нормам, значимых отклонений не выявлено.

Относительные пропорции долей сохранены, что свидетельствует об отсутствии грубых морфологических изменений.

Незначительные вариации в размерах (если присутствуют) могут быть связаны с индивидуальными особенностями или гестационным возрастом, но не превышают клинически значимых границ.

Нижний край печени во всех случаях был острым, эхогенность не повышена, сосудистый рисунок паренхимы сохранен. Средний диаметр воротной вены — 4,6 мм, линейная скорость кровотока — 20,89 см/сек. Диаметр печеночных вен в среднем составил 3,33 мм, нижней полой вены — 7,15 мм. Кровоток был фазным во всех случаях.

Ультразвуковая картина печени у наблюдаемой группы недоношенных детей после терапии афлиберцептом не выявляет патологических изменений.

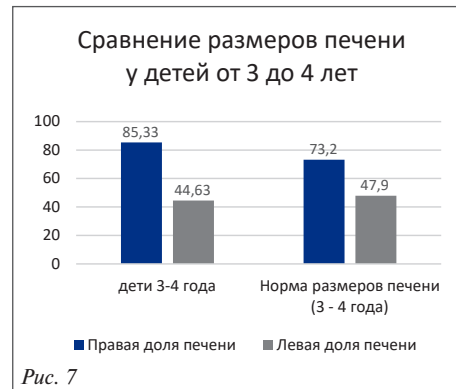


Рис. 7

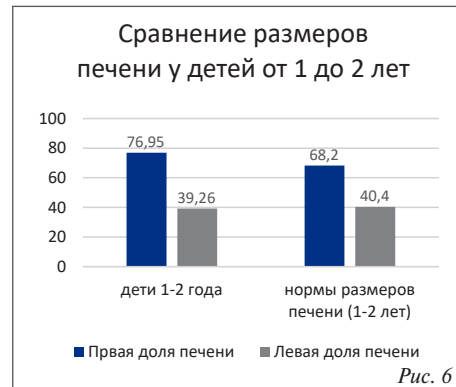


Рис. 6

Рис. 6–7. Сравнение размеров печени у детей
Fig. 6–7. Comparison of liver size in children

Параметры паренхимы, сосудистого русла и размеров долей соответствуют возрастным нормам, что указывает на отсутствие негативного влияния препарата на печеночную архитектуру в раннем периоде наблюдения.

Заключение

Проведенное исследование позволило оценить влияние интравитреального введения афлиберцепта на состояние почек и печени у детей с ретинопатией недоношенных. Результаты ультразвукового исследования показали, что у большинства детей (75–90%) не выявлено значимых структурных изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Выявленные случаи пиелозктазии и добавочных сосудов соответствуют популяционной частоте у недоношенных детей и не требуют коррекции терапии. Средние размеры органов и показатели кровотока находились в пределах возрастной нормы, что свидетельствует об отсутствии выраженного негативного влияния препарата на исследуемые органы.

Полученные данные подтверждают безопасность применения афлиберцепта в лечении ретинопатии у недоношенных детей в отношении функций почек и печени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.Е. Лечение ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2018; 3: 51–55. [Sidorenko E.E. Treatment of retinopathy of prematurity. Russian pediatric ophthalmology. 2018; 3: 51–55. (in Russ.)]
2. Сидоренко Е.И. Проблемы ангиогенеза в глазу недоношенного ребенка. Российский медицинский журнал. 2018; 24(3): 124–128. [Sidorenko E.I. Problems of angiogenesis in the eye of a premature baby. Russian Medical Journal. 2018; 24(3): 124–128. (in Russ.)]
3. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Сидоренко Е.Е. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014;12(173): 240–243. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Sidorenko E.E. Use of a vascular endothelial growth factor inhibitor for abnormal proliferative angioretinopathy in a premature infant. Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta (Bulletin of Orenburg State University). 2014;12(173): 240–243. (in Russ.)]
4. Лоскутова В. Е., Сидоренко Е. Е., Назаренко А. О., Останина И. А., Суханова И.В., Мигель Д.В. Преимущества лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Российский педиатрический журнал. 2021; 4: 4–5. [Loskutova V. E., Sidorenko E. E., Nazarenko A. O., Ostanina I. A., Sukhanova I. V., Miguel D. V. Advantages of treating retinopathy of prematurity using vascular endothelial growth factor inhibitors. Russian Pediatric Journal. 2021; 4: 24(4). (in Russ.)]
5. Жукова О.В., Мальцева И.А., Золотарев А.В. Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных. Клиническая офтальмология. 2020; 20(4): 216–220. [Zhukova O. V., Maltseva I. A., Zolotarev A. V. Possibilities of using vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of children with retinopathy of prematurity. Clinical ophthalmology. 2020; 20(4): 216–220. (in Russ.)]
6. Сидоренко Е.Е. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных с использованием anti-VEGF-терапии препаратом бевацизумаб. Российская детская офтальмология. 2019;2: 5–9. [Sidorenko E.E. The effectiveness of treatment of retinopathy of prematurity using anti-VEGF therapy with the drug bevacizumab. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology). 2019;2: 5–9. (in Russ.)] DOI: 10.25276/2307–6658–2019–2–5–92
7. Сидоренко Е.Е. Преимущества лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Российский педиатрический журнал. 2021; 4: 265–266. [Sidorenko E.E. Advantages of treating retinopathy of prematurity using vascular endothelial growth factor inhibitors. Russian Pediatric Journal. 2021; 4: 265–266. (in Russ.)]

Поступило: 20.02.25

Received on: 2025.02.20

Вклад авторов в работу

Е.В. Барбарич: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Е.Е. Сидоренко: написание текста, редактирование и окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

А.И.Крапивкин: редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

В.Е. Лоскутова: сбор, анализ и обработка материала, редактирование текста.

П.А. Романов: сбор и анализ материала

Финансирование:

Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство:

Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию:

Письменное согласие на публикацию этого материала было получено.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Author's contribution

E.V. Barbarich: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

E.E. Sidorenko: writing the text, editing and final approval of the version to be published.

A.I. Krapivkin: editing, final approval of the version to be published

V.E. Loskutova: collection, analysis and processing of material, text editing.

P.A. Romanov: collection and analysis of material

Funding:

The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship:

All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication:

Written consent was obtained for the publication of this material.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Новые лабораторные показатели полисистемной митохондриальной недостаточности у детей

И.С. Мамедов¹, О.А. Перевезенцев^{1,2}, И.В. Золкина³, М.А. Асадуллаева¹

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

³ООО «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед», Москва, Россия

New laboratory indicators of polysystemic mitochondrial failure in children

I.S. Mamedov¹, O.A. Perevezentsev^{1,2}, I.V. Zolkina³, M.A. Asadullaeva¹

¹Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³Clinic of new medical technologies «ArchiMed», Moscow, Russia

Известно, что методы биопсии и секвенирования ДНК используются для диагностики митохондриальных заболеваний, но такие варианты диагностики доступны не для всех тканей, особенно для ЦНС. В статье анализируется эффективность биомаркеров в диагностике митохондриальной дисфункции.

Цель исследования. Усовершенствование диагностической панели биомаркеров при митохондриальных нарушениях у детей на основе ряда потенциальных лабораторных показателей, таких как FGF-21 и GDF-15 лактат, пируват, креатинин, ацилкарнитины.

Материалы и методы. Проанализированы данные 82 пациента в возрасте от 1 до 17 лет. Измеряли уровни указанных биомаркеров у пациентов с подозрением на митохондриальные заболевания. Для каждого биомаркера рассчитаны чувствительность и специфичность, площадь под характеристической кривой (AUC).

Результаты. Для FGF-21 площадь AUC составила $0,862 \pm 0,091$, чувствительность — 80% у пациентов с митохондриальными нарушениями, специфичность — от 88 до 100%. GDF-15 продемонстрировал наибольшую AUC среди изученных биомаркеров ($0,898 \pm 0,103$), чувствительность — 92%, специфичность — от 91 до 100%, что указывало на его особенно высокую прогностическую эффективность. Исследование лактата выявило, что при повышении его уровня у пациентов с митохондриальными нарушениями в 37 случаях из 52 чувствительность составила 75%, специфичность — от 85 до 100%, средняя — AUC $0,861 \pm 0,049$, а при повышенном уровне креатинина чувствительность была ниже и составила 35,7% (19 из 52 детей с митохондриальными нарушениями). Для пирувата AUC составила $0,835 \pm 0,106$, подтверждая его информативность как дополнительного биомаркера вместе с лактатом.

Заключение. Исследования показали, что новые показатели FGF-21 и GDF-15 особенно выделяются своей диагностической ценностью и могут быть рекомендованы для широкого применения в медицинской практике.

Ключевые слова: дети, митохондриальные заболевания, ВЭЖХ-МС/МС, лактат, FGF-21, GDF-15.

Для цитирования: Мамедов И.С., Перевезенцев О.А., Золкина И.В., Асадуллаева М.А. Новые лабораторные показатели полисистемной митохондриальной недостаточности у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 43–47. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)-43-47

It is known that biopsy and DNA sequencing methods are used to diagnose mitochondrial diseases, but such diagnostic options are not available for all tissues, especially for the central nervous system. This article analyzes the effectiveness of biomarkers — FGF-21 and GDF-15, lactate, pyruvate, creatinine, acylcarnitines — in the diagnosis of mitochondrial dysfunction.

The aim of the work: to improve the diagnostic panel of biomarkers for mitochondrial disorders in children based on a number of potential laboratory parameters, such as FGF-21 and GDF-15 lactate, pyruvate, creatinine, acylcarnitines.

Materials and methods. Eighty-two patients aged 1 to 17 years were analyzed. The levels of these biomarkers were measured in patients with suspected mitochondrial diseases. For each biomarker, sensitivity and specificity, area under the curve (AUC) were calculated.

Results. FGF-21 showed an AUC of 0.862 ± 0.091 and a sensitivity of 80% in patients with mitochondrial disorders, with specificity ranging from 88 to 100%. GDF-15 demonstrated the highest AUC among the studied biomarkers (0.898 ± 0.103), a sensitivity of 0.92, and a specificity of 91 to 100%, indicating its particularly high efficacy. The study of lactate revealed that with its increased level, there is a sensitivity of 75% in patients with mitochondrial disorders (MD), which was confirmed in 37 cases out of 52, and a specificity from 85 to 100%, the average AUC was 0.861 ± 0.049 , and for creatinine with an increased level, the sensitivity was lower and was 35.7% (19 out of 52 children with MD. For pyruvate, AUC was 0.835 ± 0.106 , confirming its usefulness as an additional biomarker together with lactate.

Conclusion. The studies have shown that the new indicators FGF-21 and GDF-15 are particularly distinguished by their diagnostic value and can be recommended for wide use in medical practice.

Key words: children, mitochondrial diseases, HPLC-MS/MS, lactate, FGF-21, GDF-15.

For citation: Mamedov I.S., Perevezentsev O.A., Zolkina I.V., Asadullaeva M.A. New laboratory indicators of polysystemic mitochondrial failure in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2025; 70:(2/2): 43–47 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)–43–47

Митохондриальные заболевания представляют собой группу расстройств, связанных с нарушением функции митохондрий, что ведет к дефициту энергии в клетках [1]. Эти заболевания могут проявляться широким спектром клинических симптомов, от миопатий до неврологических и метаболических нарушений, что значительно затрудняет их диагностику [1, 2].

Митохондриальные заболевания — генетически обусловленные нарушения, которые могут влиять на любую систему организма, но в большей степени страдают органы с высоким энергопотреблением, такие как головной мозг, сердце и мышцы [3]. В последние годы значительно увеличилось понимание механизмов митохондриальной дисфункции, что способствовало поиску новых диагностических маркеров [4–7]. Современные исследования показывают, что изменения уровня определенных метаболитов могут отражать митохондриальные нарушения на ранних этапах развития заболевания, что открывает новые возможности для диагностики и лечения [8–10]. Современные методы диагностики основаны на комплексном подходе, который включает молекулярно-генетические исследования, биохимические анализы, гистологические и инструментальные методы.

Известно, что методы биопсии и секвенирования ДНК используются для диагностики митохондриальных заболеваний, но такие варианты диагностики доступны не для всех тканей, в частности, для ЦНС, их использование не всегда оправдано, особенно в случае детей с мало выраженными или неспецифичными симптомами [11, 12]. Существует необходимость в разработке более доступных, неинвазивных методов диагностики.

Биомаркеры, циркулирующие в крови, представляют собой важные инструменты для обнаружения митохондриальных нарушений [13, 14]. Комплексный анализ метаболических маркеров при митохон-

дриальной дисфункции позволит усовершенствовать алгоритм ранней диагностики данных нарушений.

Цель исследования: разработка алгоритма диагностики митохондриальных нарушений у детей и усовершенствование диагностической панели биомаркеров на основе ряда показателей: фибропластического фактора роста 21, фактора роста и дифференциации 15, лактата, пирувата, креатинина и ацилкарнитин.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы данные 82 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, 39 девочек и 43 мальчика. Основную группу составила 52 пациента с клиническими проявлениями митохондриальных нарушений. Группа сравнения включала 30 пациентов без проявлений митохондриальной дисфункции.

Было получено информированное согласие на участие в исследовании от родителей или законных представителей пациентов. У всех детей брали биоматериал (плазма/сыворотка, моча) согласно протоколу исследования. Измеряли содержание лактата, пирувата, креатинина, ацилкарнитин с использованием системы для высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии/масс-спектрометрии, оборудованной масс-спектрометром SciexQtrap 5500 с хроматографом Waters Acquity Premier. Определение содержания фибропластического фактора роста 21 (FGF-21) и фактора роста и дифференциации 15 (GDF-15) осуществляли на иммуноферментном анализаторе (метод ELISA). Измеряли уровни указанных биомаркеров у пациентов с подозрением на митохондриальные заболевания и в контрольной группе. Для каждого биомаркера были рассчитаны чувствительность и специфичность, площадь под характеристической кривой (AUC). AUC представляет собой меру способности теста точно классифицировать случаи с наличием заболевания и без него. Данные анализировали с использованием статистических методов для ROC-кривых.

В целях сравнения среднего значения и различий ряда показателей уровня биомаркеров группе пациентов с подозрением на митохондриальные нарушения и в группе сравнения рассчитывали критерий t Стьюдента для несвязанных совокупностей с границей значимости $p=0,05$ и критерий Манна–Уитни с такой же границей значимости. Статистические расчеты выполнены в программе Statistica SPSS.20 («IBM Corporation», США).

Результаты и обсуждение

В таблице представлен спектр нозологий, диагностированных у детей основной группы.

FGF-21 представляет собой гормон, регулирующий метаболизм углеводов и липидов, который повышается при митохондриальной дисфункции [15].

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–0783–2873
Асадуллаева Марина Александровна — врач высшей категории, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009–0006–8251–3150

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Перевезенцев Олег Александрович — к.м.н., врач лабораторной генетики научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7070–3209

344012 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., зам. ген. дир. по развитию Клиники новых медицинских технологий «АрхиМед», ORCID: 0000–0003–2117–386X

119435 Москва, Савинская набережная, д. 23, стр. 2

Таблица. Распределение пациентов по клиническим диагнозам
Table. Distribution of patients by clinical diagnoses

Заболевание (число пациентов)	Клиническое описание случаев	Этиология
Синдром Лея ($n=15$)	Неврологические симптомы, сердечные дисфункции, диспраксия, задержка психомоторного развития, задержка психомоторного развития, кардиомиопатия, детская нейродегенерация	m.T9176C (MT-ATP6), m.A14453G (Complex I ND6), мутация гена <i>NDUFAF5</i>
Синдром Пирсона ($n=9$)	Нарушение роста, мальабсорбция, лактоацидоз, аплазия костного мозга, метаболические нарушения, сидеробласты в костном мозге, микроцефалия	Крупные делеции мтДНК
Синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) ($n=11$)	Слабость мышц, деменция, афазия, миоклонии, атаксия, мигреноподобные головные боли, нарушение сознания, дыхательная недостаточность, когнитивные расстройства	m.A3243G (tRNA leucine), m.G13513A (Complex I ND5)
Синдром MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged red fiber) ($n=7$)	Миоклонии, генерализованная эпилепсия, атаксия, миопатия, непереносимость физических нагрузок, неразборчивая речь, усталость, потеря слуха, слабость конечностей	m.A8344G (tRNA lysine), m.G8363A (tRNA lysine)
Синдром Кирнса–Сейра (KSS) ($n=6$)	Блокады сердечной проводимости, задержка роста, наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, потеря зрения, прогрессирующая офтальмоплегия, тремор, атаксия	Крупные и множественные делеции мтДНК
Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия (CPEO) ($n=4$)	Малая масса тела при рождении, врожденная глухота, офтальмоплегия, птоз, страбизм, дисфагия, умственная отсталость, потеря слуха	Мутация мтДНК с вовлечением ядерных белков митохондрий

В нашем исследовании AUC для данного показателя составила $0,862 \pm 0,091$, что указывает на его высокую диагностическую эффективность, сравнимую с таковой лактата.

GDF-15 служит маркером митохондриального стресса, который вырабатывается в ответ на клеточную гипоксию и повреждение митохондрий [16]. Этот биомаркер характеризовался самой большой AUC среди всех тестируемых — $0,898 \pm 0,103$, что делает его наиболее перспективным для диагностики митохондриальных заболеваний. Однако стоит учитывать, что повышенные уровни GDF-15 также могут наблюдаться при других заболеваниях, таких как сердечная недостаточность и сахарный диабет.

Лактат — важный маркер митохондриальной дисфункции [17, 18]. Лактат был особенно информативен при выявлении пациентов с явно выраженной митохондриальной дисфункцией, но его уровень также может быть повышен при других метаболических нарушениях, таких как гипоксия или кардиомиопатии [19]. Средняя AUC для лактата составила $0,861 \pm 0,049$, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности данного маркера в диагностике митохондриальной дисфункции.

Пируват в комбинации с лактатом используется для оценки нарушений в цикле трикарбоновых кислот (Кребса) [20]. Этот биомаркер информативен для исключения нарушений функции фермента пируватдегидрогеназы, но менее специфичен, чем лактат. Сочетанная оценка уровня пирувата и других маркеров увеличивает его диагностическую ценность. AUC для пирувата составила $0,835 \pm 0,106$,

подтверждая его важность как дополнительного биомаркера вместе с лактатом. Данные о диагностической значимости 4 ключевых метаболических маркеров митохондриальной дисфункции представлены на рисунке.

Проведенный анализ подтвердил, что повышенные уровни лактата и пирувата коррелируют с нарушениями митохондриального метаболизма, особенно при заболеваниях, связанных с недостатком энергии в клетках. Например, изменение соотношения лактата и пирувата может указывать на специфические пути метаболического дисбаланса. FGF-21 и GDF-15 были идентифицированы как маркеры, чувствительные к митохондриальному стрессу, их уровни значительно повышались в ответ на митохондриальную дисфункцию в нейронных и мышечных тканях.

Результаты подчеркивают потенциал FGF-21 и GDF-15 как наиболее многообещающих новых биомаркеров для диагностики митохондриальных заболеваний. Их высокие значения AUC указывают на возможность использования этих биомаркеров в клинической практике для раннего выявления митохондриальной дисфункции. Результаты демонстрируют, что использование панели биомаркеров, включающей FGF-21, GDF-15, лактат и пируват, позволяет учитывать, как метаболические изменения, так и общеклеточный стресс. Однако важно учитывать, что лактат и пируват менее специфичны для митохондриальной дисфункции, их уровни могут быть повышены при гипоксии или других метаболических заболеваниях [15, 16].

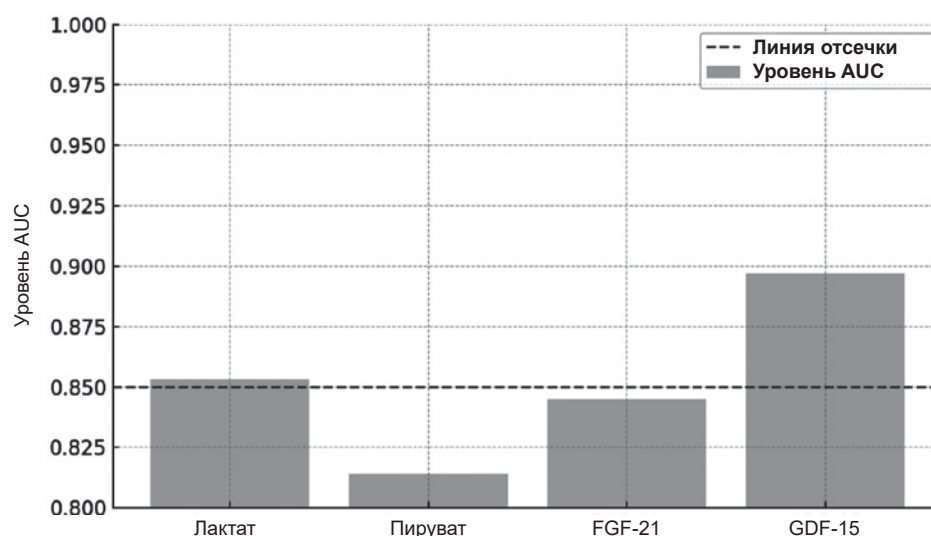


Рисунок. AUC для 4 ключевых биомаркеров митохондриальной дисфункции.

Fig. AUC levels for 4 key biomarkers of mitochondrial dysfunction.

GDF-15 проявил высочайшую диагностическую ценность, но его уровни также могут быть увеличены при сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. По данным исследований, для диагностики митохондриальных заболеваний у детей необходимо использовать несколько биомаркеров в комбинации. Важно использовать их в контексте клинических данных и других диагностических методов.

Заключение

Предложенная усовершенствованная диагностическая панель выявления митохондриальных нарушений у детей, включающая панель биомаркеров, таких как лактат, пируват, FGF-21 и GDF-15, позволяет значительно повысить точность и своевременность диагностики. Использование этих биомаркеров в комбинации поможет более точно выявлять

митохондриальные заболевания и корректировать лечение на ранних стадиях. Исследование подтверждает значение использования панели биомаркеров, которая включает оценку уровня лактата и пирувата, для диагностики митохондриальных нарушений. FGF-21 и GDF-15 особенно выделяются своей диагностической ценностью и могут быть рекомендованы для широкого применения в медицинской практике. В клинической практике данную диагностическую панель можно применять по следующей схеме: использовать лактат и пируват как маркеры первой линии, а FGF-21 и GDF-15 рекомендовать для уточнения диагноза. В дальнейшем целесообразна разработка новых комбинированных панелей биомаркеров для диагностики митохондриальных нарушений с потенциальным использованием искусственного интеллекта для улучшения диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6(5): 389–402. DOI: 10.1038/nrg1606
2. Wong L.C., 2013. Mitochondrial Disorders Caused by Nuclear Genes. New York; Springer, 2012; 352.
3. van den Heuvel L., Smeitink J. The oxidative phosphorylation (OXPHOS) system: nuclear genes and human genetic diseases. *Bioessays* 2001; 23(6): 518–525. DOI: 10.1002/bies.1071
4. Zhu X., Peng X., Guan M.X., Yan Q. Pathogenic mutations of nuclear genes associated with mitochondrial disorders. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009; 41(3): 179–187. DOI: 10.1093/abbs/gmn021
5. Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol* 2016; 7(3): 122–137. DOI: 10.1159/000446586
6. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R., et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2015; 17(9): 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
7. Parikh S., Goldstein A., Karaa A., Koenig M.K., Anselm I., Brunel-Guitton C., et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2017; 19(12): 1380. DOI: 10.1038/gim.2017.107
8. Shayota B.J. Biomarkers of mitochondrial disorders. *Neurotherapeutics* 2024; 21(1): e00325. DOI: 10.1016/j.neurother.2024.e00325
9. Hubens W.H.G., Vallbona-Garcia A., de Coe I.F.M., van Tienen F.H.J., Webers C.A.B., Smeets H.J.M., Gorgels T.G.M.F. Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review. *Mitochondrion* 2022; 62: 187–204. DOI: 10.1016/j.mito.2021.10.008
10. Starosta R.T., Shinawi M. Primary Mitochondrial Disorders in the Neonate. *Neoreviews* 2022; 23(12): e796–e812. DOI: 10.1542/neo.23–12–e796
11. Pizzamiglio C., Hanna M.G., Pitceathly R.D.S. Primary mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol* 2024; 204: 53–76. DOI: 10.1016/B978-0-323-99209-1.00004-1
12. McCormick E., Place E., Falk M.J. Molecular genetic testing for mitochondrial disease: from one generation to the next.

- Neurotherapeutics. 2013; 10(2) :251–261. DOI: 10.1007/s13311-012-0174-1
13. Boenzi S., Diodato D. Biomarkers for mitochondrial energy metabolism diseases. *Essays Biochem* 2018; 62(3): 443–454. DOI: 10.1042/EBC20170111
14. Steele H.E., Horvath R., Lyon J.J., Chinnery P.F. Monitoring clinical progression with mitochondrial disease biomarkers. *Brain* 2017; 140(10): 2530–2540. DOI: 10.1093/brain/awx168
15. Baheerathan A., Pitceathly R.D., Curtis C., Davies N.W. CSF lactate. *Pract Neurol* 2020; 20(4): 320–323. DOI: 10.1136/practneurol-2019-002191
16. Ikawa M., Okazawa H., Yoneda M. Molecular imaging for mitochondrial metabolism and oxidative stress in mitochondrial diseases and neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2021; 1865(3): 129832. DOI: 10.1016/j.bbagen.2020.129832
17. Wu W., Ziemann M., Huynh K., She G., Pang Z.D., Zhang Y., et al. Activation of Hippo signaling pathway mediates mitochondria dysfunction and dilated cardiomyopathy in mice. *Theranostics* 2021; 11(18): 8993–9008. DOI: 10.7150/thno.62302
18. Gray L.R., Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(14) :2577–2604. DOI: 10.1007/s00018-013-1539-2
19. Kilinc Y.B., Kilinc E., Danis A., Hanci F., Turay S., Ozge A., Bolay H. Mitochondrial metabolism related markers GDF-15, FGF-21, and HIF-1 α are elevated in pediatric migraine attacks. *Headache* 2023; 63(8): 1076–1086. DOI: 10.1111/head.14618
20. Varhegyi V., Modos A., Trager D., Gerszi D., Horvath E.M., Sipos M., et al. GDF-15 and mtDNA Deletions Are Useful Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance and PCOS. *Int J Mol Sci* 2024; 25(20): 10916. DOI: 10.3390/ijms252010916

Поступило: 10.02.25

Received on: 2025.02.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Метаболомные и молекулярно-генетические маркеры эпилепсии у детей на фоне ожирения

О.А. Перевезенцев^{1,2}, И.С. Мамедов¹, Е.Г. Кулакова^{1,4,5}, И.В. Золкина³, П.А. Татаринов^{1,4}, А.Е. Кессель⁵, К.В. Осипова¹

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

³ООО «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия

Metabolomic and molecular genetic markers of epilepsy in children with obesity

O.A. Perevezentsev^{1,2}, I.S. Mamedov¹, E.G. Kulakova^{1,4,5}, I.V. Zolkina³, P.A. Tatarinov^{1,4}, A.E. Kessel⁵, K.V. Osipova¹

¹Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³Clinic of new medical technologies ArchiMed, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Эпилепсия — одна из важных проблем современной неврологии. Эпилептические синдромы могут сочетаться с другой патологией, в частности, с избыточной массой тела. В настоящее время активно изучаются различные аспекты этиопатогенеза возникновения эпилептических приступов на фоне ожирения.

Цель исследования. Выявление основных метаболических и молекулярно-генетических изменений при эпилепсии у детей, ассоциированной с ожирением, для разработки персонализированного подхода к диагностике данного патологического состояния.

Материалы и методы. В исследование были включены 22 пациента в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст 11,7 года): 16 пациентов с различными эпилептическими синдромами на фоне ожирения и 6 пациентов группы сравнения. Исследование профиля из 60 органических кислот в моче проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. У 5 больных было проведено полноэкзомное секвенирование с использованием генетического анализатора HeliconG50.

Результаты. В группе пациентов с эпилепсией на фоне ожирения выявлены превышение верхней референсной границы ряда маркеров цикла трикарбоновых кислот (Кребса) — фумаровой и 2-кетоглутаровой кислот, бактериального дисбиоза и уровня молочной кислоты. Кроме того, в выборке больных, в отличие от группы сравнения, обнаружено повышение уровней ряда маркеров митохондриальной дисфункции. Полноэкзомное секвенирование у 5 пациентов с эпилепсией на фоне ожирения не выявило известных патологических мутаций.

Заключение. Выявлен ряд метаболических маркеров, ассоциированных с эпилепсией у детей на фоне ожирения. Молекулярно-генетическое исследование не выявило клинически значимых патологических мутаций. Результаты исследования подтверждают значение персонализированного подхода к диагностике и лечению данного патологического состояния и дальнейшего исследования метаболомных и молекулярно-генетических маркеров данного патологического состояния.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, ожирение, органические кислоты, высокоэффективная жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия, молекулярная генетика.

Для цитирования: Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Кулакова Е.Г., Золкина И.В., Татаринов П.А., Кессель А.Е., Осипова К.В. Метаболомные и молекулярно-генетические маркеры эпилепсии у детей на фоне ожирения. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 48–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2-48-52

Epilepsy is one of the important problems of modern neurology. Various epileptic syndromes can be comorbid with other pathologies, in particular, with excess weight. Currently, various aspects of the etiopathogenesis of epileptic seizures against the background of obesity are actively studied.

Objective. The aim of the work is to identify the main metabolic and molecular genetic changes in epilepsy in children associated with obesity in order to develop a personalized approach to the diagnosis of this pathological condition.

Materials and methods. The study included 22 patients aged from 1 year to 16 years (mean age 11.7 years): 16 patients with various epileptic syndromes against the background of obesity and 6 patients of the comparison group. The study of the profile of 60 organic acids in urine was carried out by high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. Whole exome sequencing was performed in 5 patients using a Helicon G50 genetic analyzer.

Results. In the group of patients with epilepsy against the background of obesity, the upper reference limit of a number of markers of the Krebs cycle (fumaric and 2-ketoglutaric acids), bacterial dysbiosis and lactic acid levels were exceeded. Also, in the sample of patients, in contrast to the comparison group, an increase in the levels of a number of markers of mitochondrial dysfunction was found. Whole exome sequencing of 5 patients with epilepsy against the background of obesity did not reveal known pathological mutations.

Conclusion. Thus, we have identified a number of metabolic markers associated with epilepsy in children against the background of obesity. Molecular genetic testing of a number of patients did not reveal significant pathological mutations. The results of the study confirm the importance of a personalized approach to the diagnosis and treatment of this pathological condition and further study of metabolomic and molecular genetic markers of this pathological condition.

Key words: children, epilepsy, obesity, organic acids, HPLC/MS, molecular genetics.

For citation: Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Kulakova E.G., Zolkina I.V., Tatarinov P.A., Kessel A.E., Osipova K.V. Metabolomic and molecular genetic markers of epilepsy in children with obesity. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2025; 70:(2/2): 49–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-49-52

Эпилепсия — хроническое гетерогенное неврологическое заболевание [1, 2]. Чрезвычайно высокая распространенность эпилепсии (каждый год она поражает более 70 млн человек и приводит к смерти 125 тыс. из них) делает данное заболевание одной из важнейших проблем современной неврологии [3, 4].

При эпилепсии часто наблюдаются коморбидные заболевания, такие как когнитивные, депрессивные расстройства и ожирение [1, 5, 6]. В настоящее время активно изучается этиопатогенез ожирения у детей с эпилепсией [1]. Одним из факторов увеличения массы тела при эпилептических синдромах служит прием вальпроатов. В ряде исследований показано, что вальпроат натрия может вызывать ожирение, часто в сочетании с синдромом поликистозных яичников [7–9]. Но ожирение при эпилепсии может быть связано не только с применением противосудорожных средств, но и с определенными метаболическими и молекулярно-генетическими особенностями пациентов. Поэтому важно изучение взаимосвязи эпилептических синдромов и ожирения [1].

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Перевезенцев Олег Александрович — к.м.н., врач лабораторной генетики научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7070-3209

344012 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-0783-2873

Кулакова Екатерина Геннадьевна — асс. кафедры педиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач детский-эндокринолог Морозовской детской городской клинической больницы; мл. науч. сотр., врач детский-эндокринолог научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009-0008-9525-3487

Осипова Карина Вартановна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии, ГБУЗ НПЦ специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-0531-9315

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., зам. ген. дир. по развитию Клиники новых медицинских технологий АрхМед, ORCID: 0000-0003-2117-386X 119435 Москва, Савинская набережная, д. 23, стр. 2

Татаринев Петр Анатольевич — к.м.н., доц., проф. кафедры клинической фармакологии Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины Российского национально-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0811-0653

117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Кессель Александр Евгеньевич — зав. неврологическим отделением Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6012-250x

119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, стр. 21

Результаты исследования корреляции между ожирением и эпилепсией у детей достаточно противоречивы [1]. Так, К. Zhou и соавт. [10] провели рандомизированный анализ сцепления ожирения и эпилепсии и показали их взаимосвязь. Ряд исследований показывает, что у пациентов с эпилепсией увеличивается риск ожирения [11–13]. Однако в ряде работ корреляции между ожирением и эпилепсией не выявляется [1, 14, 15]. Исследование М.Т. Pfeiffer и соавт. [16] даже выявило положительную корреляцию между недостаточной массой тела и риском возникновения эпилептических синдромов.

Цель исследования: выявление основных метаболических и молекулярно-генетических маркеров при эпилепсии у детей, ассоциированной с ожирением, для разработки персонализированного подхода к диагностике данного патологического состояния.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 22 пациента в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст 11,7 года); 15 девочек и 7 мальчиков. Пациенты были отобраны в психоневрологическом отделении №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Распределение пациентов по клиническим диагнозам представлено в табл. 1.

Таким образом, в подгруппу пациентов с различными эпилептическими синдромами и сопутствующим конституционально-экзогенным ожирением входили 16 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст 10,2 года). В группу сравнения входили 2 пациента с иммунной эпилепсией (мальчик 14 лет и девочка 9 лет) без признаков ожирения и 4 пациента с морбидным ожирением и метаболическим синдромом без признаков эпилептической активности. Было получено информированное согласие на участие в исследовании от родителей или законных представителей пациентов.

У всех детей брали утреннюю порцию мочи в стерильный контейнер для исследования профиля органических кислот методом хроматографии-масс-спектрометрии. Мочу хранили при температуре -70°C в ультранизкотемпературном морозильнике. Измерение содержания органических кислот и их производных выполняли с использованием системы для выполнения высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС), оборудованной масс-спектрометром SciexQtrap 5500 с хроматографом Waters Acquity Premier. Секвенирование экзосом ряда пациентов с эпилепсией на фоне ожирения

Таблица 1. Распределение по клиническим диагнозам пациентов исследуемой выборки и группы сравнения
Table 1. Distribution of clinical diagnoses of patients in the study sample and comparison group

Клинический диагноз	Число пациентов
Основная группа (эпилепсия + ожирение), $n=16$	
Эпилепсия неуточненная с конституционально-экзогенным ожирением и умственной отсталостью	1
Эпилепсия идиопатическая (генетическая) фокальная с конституционально-экзогенным ожирением	2
Эпилепсия генерализованная идиопатическая (генетическая). С. Дживонса. Конституционально-экзогенное ожирение	4
Эпилепсия фокальная (идиопатическая) генетическая с конституционально-экзогенным ожирением	1
Эпилепсия фокальная неизвестной этиологии с конституционально-экзогенным ожирением	1
Фокальная симптоматическая (структурная) эпилепсия с конституционально-экзогенным ожирением	4
Фокальная идиопатическая эпилепсия с вторично-генерализованными приступами и с конституционально-экзогенным ожирением	1
Синдром GEFS+ (фебрильные судороги) с конституционально-экзогенным ожирением	1
Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца) с конституционально-экзогенным ожирением	1
Группа сравнения $n=6$	
Эпилепсия фокальная неизвестной этиологии с аутоиммунным полигландулярным синдромом	1
Метаболический синдром с морбидным ожирением без эпилептической активности	3
Иммунная эпилепсия после перенесенного лимбического энцефалита	1
Фолликулярная опухоль щитовидной железы с экзогенно-конституциональным ожирением	1

проводили с использованием генетического анализатора G50 по стандартному протоколу парноконцевых прочтений.

Для сравнения среднего значения и различий ряда показателей уровня органических кислот в моче в группе пациентов с эпилепсией на фоне ожирения и в группе сравнения рассчитывали критерий t Стьюдента для несвязанных совокупностей с границей значимости $p=0,05$ и критерий Манна–Уитни с такой же границей значимости. Статистические расчеты выполнены в программе Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Основные отклонения в профиле органических кислот в моче у пациентов с различными эпилептическими синдромами на фоне ожирения выявлены у 11 из 16 пациентов в следующих метаболических показателях:

- маркеры цикла трикарбоновых кислот (Кребса),
- маркеры митохондриальной дисфункции,
- маркеры детоксикации,
- маркеры бактериального дисбиоза.

Кроме того, у данных пациентов выявлено отклонение уровня молочной кислоты за пределы референтных интервалов. Повышение уровня молочной кислоты может быть ассоциировано как с дефицитом липоевой кислоты (которая служит кофактором для пируватдегидрогеназного комплекса, преобразующего пировиноградную кислоту в ацетил-КоА, при дефиците же образуется молочная кислота), так и с рядом других метаболических изменений. В группе сравнения как у пациентов с метаболическим синдромом без признаков эпилептиче-

ской активности, так и у пациентов с нормальным индекс массы тела и эпилепсией также наблюдался выход уровня молочной кислоты в моче за референтный интервал, но только по нижней границе. Статистический анализ по критерию t и критерию Манна–Уитни между выборкой пациентов и группой сравнения показал статистически значимые различия ($p<0,05$). Кроме того, показаны более высокие средний и медианный уровень молочной кислоты в исследуемой выборке детей по сравнению с группой сравнения (табл. 2). Таким образом, в группе детей с эпилепсией на фоне ожирения наблюдались существенные метаболические нарушения.

У большинства детей с эпилепсией на фоне ожирения и у детей группы сравнения отмечено повышение уровня 4-метил-2-оксвалериановой кислоты, что может быть связано с вторичным нарушением обмена аминокислот у таких больных, ассоциированным или с метаболическим синдромом, или с иммунными нарушениями (см. табл. 2). Статистический анализ по данному метаболическому маркеру с применением критерия t не выявил достоверных различий между группой детей с эпилепсией на фоне ожирения и группой сравнения ($p>0,38$), хотя известно, что ряд моногенных нарушений обмена аминокислот может проявляться различными эпилептическими синдромами [17]. Однако ассоциация мультифакториальных эпилептических синдромов с такими нарушениями пока изучена мало, поэтому данный вопрос требует дальнейшего исследования.

У 3 пациентов основной группы выявлено повышение уровня фумаровой кислоты, которая служит

Таблица 2. Средние и медианные уровни метаболических маркеров в исследуемых группах
Table 2. Mean and median values of metabolic marker levels in the study groups

Показатель	Среднее значение	Медиана	Дисперсия	Стандартное отклонение
Уровень молочной кислоты в моче, ммоль/моль креатинина				
больные	11,51	297,52	4,62	3,81
группа сравнения	4,26	17,25	4,54	1,95
Уровень 4-метил-2-оксвалериановой кислоты в моче, ммоль/моль креатинина				
больные	0,31	0,255	0,04	0,17
группа сравнения	0,27	0,275	0,02	0,04

метаболическим маркером цикла трикарбоновых кислот (Кребса), хотя сравнительный анализ по критерию *t* Стьюдента среднего значения данного параметра в группе больных эпилепсией с ожирением ($0,94 \pm 0,24$ ммоль/моль креатинина) относительно группы сравнения ($0,27 \pm 0,22$ ммоль/моль креатинина) выявил слабые статистически значимые отличия ($p=0,053$). В настоящее время описана тяжелая моногенная патология, связанная с частичным дефицитом фермента цикла трикарбоновых кислот (Кребса) фумаразы (полная блокада данного фермента несовместима с жизнью), которая проявляется судорожным синдромом, микроцефалией, рядом дизморфических признаков и приводит к смерти больных в раннем детстве [18].

У 6 пациентов выявлено увеличение уровня 2-кетоглутаровой кислоты. Сравнительный анализ методом критерия *t* Стьюдента средней величины уровня данного метаболита ($36,6 \pm 9,91$ ммоль/моль креатинина) в группе больных против группы сравнения ($11,9 \pm 1,87$ ммоль/моль креатинина) показал статистически значимые различия между данными выборками ($p<0,02$). Статистический сравнительный анализ выборки пациентов и группы сравнения по данному метаболиту методом Манна–Уитни также выявил достоверное различие ($p<0,05$). Таким образом, данный маркер цикла трикарбоновых кислот (Кребса) может играть определенную роль в этиопатогенезе эпилептической активности нейронов коры головного мозга. Но роль нарушений в данном метаболическом цикле в этиопатогенезе эпилептических синдромов на фоне ожирения остается невыясненной. Поэтому вопрос участия компонентов цикла трикарбоновых кислот (Кребса) в этиопатогенезе метаболических форм эпилепсии требует дальнейшего изучения.

Кроме того, у ряда пациентов с эпилепсией на фоне ожирения были выявлены повышенные уровни маркеров митохондриальной дисфункции: у 5 пациентов — адипиновой кислоты, у 3 — этилмалоновой, у 1 — метилилантарной. В группе сравнения все перечисленные маркеры митохондриальной дисфункции были в пределах нормы. Статистический анализ среднего значения адипиновой кислоты в группе больных эпилепсией на фоне ожирения ($2,97 \pm 0,78$ ммоль/моль креатинина) против группы сравнения

($1,87 \pm 0,39$ ммоль/моль креатинина) не показал статистически значимых различий ($p>0,22$). Такой же анализ, проведенный для этилмалоновой кислоты ($2,79 \pm 0,42$ ммоль/моль креатинина против $1,58 \pm 0,42$ ммоль/моль креатинина, соответственно), показал статистически значимые различия ($p<0,02$).

В настоящее время установлено, что митохондриальная дисфункция может быть следствием эпилептических приступов, увеличивать энергетическую потребность нейронов и приводить к их гибели [19]. Однако роль дисфункции митохондрий в этиопатогенезе мультифакториальных эпилептических синдромов на фоне ожирения остается мало изученной, потому необходимы дальнейшие метаболические и молекулярно-генетические исследования [20].

Полноэкзомное секвенирование у 5 пациентов с эпилепсией на фоне ожирения не выявило патологически значимых мутаций. Роль молекулярно-генетических изменений, ассоциированных с данной патологией, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, в группе пациентов с различными эпилептическими синдромами на фоне ожирения выявлены следующие нарушения профиля органических кислот в моче:

- у большинства пациентов отмечены отклонения в метаболизме аминокислот, что связано с повышенными уровнями 4-метил-2-оксвалериановой кислоты;
- повышение уровня молочной кислоты может быть связано с дефицитом липоевой кислоты;
- у пациентов с повышенным уровнем фумаровой и 2-кетоглутаровой кислот имеются нарушения в цикле трикарбоновых кислот (Кребса);
- в группе пациентов с эпилепсией на фоне ожирения отмечено превышение содержания в моче ряда метаболических маркеров, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией.

Результаты нашего исследования подтверждают значение индивидуального подхода к диагностике и лечению эпилепсии у детей с ожирением. Особое внимание следует уделять исследованию митохондриальных функций и метаболических нарушений, так как они оказывают значительное влияние на клиническое течение эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Li Y.X., Guo W., Chen R.X., Lv X.R., Li Y. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2024; 19(8): e0306175. DOI: 10.1371/journal.pone.0306175
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020; 54(2): 185–191. DOI: 10.1159/000503831
3. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
4. Pong A.W., Xu K.J., Klein P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2023; 36(2): 77–85. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001144
5. Novak A., Vizjak K., Rakusa M. Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *J Clin Med* 2022; 11(1): 267. DOI: 10.3390/jcm11010267
6. Villanueva V., Artal J., Cabeza-Alvarez C.I., Campos D., Castillo A., Flórez G., et al. Proposed Recommendations for the Management of Depression in Adults with Epilepsy: An Expert Consensus. *Neurol Ther* 2023; 12(2): 479–503. DOI: 10.1007/s40120–023–00437–0
7. Sidhu H.S., Srinivasa R., Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study. *Epilepsy Res* 2018; 139: 20–27. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2017.10.016
8. Gotlib D., Ramaswamy R., Kurlander J.E., DeRiggi A., Riba M. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19(9): 58. DOI: 10.1007/s11920–017–0809–3
9. Lai W., Shen N., Zhu H., He S., Yang X., Lai Q., et al. Identifying risk factors for polycystic ovary syndrome in women with epilepsy: A comprehensive analysis of 248 patients. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(3): e13250. DOI: 10.1111/jne.13250
10. Zhou K., Yang H., Chen R., Wang W., Qu Z. Causal relationship among obesity and body fat distribution and epilepsy subtypes. *Front Neurol* 2022; 13: 984824. DOI: 10.3389/fneur.2022.984824
11. Buro A.W., Salinas-Miranda A., Marshall J., Gray H.L., Kirby R.S. Obesity and neurodevelopmental and mental health conditions among adolescents aged 10–17 years: The National Survey of Children's Health 2017–2018. *J Paediatr Child Health* 2022; 58(10): 1753–1759. DOI: 10.1111/jpc.16081
12. Lee D.H., Kim S.Y., Park J.E., Jeon H.J., Park J.H., Kawachi I. Nationwide trends in prevalence of underweight, overweight, and obesity among people with disabilities in South Korea from 2008 to 2017. *Int J Obes (Lond)* 2022; 46(3): 613–622. DOI: 10.1038/s41366–021–01030-x
13. Lee Y., Ahn Y., Cucullo L. Impact of Physical Activity and Medication Adherence on the Seizure Frequency and Quality of Life of Epileptic Patients: A Population Study in West Texas. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 4193664. DOI: 10.1155/2022/4193664
14. Chen M., Wu X., Zhang B., Shen S., He L., Zhou D. Associations of overweight and obesity with drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2021; 92: 94–99. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.07.019
15. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med* 2023; 22(2): 136–144. DOI: 10.4103/aam.aam_139_22
16. Pfeifer M.T., Kostev K., Doege C. Sex-related associations between body mass index and the incidence of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2022; 136: 108926. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108926
17. Ziegler S.G., Kim J., Ehmsen J.T., Vernon H.J. Inborn errors of amino acid metabolism — from underlying pathophysiology to therapeutic advances. *Dis Model Mech* 2023; 16(11): dmm050233. DOI: 10.1242/dmm.050233
18. Coman D., Kranc K.R., Christodoulou J. Fumarate Hydratase Deficiency. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2024.
19. Rasgado L.A., Reyes G.C., Díaz F.V. Modulation of brain glutamate dehydrogenase as a tool for controlling seizures. *Acta Pharm* 2015; 65(4): 443–452. DOI: 10.1515/acph-2015–0033
20. Desguerre I., Hully M., Rio M., Nabout R. Mitochondrial disorders and epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170(5): 375–380. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.03.010

Поступило: 06.02.25

Received on: 2025.02.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Применение ботулотоксина типа А в лечении ребенка с инфравезикальной обструкцией мочевыводящих путей

Е.Н. Врублевская^{1,2}, М.М. Ханов¹, А.А. Оганисян¹, А.С. Врублевский¹, Ф.О. Туров¹, Р.Ю. Валиев¹, С.Г. Врублевский^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Use of botulotoxine type A in the treatment of a child with infravesical obstruction of the urinary tract

E.N. Vrublevskaya^{1,2}, M.M. Khanov¹, A.A. Oganisyan¹, A.S. Vrublevskiy¹, F.O. Turov¹, R.Yu. Valiev¹, S.G. Vrublevskiy^{1,2}

¹Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Наиболее частой причиной инфравезикальной обструкции у детей служит клапан задней уретры. Не менее 30% пациентов с этим диагнозом к периоду полового созревания сталкиваются с прогрессированием хронической болезни почек и дилатацией верхних мочевых путей. С наибольшей вероятностью причиной перечисленных осложнений служит внутриутробная уретральная обструкция, влияющая на развитие всего мочевого тракта. Соблюдение алгоритмов диагностики и лечения способно привести к уменьшению числа осложнений в данной группе детей и повышению качества их жизни.

Цель сообщения: иллюстрация успешного комплексного и этапного лечения пациента с клапаном задней уретры с применением хемоденервации детрузора мочевого пузыря.

Материал и методы. Представлен клинический случай лечения пациента 2 лет с клапаном задней уретры с латентным течением инфекционного процесса, получившего хирургическую помощь с применением внутрипросветных эндохирургических методов, оперативных вмешательств с использованием открытых традиционных способов коррекции без учета возрастных, анатомических и патофизиологических особенностей мочевых путей. Этот подход привел к развитию хронической болезни почек III стадии, что потребовало длительной последующей реабилитации и предоперационной коррекции возникших осложнений с целью подготовки к повторному радикальному устранению нарушений деривации мочи и восстановлению уродинамики мочевых путей.

Результаты. Ребенку после этапной хемоденервации детрузора мочевого пузыря ботулотоксином типа А проведено успешное хирургическое лечение с применением комбинированного эндохирургического доступа с внепузырной мобилизацией мочеточников с двух сторон и классического корректного формирования уретероцистоанастомоза по методике Коэна. В катамнезе отмечается значительное улучшение пассажа мочи по мочевыводящим путям, купирование инфекционного процесса, стабилизация параметров азотистого обмена и скорости клубочковой фильтрации.

Заключение. Логистика и хирургическое лечение такого сложного порока развития, как клапан задней уретры всегда должны выстраиваться с учетом возрастной анатомии и особенностей патологических изменений для достижения желаемой цели.

Ключевые слова: дети, клапан задней уретры, хемоденервация детрузора, инфравезикальная обструкция, ботулотоксин.

Для цитирования: Врублевская Е.Н., Ханов М.М., Оганисян А.А., Врублевский А.С., Туров Ф.О., Валиев Р.Ю., Врублевский С.Г. Применение ботулотоксина типа А в лечении ребенка с инфравезикальной обструкцией мочевыводящих путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 53–59. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2-53-59

The most common cause of infravesical obstruction in children is the posterior urethral valve. At least a third of patients with this diagnosis by puberty face the progression of chronic kidney disease and dilation of the upper urinary tract. The most likely cause of the listed complications is intrauterine urethral obstruction, which affects the development of the entire urinary tract. Compliance with diagnostic and treatment algorithms can lead to a decrease in complications in this group of children and an increase in their quality of life.

The report aims to illustrate the successful comprehensive and staged treatment of a patient with a posterior urethral valve using chemodenervation of the bladder detrusor.

Materials and methods. A clinical case of the treatment of a 2-year-old patient with a posterior urethral valve and a subclinical infectious process is presented. The patient received surgical care using intraluminal endosurgical methods and surgical interventions with open traditional correction methods, without taking into account the age, anatomical, and pathophysiological features of the urinary tract. These errors subsequently led to the development of chronic kidney disease stage 3. Moving forward, the child required rehabilitation and preoperative correction of complications to prepare for the repeated radical elimination of urinary diversion disorders and the restoration of urinary tract urodynamics.

Results. The child underwent successful surgical treatment using a combined endosurgical approach after staged chemodenervation of the bladder detrusor with Botulinum toxin type A. This included extravascular mobilization of the ureters on both sides and the classic correct formation of ureterocystoanastomosis according to the Cohen method. In the 1.5-year follow-up, a significant improvement in the urine passage through the urinary tract, relief of the infectious process, stabilization of nitrogen metabolism parameters, and glomerular filtration rate are noted.

Conclusion. Logistics and surgical treatment of such a complex developmental defect as the posterior urethral valve should always be built taking into account the age-specific anatomy and the characteristics of pathological changes in order to achieve the desired goal.

Key words: children, posterior urethral valve, detrusor chemodenervation, infravesical obstruction, botulinum toxin.

For citation: Vrublevskaya E.N., Khanov M.M., Oganisyan A.A., Vrublevskiy A.S., Turov F.O., Valiev R.Yu., Vrublevskiy S.G. Use of botulinum toxin type A in the treatment of a child with infravesical obstruction of the urinary tract. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2025; 70:(2/2): 54–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-54-59

На современном этапе оказания медицинской помощи детям с урологической патологией вести речь о повсеместном и компетентном лечении пациентов с инфравезикальной обструкцией не представляется возможным. Подчас причина заключается в несвоевременной диагностике данного порока, несмотря на возможности пренатального ультразвукового сканирования, несоблюдении последовательного алгоритма обследования и лечения пациентов с учетом разнообразия клинических проявлений заболевания. Недооценка тяжести повреждения мочевого тракта в ряде случаев приводит к неблагоприятным исходам с развитием хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности.

Наиболее частой причиной инфравезикальной обструкции в педиатрической практике служат клапаны задней уретры. Три анатомических типа клапана задней уретры, впервые описанные в 1919 г. Hugh Hampton Young, легли в основу используемой до настоящего времени классификации: I тип — клапан локализуется ниже семенного бугорка и имеет створки чашеобразной формы; II тип представлен складками, идущими от семенного бугорка к шейке мочевого пузыря, и, как правило, не препятствует току мочи; III тип — клапаны, имеющие вид поперечной диафрагмы,

расположенной выше или ниже семенного бугорка [1, 2]. В клинической практике наиболее часто встречается I тип клапанов задней уретры, реже — III тип.

По данным одних авторов, распространенность клапана задней уретры составляет 1 на 5000–8000 новорожденных мальчиков, по другим данным — эта цифра достигает 1 на 50 000 [3–5]. Вариабельность статистических показателей подтверждает диагностические трудности верификации патологического состояния.

У новорожденных и детей грудного возраста инфравезикальная обструкция проявляется с первых суток жизни отсутствием или нарушением самостоятельных мочеиспусканий. Однако диагностирование клапана задней уретры у детей до 1 мес жизни происходит в 42% случаев, а до года жизни — в 33% случаев [6]. Осложнениями деривации мочи являются разнообразные варианты обструктивных уропатий, как следствие — инфекция мочевыделительной системы, нарушение азотистого обмена с развитием хронической болезни почек, требующей в последующем заместительной терапии [7–14].

Учитывая патоморфогенез, можно констатировать, что внутриутробная обструкция на уровне уретры влияет на формирование всего мочевого тракта. Так, секционные гистологические исследования, выполненные у плодов с клапаном задней уретры, свидетельствуют о гипертрофии детрузора мочевого пузыря с последующим развитием в нем склеротических изменений. Повышенное внутрипузырное давление приводит к нарушению адаптационной способности верхних мочевых путей вследствие чего развивается тот или иной вариант обструктивной уропатии с заинтересованностью уретеро-везикального соустья, и дисплазия почечной ткани, определяющая прогноз течения патологического процесса [15].

В качестве клинического примера приводим историю болезни мальчика, впервые поступившего на обследование и лечение в Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого в возрасте 1 года 1 мес.

Из анамнеза известно, что в связи с личными убеждениями родителей ультразвуковой скрининг плода выполнен впервые в III триместре и диагностирован двусторонний уретерогидронефроз. Расширение простатического отдела уретры не было визуализировано, такой важный ультразвуковой признак как «замочная скважина» также не был первоначально определен.

После рождения ребенок переведен в отделение патологии новорожденных одного из регионов РФ на 3-и сутки жизни, где в связи с капельным опорож-

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Врублевская Елена Николаевна — д.м.н., зав. хирургическим отделением №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры детской хирургии им. академика Ю.Ф. Исакова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7312-5945

Ханов Мамай Магомедханович — врач детский хирург хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-3354-5018

Оганисян Анна Арменовна — врач детский уролог-андролог хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-5495-4315

Врублевский Артем Сергеевич — к.м.н., врач детский уролог-андролог хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0001-8550-8636

Туров Филипп Олегович — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-9301-7586

Валиев Реваз Юрьевич — врач детский хирург хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-1805-9169

Врублевский Сергей Гранитович — д.м.н., зам. гл. вр. по хирургии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры детской хирургии им. академика Ю.Ф. Исакова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9400-7673

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

нением мочевого пузыря выполнено дренирование последнего уретральным катетером. По результатам постнатального ультразвукового исследования отмечалось увеличение линейных размеров почек с истончением паренхимы до 6 мм и нарушением кортико-медуллярной дифференцировки, полостная система почек была расширена до 20 мм справа и 24 мм слева, чашечки всех групп — от 7 до 13 мм, мочеточники на протяжении — от 6,5 мм в нижней трети до 9 мм в прилоханочном отделе.

В биохимическом анализе крови ребенка с рождения отмечалось нарушение азотистого обмена с повышением уоаня мочевины до 7,9 ммоль/л (при норме до 6,3 ммоль/л), и креатинина до 126 мкмоль/л (при норме до 110 мкмоль/л). По данным выполненной на 14-е сутки жизни цистоуретрографии (рис. 1) отмечены значительное расширение задней уретры диаметром до 3 см, фестончатость контура мочевого пузыря при сохранении его объема и эвакуаторной функции, пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа и слева не визуализировался. До настоящего времени микционная цистоуретрография остается основным исследованием в первичной диагностике клапана задней уретры, давая представление о функциональном и анатомическом строении нижних мочевых путей, и признана обязательным диагностическим методом с последующим построением корректного алгоритма лечения пациентов.

Несмотря на дренирование мочевого пузыря и восстановление оттока мочи при диурезе 4,5 мл на кг/ч (масса тела ребенка 4 кг), у ребенка нарастало расширение верхних мочевых путей и, как следствие, линейных размеров почек. По данным динамического ультразвукового скрининга отмечено появление неоднородного содержимого в полостной системе, что косвенно свидетельствовало о манифестации воспалительного процесса и было подтверждено результатами исследования крови, при котором выявлены повышение концентрации С-реактивного белка и лейкоцитоз. При этом в общем анализе мочи не отмечено изменений воспалительного характера, посев мочи стерил. Биохимические показатели крови не имели тенденции к улучшению, нарастали маркеры нарушения азотистого обмена, уровень мочевины повышался максимально до 17 ммоль/л, креатинина до 236 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации составляла от 11,4 до 28 мл/мин/1,73 м².

На 16-е сутки жизни ребенку выполнено первое оперативное вмешательство — трансуретральная резекция клапана задней уретры. Уретральный катетер был удален на 10-е сутки после операции, и ребенок переведен на самостоятельное мочеиспускание. В послеоперационном периоде отмечались массивная лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия, что потребовало антибактериальной и инфузионной терапии с учетом чувствительности посевов био-

логических сред. В возрасте 1 мес пациент выписан из стационара на фоне стабилизации лабораторных показателей. По данным ультразвукового исследования, сокращения показателей верхних мочевых путей не отмечено, мочеточники с обеих сторон с тенденцией к нарастанию расширения без отчетливой перистальтики.

В последующие 5 мес ребенок неоднократно проходил стационарное лечение в педиатрических отделениях в связи с фебрильными инфекциями мочевых путей. Однако добиться санации мочи и нормализации клинических показателей крови не удавалось, характер мочеиспускания не оценивался, общий диурез был адекватен водной нагрузке, сохранялись нарушения азотистого обмена, расчетная скорость клубочковой фильтрации составляла 91 мл/мин/1,73 м². В возрасте 5 мес на фоне непрерывно рецидивирующего пиелонефрита было принято решение о дренировании полостной системы почек путем наложения пункционных нефростом и повторном выполнении трансуретральной резекции клапана задней уретры в связи с нарушением деривации мочи. На 2-е сутки после операции дренирующая система справа удалена в связи с затруднением пассажа мочи. По данным ультразвукового скрининга в динамике отмечено нарастание расширения коллекторной системы почки и мочеточника справа, последний диаметром до 2 см, обеднение подкапсульного кровотока. Исследование выполнено при объеме мочевого пузыря 20 мл. Данные об эффективном объеме полого органа, наличии остаточной мочи отсутствовали. Ситуация расценена как стабильная и не требующая повторного дренирования до момента выполнения радикальной хирургической коррекции.

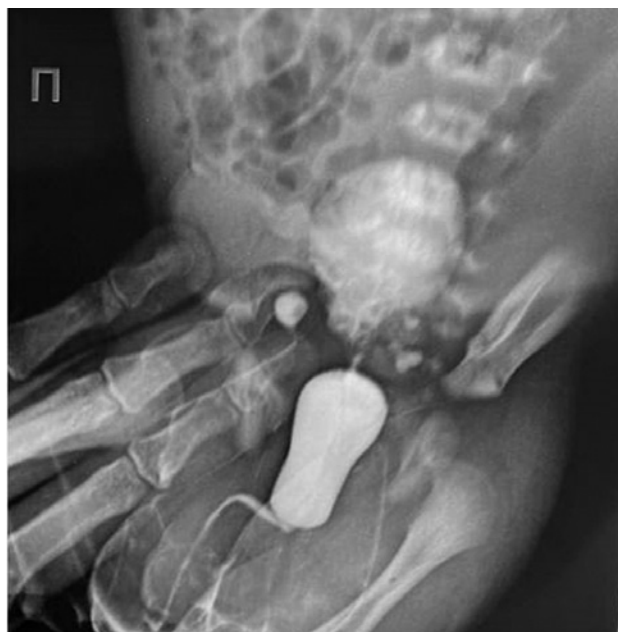


Рис. 1. Цистоуретрограмма пациента К., в возрасте 14 дней.
Fig. 1. Cystourethrogram of patient K., aged 14 days.

В возрасте 7 мес на фоне «неустойчивой» клинико-лабораторной ремиссии выполнено оперативное вмешательство — уретеронеоцистоимплантация с двух сторон по методике Козна на стентах с наложением пункционной цистостомы, так как интраоперационно не удалось установить уретральный катетер. Послеоперационный период осложнился нарушением оттока мочи по цистостоме с формированием мочевого затека. В связи с этим по экстренным показаниям на 7-е сутки после операции выполнена цистоскопия, визуализирован ложный ход в простатическом отделе уретры, восстановлен уретральный катетер, цистостомический дренаж удален. Ребенок выписан домой на 21-е сутки после реконструктивной операции.

Через 6 дней после выписки (27-е послеоперационные сутки) ребенок повторно госпитализирован в хирургический стационар в связи с подтеканием мочи из угла послеоперационной области. Выполнена цистоскопия, стенты удалены, восстановлен уретральный катетер. На 35-е послеоперационные сутки при госпитализации с жалобами на выделение мочи из области, ранее сформированной цистостомы, пациенту проведена фистулография (рис. 2) и диагностирован свищ мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа.

В возрасте 9 мес, через 1,5 мес после реконструктивной операции, выполнено иссечение свищевого хода, а еще через 10 дней, после предварительно проведенной антеградной пиелографии, удалена нефростомы слева. Через 5 дней повторно госпитализирован с жалобами на снижение диуреза, наличие выраженного отека надлонной области. По резуль-



Рис. 2. Фистулограмма пациента К. в послеоперационном периоде в возрасте 7,5 мес.

Fig. 2. Fistulography of patient K., in the postoperative period at the age of 7.5 months.

татам обследования диагностирован мочевой затек и проведено повторное оперативное пособие с ревизией околопузырного пространства, иссечение свища мочевого пузыря, наложением пункционной цистостомы и последующим формированием нефростомы слева и уретеропиелостомы справа.

Таким образом, ребенок перенес за 3,5 мес 8 последовательных операций в связи с осложненным течением хирургического вмешательства. В возрасте 1 года 1 мес (в августе 2021 г.) мальчик госпитализирован в хирургическое отделение Научно-практического центра специализированной помощи детям. На момент поступления ребенок являлся носителем 4 систем дренирования мочевых путей: уретральный катетер, цистостомический дренаж и две нефростомы. Основной нашей целью была необходимость сформировать алгоритм обследования с последующей обоснованной хирургической тактикой лечения.

Введение жидкости в уретральный катетер или цистостомический дренаж сопровождалось ее моментальным истечением через широкий свищевой ход, объем мочевого пузыря отсутствовал. Проподимость мочевых путей на уровне уретеровезикального соустья слева отсутствовала. По результатам ранее проведенного исследования справа определялся пузырно-мочеточниковый рефлюкс высокой степени. После стабилизации лабораторных показателей, коррекции нарушений кислотно-щелочного состояния и азотистого обмена пациент был подготовлен к выполнению цистоуретроскопии с целью оценки анатомического состояния нижних мочевых путей, попытки визуализации неоустьев и замены нефростом в асептических условиях.

При выполнении исследования получены следующие данные: слизистая оболочка уретры без воспалительных изменений; в простатическом отделе отмечается слепо заканчивающийся ложный ход протяженностью около 0,5 см, семенной бугорок отсутствует (рис. 3). Цистоскопический осмотр объективно затруднен отсутствием объема мочевого пузыря, не превышающего размера фиксирующего баллона катетера Фоллея (5 мл). Отмечается выраженная трабекулярность стенки пузыря, доступная визуализации слизистая буллезно и рубцово изменена, устья не удается лоцировать. Через цистостомическое отверстие заведена нить, по ней установлен уретральный катетер Фоллея №10. На область цистостомического отверстия наложена давящая повязка — «пилот». Выполнена последовательно «цветовая» проба с двух сторон, проходимость неоустья слева не получено, четкой визуализации устья справа не получено.

С целью релаксации детрузора и восстановления емкости мочевого пузыря ребенку назначена комплексная терапия, включающая М-холинолитики (оксибутинин), физиотерапевтическое лечение.

На фоне данной терапии увеличение емкости мочевого пузыря не получено, в связи с чем принято решение о хемоденервации мочевого пузыря ботулотоксином типа А.

Первая денервация проведена в ноябре 2021 г. в возрасте 1 год 4 мес. Объем вводимого ботулотоксина типа А составил 25 единиц из 20 вколов секторально. Второй этап хемоденервации проведен через 9 мес в августе 2022 г. Предварительно пациенту выполнено исследование ритма спонтанных мочеиспусканий с оценкой средней скорости потока мочи. Мальчик мочился каждый час, разовая порция составляла от 38 до 42 мл, средняя скорость мочеиспускания не превышала 4,5 мл/с, по данным ультразвукового исследования, максимальный зарегистрированный объем мочевого пузыря составил 30 мл. Денервация выполнена 50 единицами ботулотоксина типа А из 25 вколов. По данным протокола эндохиргического вмешательства отмечено визуальное увеличение емкости мочевого пузыря с сохраняющейся трабекулярностью стенки и множеством псевдодивертикулов. Во время лечебно-диагностической процедуры удалось визуализировать правое устье и предпринять попытку стентирования мочеточника с целью отказаться от системы наружного дренирования. Однако неудачные нефростомии не позволили нам преодолеть деформированный, ригидный пиелоуретеральный сегмент. Уретральный катетер был удален на 5-е сутки после операции.

Самостоятельное мочеиспускание у ребенка восстановилось, объем остаточной мочи достигал 52%. В связи с невозможностью катетеризации через естественные пути выполнялось обучение пациента к режиму принудительного опорожнения мочевого пузыря.

За период 6-месячного амбулаторного динамического наблюдения фебрильных инфекций у пациента не отмечено. С учетом структурных нарушений мочевых путей продолжена консервативная энерготропная терапия и профилактическая терапия с использованием уросептиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, так как ребенок являлся носителем наружных систем дренирования и по результатам цветовой доплерографии отмечалось повышение индекса резистентности (IR) на интрапаренхиматозных сосудах почек с двух сторон до 0,72–0,74. Нефростома справа ежедневно перекрывалась для воссоздания естественного пассажа мочи во избежание «сухого мочевого пузыря».

Через 6 мес при плановой госпитализации ребенку проведено обследование, включавшее цистоуретрографию, в ходе которой был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс 5-й степени справа, и ультразвуковое исследование с оценкой планиметрических размеров почек, структуры паренхимы и кровотока в ней, резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря. Выполнена лабораторная диагностика с определением раздельной

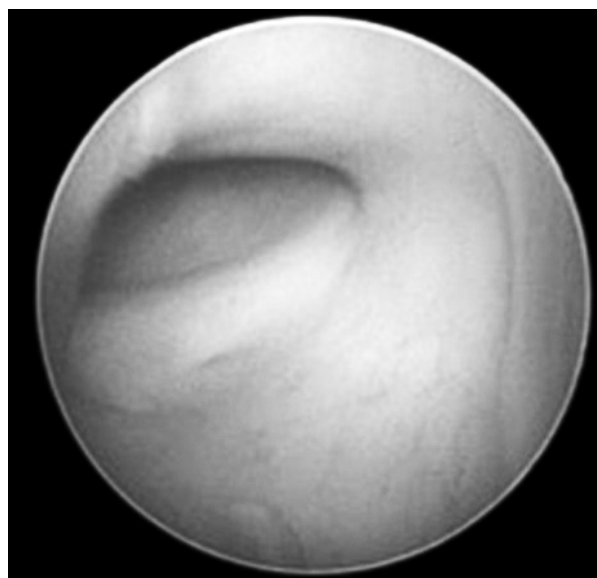


Рис. 3. Уретроскопия мальчика К., 1 год 1 мес, ложный ход уретры.

Fig. 3. Urethroscopy of boy K., 1 year 1 month, false urethral passage.

концентрационной функции почек, которая соответствовала 1005–1010, оценены показатели крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, которая по формуле Шварца составила 39 мл/мин/1,73 м².

С учетом возраста пациента 2,5 года, положительного ответа на ранее проведенные хемоденервации детрузора, увеличивших объем мочевого пузыря до 50 мл, принято решение о выполнении диагностической цистоскопии с целью получения визуальных критериев оценки состояния мочевого пузыря и одномоментного выполнения третьего этапа денервации в протоколе предоперационной подготовки к радикальной коррекции. Во время исследования в простатической части уретры справа был визуализирован ложный ход глубиной 3–5 мм. Слизистая оболочка мочевого пузыря бледно-розовая без признаков воспаления, рубцово изменена, определялись множественные псевдодивертикулы, трабекулярность с тенденцией к снижению. Неоустье правого мочеточника находилось на боковой стенке на 9 ч условного циферблата, было окружено рубцовыми тяжами, зияло, не перестальтировало. В области треугольника Льетто имелись выраженные рубцовые изменения. Левое устье не обнаружено. Из трех вколов в области неоустья правого мочеточника выполнена его эндопластика препаратами уролекс (0,5 мл, учитывая 5-я степень рефлюкса). Затем выполнена хемоденервация детрузора с использованием ботулинического токсина 50 единиц из 50 вколов по 1 единице на вкол секторально. Под контролем зрения по струне восстановлен уретральный катетер.

Полученные результаты обследования дали нам надежду на возможность выполнения реконструктивной операции, направленной на устранение всех ранее возникших осложнений и восстановление анатомии

ческой целостности мочевых путей. С учетом сохраняющегося эффективного действия ботулотоксина оперативное вмешательство в объеме уретеронеоцистопластики с видеоэндоскопическим ассистированием было выполнено через 6 мес в плановом порядке. Операция выполнялась лапароскопическим доступом через троакары диаметром 5 и 3 мм. При выделении мочеточников в забрюшинном пространстве определялся грубый рубцовый процесс. Мочеточники были мобилизованы на всем протяжении, при мобилизации обращали внимание их ригидность и утолщение стенок. Диаметр левого мочеточника в дистальном отделе составил 5–7 мм, в средней трети — до 1,5 см; правый мочеточник был расширен до 1 см по всей длине. Выполнен кожный разрез над лоном по Пфannenштилю. Подлежащие ткани были рубцово изменены, структурная анатомия их нарушена, хаотичные мышечные волокна плотно спаяны со стенкой мочевого пузыря. При вскрытии мочевого пузыря отмечались гипертрофия мышечного слоя, изменения слизистой оболочки по типу «булыжной мостовой». Мочеточники были выделены экстрапузырно, перевязаны у места впадения в мочевой пузырь, отсечены, перемещены в полость мочевого пузыря через контрапертуры. Длина подслизистого тоннеля составила 0,5 см в связи с дефицитом длины мочеточника, параллельно межмочеточниковой складке в теле мочевого пузыря с последующим его перемещением и экстрапузырной фиксацией двумя узловыми швами к детрузору. Подслизистый тоннель для правого мочеточника был сформирован параллельно на уровне межмочеточниковой складки длиной 1,5 см. Мочеточники интубированы стентами Double-J-стент 4.0 Ch. Ткани послойно ушиты, мочевой пузырь катетеризован.

В послеоперационном периоде ребенок получал инфузионную, антибактериальную терапию в течение 7 дней. Страховочный дренаж удален на 4-е сутки, нефростома слева удалена на 7-е сутки после операции, уретральный катетер — на 8-е сутки, нефростома справа — на 9-е сутки. По данным ультразвукового исследования при объеме мочевого пузыря 47 мл лоцировались мочеточники, расширенные на всем протяжении, с корректно расположенными стентами. Самостоятельное адекватное мочеиспускание восстановлено. По данным ультразвукового скрининга почек в динамике нарастание

расширения полостной системы почек и мочеточников с обеих сторон не отмечено.

Ребенок мочится каждый час порциями по 80–100 мл, остаточная моча до 25%. Через 6 нед после радикальной реконструктивной операции мочеточниковые стенты удалены. Ребенок выписан под амбулаторное наблюдение уролога и нефролога по месту жительства, планируется оценка показателей общих анализов крови и мочи, биохимических маркеров азотистого обмена в связи с хронической болезнью почек IIIA стадии и ультразвуковой контроль.

Заключение

Поводя итоги истории заболевания данного пациента, следует отметить, что для получения положительного результата оперативного вмешательства необходим взвешенный подход с учетом особенностей больного, как функционального, органического и анатомического состояния мочевых путей, так и оптимальный возрастной период. Попытка радикальной хирургической операции у данного ребенка, перенесшего почечную недостаточность в период новорожденности со снижением скорости клубочковой фильтрации до 11 мл/мин, множественные воспалительные процессы, осложнения в виде формирования мочевых свищей с последующим критическим уменьшением емкости мочевого пузыря, рубцеванием дистального отдела мочеточника слева, неадекватной длиной созданного подслизистого тоннеля справа, дефицитом пластического материала длины мочеточников с двух сторон и последующими трудностями в создании антирефлюксного механизма адекватной протяженности, была осуществлена после длительного этапа подготовки. В итоге временной промежуток, необходимый для реабилитации и восстановления утраченных функций, занял несколько лет и потребовал циклического лечения.

Последовательный алгоритм лечения пациентов с инфравезикальной обструкцией должен основываться на этиопатогенезе заболевания с оценкой почечного резерва, функционального состояния мочевого пузыря, наличия вторичных изменений. Только взвешенный подход позволит избежать осложнений и трудностей в лечении сложной и многообразной по клиническим проявлениям группы детей с клапаном задней уретры.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Glassberg K.I. The valve bladder syndrome: 20 years later. *J Urol* 2001; 166(4): 1406–1414.
2. Narasimhan K.L., Kaur B., Chowdhary S.K., Bhalla A.K. Does mode of treatment affect the outcome of neonatal posterior urethral valves? *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2423–2426. DOI: 10.1097/01.ju.0000124933.99430.c6
3. Kajbafzadeh A.M., Elmi A., Payabvash S., Sina A., Arshadi H., Sadeghi Z. The urethral valve of Guérin and lacuna magna: clinical presentations and urodynamic findings. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(9): 873–878. DOI: 10.1007/s00383-007-1966-y
4. Kibar Y., Ashley R.A., Roth C.C., Frimberger D., Kropp B.P. Timing of posterior urethral valve diagnosis and its impact on clinical outcome. *J Pediatr Urol* 2011; 7(5): 538–542. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.08.002
5. Nasir A.A., Ameh E.A., Abdur-Rahman L.O., Adeniran J.O., Abraham M.K. Posterior urethral valve. *World J Pediatr* 2011; 7: 205–216. DOI: 10.1007/S12519-011-0289-1

6. Chan M.T., Chan E.E., Ng Y.H., Yap T.L., Ong L.Y., Narasimhan K.L., Jacobsen A.S. Outcome of boys with posterior urethral valves from a single tertiary hospital in Singapore. *ANZ J Surg* 2022; 92(5): 1159–1164. DOI: 10.1111/ans.17445
7. Ekarat P., Attawettayanon W., Limratchapong C., Sophark P., Vachvanichsanong P. Posterior urethral valve in thai boys. *BMC Pediatr* 2023; 23(1): 445. DOI: 10.1186/s12887-023-04281-x
8. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2007; 86 (6): 6–13. [Ignatova M.S. Current issues of pediatric nephrology at the beginning of the 21st century. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2007; 86(6): 6–13. (in Russ.)]
9. Seeds J.W., Mittelstaedt C.A., Mandell J. Pre- and postnatal ultrasonographic diagnosis of congenital obstructive uropathies. *Urol Clin North Am* 1986; 13(1): 131–154.
10. Freedman A.L., Johnson M.P., Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol* 2000; 14(2): 167–176. DOI: 10.1007/s004670050035
11. Welsh A., Agarwal S., Kumar S., Smith R.P., Fisk N.M. Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. *Prenat Diagn* 2003; 23(13): 1033–1041. DOI: 10.1002/pd.717
12. Wu C.Q., Blum E.S., Patil D., Shin H.S., Smith E.A. Predicting childhood chronic kidney disease severity in infants with posterior urethral valve: a critical analysis of creatinine values in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(6): 1339–1345. DOI: 10.1007/s00467-021-05271-w
13. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatr Nephrol* 2023; 38(10): 3221–3227. DOI: 10.1007/s00467-023-05907-z
14. Lissauer D., Morris R.K., Kilby M.D. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(6): 464–470. DOI: 10.1016/j.siny.2007.06.005
15. Меновщикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадеркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М.: Перо, 2015; 240 с. [Menovshikova L.B., Rudin Ju.Je., Garmanova T.N., Shaderkina V.A. Clinical guidelines for pediatric urology-andrology. М.: Pero, 2015; 240 s. (in Russ.)]

Поступило: 23.01.25

Received on: 2025.01.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Одномоментная лапароскопическая пиелопластика и нефропексия у ребенка 14 лет

М.М. Ханов¹, А.С. Врублевский¹, Е.Н. Врублевская^{1,2}, А.А. Оганисян¹, А.И. Медведев^{1,3},
Ф.О. Туров¹, Р.Ю. Валиев, С.Г. Врублевский^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия

Single-stage laparoscopic pyeloplasty and nephropexy in a 14-year-old child

М.М. Khanov¹, A.S. Vrublevskiy¹, E.N. Vrublevskaya^{1,2}, A.A. Oganisyan¹, A.I. Medvedev^{1,3},
F.O. Turov^{1,2}, R.Yu. Valiev¹, S.G. Vrublevskiy^{1,2}

¹Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Turgenev Oryol State University, Orel, Russia

Гидронефроз у детей — хорошо изученное заболевание с точки зрения этиопатогенеза, методологии обследования и способов хирургической коррекции. В практике детского уролога-андролога не исключены ситуации, в которых патологический процесс вызван не одним, а несколькими этиологическими факторами. В таких случаях алгоритм диагностики может быть расширен, а тактика хирургического лечения меняется в зависимости от полученных новых данных.

Цель сообщения. Демонстрация алгоритма диагностического поиска с верификацией диагноза и последующего успешного одноэтапного комбинированного хирургического лечения пациентки с гидронефрозом справа, обусловленного aberrантным сосудом в сочетании с нефроптозом.

Материалы и методы. В качестве клинического наблюдения представлена история болезни девочки 14 лет с сочетанной патологией — нефроптозом и гидронефрозом слева, вызванным добавочным нижнеполярным сосудом. На протяжении 2 лет клиническими проявлениями заболевания были рецидивирующие головные боли и боль в поясничной области слева, для купирования которых пациентка регулярно принимала нестероидные противовоспалительные препараты. Несмотря на типичные для гидронефроза результаты инструментального обследования, алгоритм был расширен в связи с особенностями клинической картины, которая включала головные боли, боли в пояснице и эпизоды повышения артериального давления. По результатам дополнительного обследования была выявлена сочетанная патология — нефроптоз и гидронефрозом слева. В связи с этим ребенку выполнена одномоментная лапароскопическая антеваскулярная пиелопластика с нефропексией. Результатом оперативного лечения стало купирование болевого синдрома — отсутствие жалоб на головные боли и боли в поясничной области, нормализация артериального давления, восстановление уродинамики, подтвержденное инструментальными методами, сокращение размеров коллекторной системы почки и уменьшение ее подвижности при ортопробе.

Заключение. Одномоментную лапароскопическую нефропексию и разобщающую пиелопластику можно считать операцией выбора при нефроптозе, сочетающемся с добавочным нижнеполярным сосудом почки. При соблюдении алгоритма выполнения данного оперативного лечения и послеоперационного ведения удовлетворительный результат наиболее вероятен.

Ключевые слова: дети, нефроптоз, гидронефроз, нефропексия, пиелопластика, лапароскопия.

Для цитирования: Ханов М.М., Врублевский А.С., Врублевская Е.Н., Оганисян А.А., Медведев А.И., Туров Ф.О., Р.Ю. Валиев, Врублевский С.Г. Одномоментная лапароскопическая пиелопластика и нефропексия у ребенка 14 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 60–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)-60-64

Introduction. Hydronephrosis in children is a well-studied disease in terms of etiopathogenesis, examination methodology and surgical methods. In the practice of a pediatric urologist-andrologist, it is challenging to exclude multifactorial pathological processes that are caused by multi etiologies. In such cases, the diagnostic algorithm can be expanded, and the tactics of surgical treatment changes depending on the new data obtained. The purpose of the report is to demonstrate the algorithm of diagnostic approaches with diagnosis verification and subsequent successful one-stage combined surgical treatment of patient with hydronephrosis on the right, caused by an aberrant vessel in combination with nephroptosis.

Materials and methods. On the basis of clinical observation, the case history of a 14-year-old girl with a combined pathology — nephroptosis and hydronephrosis on the left, caused by an additional lower polar vessel, is presented. For two years, clinical manifestations of the disease were recurrent headaches and pain in the lumbar region on the left, for pain relief the patient regularly took non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Despite, the typical results of the instrumental examination for hydronephrosis, the algorithm was expanded, due to the peculiarities of the clinical picture, which included headaches, lower back pain, and episodes of increased blood pressure. As a result of additional examination, a combined pathology was detected — nephroptosis on the left. Based on the results, the child underwent one-stage laparoscopic antevasal pyeloplasty with nephropexy. The result of the surgical treatment was the relief of pain syndrome — the complaints of headaches and pain in the lumbar region disappeared, normalization of blood pressure figures, restoration of urodynamics, by the results of instrumental investigations it was confirmed a reduction in the size of the renal collecting system and a decrease in its mobility during orthostatic testing. **Conclusions.** One-stage laparoscopic nephropexy and isolating pyeloplasty can be considered the operation of choice for nephroptosis combined with an additional lower polar renal vessel. If the algorithm for performing this surgical treatment and postoperative management is followed, a satisfactory result is most likely achieved.

Key words: children, nephroptosis, hydronephrosis, nephropexy, pyeloplasty, laparoscopy.

For citation: Khanov M.M., Vrublevskiy A.S., Vrublevskaya E.N., Oganisyan A.A., Medvedev A.I., Turov F.O., Valiev R.Yu., Vrublevskiy S.G. Single-stage laparoscopic pyeloplasty and nephropexy in a 14-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(2/2): 60–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-60-64

Гидронефроз у детей — хорошо изученная патология с точки зрения патогенеза, методологии обследования и способов хирургической коррекции. Одной из причин нарушения оттока мочи в области пиелоуретерального сегмента может быть добавочный (аберрантный) нижнеполярный сосуд), на долю которого приходится до 18,5% обструкций данной области [1, 2].

Патологическая подвижность почки в педиатрической практике составляет 4,7% случаев в структуре детской урологической патологии, и это связано с особенностями механизмов фиксации почки, в котором принимают участие как связочный аппарат, так и хорошо развитая паранефральная клетчатка [3, 4]. Преднамеренное снижение массы тела с редуцированием околопочечной клетчатки, бесконтрольное занятие силовыми и прыжковыми видами спорта в подростковом возрасте могут спровоцировать данный патологический процесс. Статистика свидетельствует, что 67,5% случаев диагностированного нефроптоза приходится на возраст 11–14 лет [3, 4]. Патология чаще встречается у лиц женского пола. Отсутствие стандартизированного протокола исследования у пациентов с повышенной подвижностью почки диктует необходимость уделять особое внимание оценке гемо- и уродинамики почки [4–7].

По мере освоения эндовидеохирургической техники оперативного лечения, сопровождающейся малой травматизацией тканей на значительной площади опе-

ративного интереса, стало возможным одномоментное обоснованное выполнение симультанных операций при указанных патологических состояниях [8–13].

Цель представления клинического случая: демонстрация алгоритма диагностического поиска с верификацией диагноза и последующего успешного одноэтапного комбинированного хирургического лечения пациентки с гидронефрозом справа, обусловленного aberrантным сосудом в сочетании с нефроптозом.

Клинический случай. В качестве клинического наблюдения представляем историю болезни девочки Я., 14 лет (рост 170 см, масса тела 52 кг) на фоне целенаправленного снижения массы тела, находившейся на лечении в хирургическом отделении Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого в октябре 2023 г.

Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года у ребенка впервые диагностированы изменения в анализах мочи воспалительного характера, расцененные как фебрильная инфекция. После купирования воспалительного процесса проведено обследование в объеме скринингового ультразвукового исследования, в ходе которого визуализирована пиелоектазия справа до 18 мм без увеличения размеров чашечек и истончения паренхимы. При цистоуретрографии слева выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс 1-й степени. В дальнейшем проводилось консервативное лечение с использованием уросептиков, энерготропной терапии и физиотерапевтических методов.

В динамике отмечено сокращение планиметрических размеров лоханки справа до 11 мм без нарушения структуры, толщины и кровотока в паренхиме. Изменения в клинических анализах мочи отсутствовали, и с четырехлетнего возраста пристальное наблюдение за состоянием почки было прекращено.

С 12 лет девочка стала периодически жаловаться на головные боли и боли в поясничной области справа. Ребенок обследован неврологом, выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, не выявившая патологии. По результатам тонометрии выявлены эпизоды повышения артериального давления до 139/77 мм рт.ст., в связи с чем ребенок получал гипотензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента с кратковременным эффектом. В комплекс исследований было включено ультразвуковое исследование, по данным которого определялись расширение полостной системы почки до 32 мм, увеличение всех групп чашечек до 14 мм, участки истончения паренхимы до 9–14 мм. С целью верификации диагноза по месту жительства ребенку выполнена компьютерная томография с контрастированием и нефросцинтиграфия для оценки состояния уродинамики и расчета перфузионного индекса с целью определения функциональных резервных возможностей почки и глубины ее поражения патологическим процессом (рис. 1).

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Ханов Мамай Магомедханович — врач-детский хирург хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–3354–5018

Врублевский Артем Сергеевич — к.м.н., врач-детский уролог-андролог хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0001–8550–8636

Врублевская Елена Николаевна — д.м.н., зав. хирургическим отделением №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры детской хирургии им. академика Ю.Ф. Исакова Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7312–5945

Оганисян Анна Арменовна — врач-детский уролог-андролог хирургического отделения №1 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–5495–4315

Туров Филипп Олегович — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–9301–7586

Врублевский Сергей Гранитович — д.м.н., зам. гл. вр. по хирургии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры детской хирургии им. академика Ю.Ф. Исакова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–9400–7673

Медведев Алексей Игоревич — гл. вр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доцент кафедры хирургически дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева, ORCID: 0000–0002–8429–4469
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

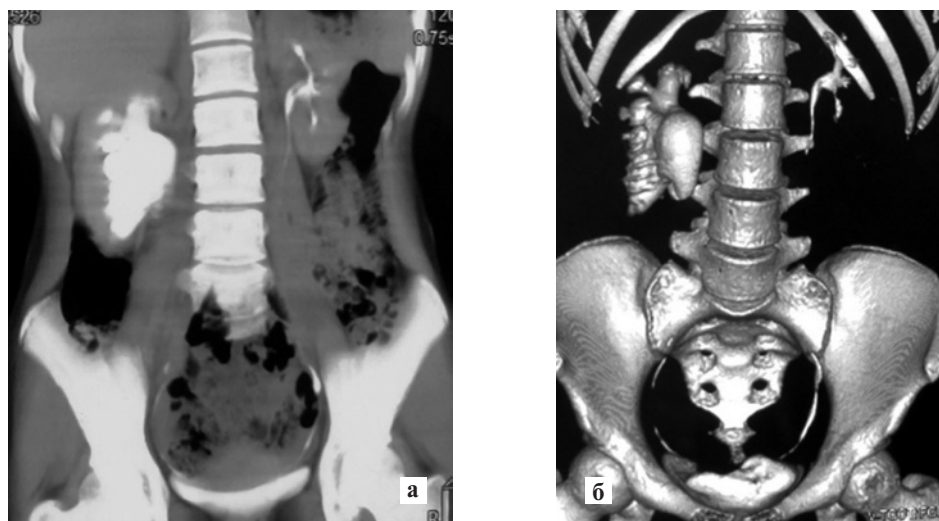


Рис. 1. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

а — экскреторная фаза; б — 3D-реконструкция.

Fig. 1. Computed tomography with intravenous contrast.

а — excretory phase; б — 3D reconstruction.

Изотопное исследование подтвердило наличие обструктивного типа кривой, перфузионный индекс (индекс интегрального захвата) слева составил 67%, справа 33%. Компьютерная томография позволила получить полную информацию об ангиоархитектонике почек, визуализировать добавочный нижнеполярный сосуд справа, оценить состояние почечной паренхимы и чашечно-лоханочной системы (рис. 2).

Для оперативного лечения ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение Научно-практического центра специализированной помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Учитывая анамнез заболевания, данные ранее проведенных исследований, а также указание на снижение массы тела ребенка за последние 6 мес, мы целенаправленно выполнили ультразвуковое исследование почек с оценкой гемодинамических показателей. При оценке скоростных характеристик на основных и интрапаренхиматозных сосудах почки справа были выявлены результаты, заставившие нас продолжить диагностический поиск в направлении сочетанной патологии, такой как нефроптоз.

При полипозиционном ультразвуковом исследовании отмечалось изменение оси почки с ее внутренней ротацией и опущением нижней границы полюса справа на высоту 2 тел позвонков. При цветовом доплеровском картировании индекс резистентности на междолевых артериях справа составил 0,63, максимальная линейная скорость в горизонтальном положении на магистральных сосудах — 111 см/с. По нижнему контуру лоханки лоцировался добавочный (нижнеполярный) сосуд с артериальным типом кровотока, и скоростью линейного кровотока 58 см/с. При вертикализации индекс резистентности на междолевых артериях не изменился и составил 0,62, максимальная линейная скорость по стволу



Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием, 3D-реконструкция, сосудистая фаза (стрелкой выделен aberrantный сосуд к нижнему полюсу правой почки).

Fig. 2. Computed tomography with intravenous contrast, 3D reconstruction, vascular phase (the aberrant vessel to the lower pole of the right kidney is highlighted by the arrow).

почечной артерии — 82 см/с, на добавочном сосуде — 48 см/с. Структурных изменений левой почки не выявлено. В биохимическом анализе крови показатели азотистого обмена в пределах нормы: мочевины 4,5 ммоль/л, креатинин 54,4 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwarz 155,2 мл/мин. Экскреторная урография подтвердила наличие нефроптоза (рис. 3). Собирательная система правой почки была расширена, в клиностазе визуализировался мочеточник в проксимальном отделе,

в ортостазе правая почка смещается в каудальном направлении на высоту 2 тел позвонков, мочеточник не визуализируется на всем протяжении.

С учетом данных обследования принято решение о выполнении ребенку одномоментной лапароскопической пиелопластики по Hynes—Anderson и нефропексии с применением синтетической сетки. Операцию выполняли в положении пациента лежа на левом боку. При ревизии обнаружены aberrантный сосуд и повышенная мобильность почки. По задней поверхности почки в забрюшинном пространстве создан тоннель, в который заведена синтетическая сетка. Почка фиксирована в «гамаке» у верхнего полюса, дополнительно сетка фиксирована к поясничной мышце и капсуле почки у нижнего полюса. Вторым

этапом была выполнена антевазальная пиелопластика по Hynes—Anderson с использованием универсального стента внутреннего дренирования 22—28 см, 4,5 Ch (рис. 4). Послеоперационный период протекал без осложнений. Девочка получала обезболивание, инфузионную и антибактериальную терапию в течение 3 сут. Уретральный катетер был удален на 6-е послеоперационные сутки. По данным контрольного ультразвукового исследования, признаков обструкции верхних мочевыводящих путей нет, в общем анализе мочи без отклонений, ребенок выписан из стационара на 7-е послеоперационные сутки.

Катамнез составил 6 мес. За время динамического наблюдения отмечается положительная динамика по клинико-инструментальным данным: купирова-



Рис. 3. Экскреторная урография. а — урограмма в клиностазе; б — урограмма в ортостазе.
Fig. 3. Excretory urography. а — urogram in clinostasis; б — urogram in orthostasis.

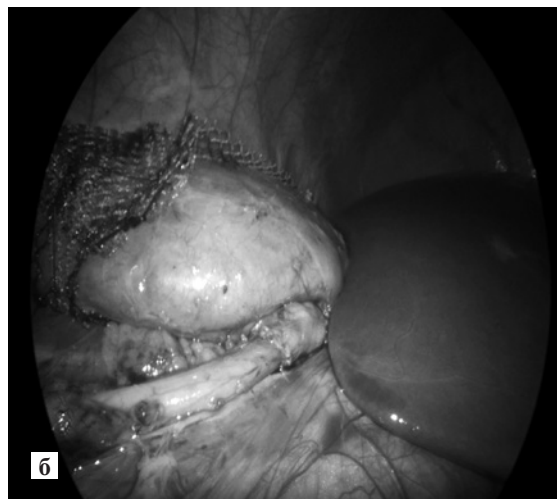
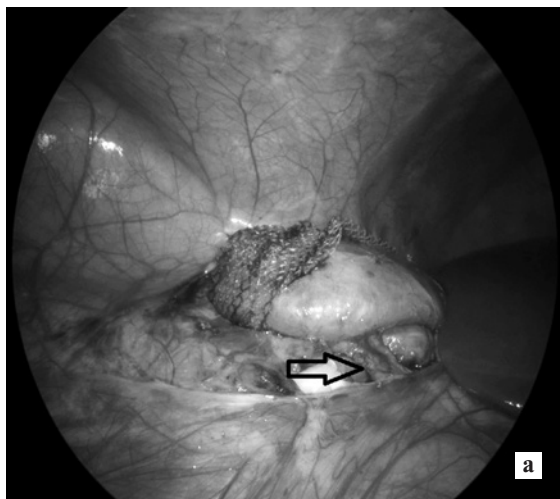


Рис. 4. Интраоперационная картина.

а — выполнена нефропексия сетчатым материалом, стрелкой обозначен aberrантный сосуд; б — вторым этапом выполнено наложение антевазального анастомоза.

Fig. 4. Intraoperative picture.

а — nephropexy was performed with mesh material, the arrow indicates the aberrant vessel; б — the second stage involved the application of an antevasal anastomosis.

ние болевого синдрома — отсутствие жалоб на головные боли и боли в поясничной области; нормализация артериального давления до 115/75 мм рт.ст. По результатам контрольных ультразвукового исследования и экскреторной урографии отмечается сокращение коллекторной системы правой почки, восстановление уродинамики верхних мочевых путей, стабилизация показателей кровотока (по данным доплерографии), подвижность правой почки не превышает 1–1,5 см, что демонстрирует высокоэффективный результат хирургического лечения. В контрольном биохимическом анализе крови показатели азотистого обмена в пределах нормы: мочевина, 1 ммоль/л, креатинин 53,8 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwarz 152,4 мл/мин. В нефропротективной и антигипертензивной терапии ребенок не нуждается.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская хирургия: Национальное руководство. Редакторы *Аверьянова Ю.В., Акиншина А.Д., Алиев М.Д.* [и др.]. Издание второе, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 1280 с. [Pediatric surgery: National guidelines. Editors *Averyanova Yu.V., Akinshina A.D., Aliev M.D.* [and others]. 2-d edition revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media 2021; 1280. (in Russ.)]
2. *Rigas A., Karamanolakis D.* Pelvi-ureteric junction obstruction by crossing renal vessels: clinical and imaging features. *BJU Int* 2003; 92(1): 101–103. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04265.x
3. *Соловьев А.А., Тетев И.Г.* Непроптоз у детей. Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 1997; 141. [*Soloviev A.A., Tetev I.G.* Nephroptosis in children. Irkutsk: Irkutsk University Publishing House, 1997; 141. (in Russ.)]
4. *Пытель А.Я., Пытель Ю.А.* Рентгенодиагностика урологических заболеваний. М.: Медицина, 1966; 19. [*Pytel A. Ya., Pytel Yu.A.* X-ray diagnostics of urological diseases Moscow: Meditsina; 1966; 19. (in Russ.)]
5. *Капустин С.В., Оуэн Р., Пиманов С.И.* Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии. Монография. М.: Умный доктор, 2017; 176. [*Kapustin S.V., Owen R., Pimanov S.I.* Ultrasound examination in urology and nephrology. Monograph. Moscow: Smart Doctor, 2017; 176. (in Russ.)]
6. *Murari S.B., Gadepalli T., Rao V.P., Ram R.* Renal scintigraphy in diagnosis and management of nephroptosis. *Indian J Nucl Med* 2012; 27(1): 52–54. DOI: 10.4103/0972-3919.108874
7. *Kumar R., Gupta R., Reddy S.N., Malhotra A.* Nephroptosis: the Tc-99m glucoheptonate scan as a diagnostic method. *Clin Nucl Med* 2000; 25(6): 473. DOI: 10.1097/00003072-200006000-00018

Поступило: 13.02.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Заключение

Гидронефротическая трансформация почки на фоне аберрантного сосуда в сочетании с нефроптозом в педиатрической практике встречается редко. При анализе отечественных и зарубежных источников литературы обнаружено 3 описания одномоментной пиелопластики и нефропексии, все они представлены у взрослых пациентов. Случаев выполнения одноэтапного оперативного лечения у детей в доступной нам литературе не найдено.

Одномоментную лапароскопическую нефропексию и разобщающую пиелопластику можно считать операцией выбора при указанной сочетанной патологии. При соблюдении алгоритма выполнения данного оперативного лечения и послеоперационного ведения удовлетворительный результат наиболее вероятен.

8. *Rehman J., Hoenig D.M.* Laparoscopic nephropexy. *J Endourol* 2000; 14(10): 881–887. DOI: 10.1089/end.2000.14.881
9. *Антонов А.В.* Эндовидеохирургическое лечение нефроптоза. Урологические ведомости 2013; 3(2): 35–40. [*Antonov A.V.* Endovideosurgical treatment of nephroptosis. *Urologicheskie vedomosti* 2013; 3(2): 35–40. (in Russ.)]
10. *Boylu U., Lee B.R., Thomas R.* Robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty and nephropexy for ureteropelvic junction obstruction and nephroptosis. *Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19(3): 379–382. DOI: 10.1089/lap.2008.0297
11. *Коварский С.Л., Агеева Н.А.* Вазоуретеральный конфликт как причина гидронефроза у детей (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020; 21(3): 13–22. [*Kovarsky S.L., Ageeva N.A.* Vascular-ureteral conflict as a cause of hydronephrosis in children (review). *Andrologija i genital'naja hirurgija* 2020; 21(3): 13–22. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-13-22
12. *Врублевская Е.Н., Врублевский С.Г., Туров Ф.О.* Применение гибридного доступа у детей при повторных оперативных вмешательствах на пузырно-мочеточниковом сегменте (клинический опыт). Урология 2023; 5: 96–101. [*Vrublevskaya E.N., Vrublevsky S.G., Turov F.O.* The use of a hybrid approach in children during repeated surgical operations on the vesicoureteral segment (clinical experience) *Urologija* 2023; 5: 96–101. (in Russ.)] DOI: 10.18565/urol-ogy.2023.5.96-100
13. *Врублевский С.Г., Врублевская Е.Н.* Гидронефроз у детей (взгляд сквозь призму времени). Детская хирургия 2018; 22(1): 4–8. [*Vrublevsky S.G., Vrublevskaya E.N.* Hydronephrosis in children (look through the prism of time). *Detskaja hirurgija* 2018; 22(1): 4–8. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-1-4-8

Received on: 2025.02.13

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Критерии диагностики и эффективные стратегии лечения дыхательной недостаточности у детей с ROHHAD-синдромом

Г.Г. Прокопьев¹, М.М. Абидова¹, Е.В. Постникова¹, М.Ю. Шорина¹, А.Д. Михайлова¹,
С.С. Жилина^{1,2}, А.Б. Сулейманов¹, А.И. Медведев¹, А.И. Крапивкин^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Diagnostic criteria and effective treatment strategies for respiratory failure in children with ROHHAD-syndrome

G.G. Prokopev¹, M.M. Abidova¹, E.V. Postnikova¹, M.Yu. Shorina¹, A.D. Mihajlova¹,
S.S. Zhilina^{1,2}, A.B. Sulejmanov¹, A.I. Medvedev¹, A.I. Krapivkin^{1,2}

¹Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлен опыт лечения 9 пациентов детского возраста с ROHHAD-синдромом с тяжелой дыхательной недостаточностью на стадии формирования зависимости от искусственной вентиляции легких. В статье рассматриваются вопросы раннего выявления дыхательной недостаточности, предотвращения тяжелых гиповентиляционных осложнений и протезирования функции дыхания. Обсуждается эффективность метода имплантации стимуляторов диафрагмальных нервов в качестве альтернативы традиционной искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: дети, ожирение, гиповентиляция, дисфункция гипоталамуса, ROHHAD-синдром, зависимость от респиратора, стимуляторы диафрагмальных нервов.

Для цитирования: Прокопьев Г.Г., Абидова М.М., Постникова Е.В., Шорина М.Ю., Михайлова А.Д., Жилина С.С., Сулейманов А.Б., Медведев А.И., Крапивкин А.И. Критерии диагностики и эффективные стратегии лечения дыхательной недостаточности у детей с ROHHAD-синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 65–73. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)-65-73

A team of authors reported their outcomes of treatment of 9 children with ROHHAD syndrome and severe respiratory insufficiency at the stage of formation of ventilator dependency. The diagnostic criteria were evaluated based on different clinical variables and the incidence of the disease. This article highlights the problems of early diagnosis of respiratory insufficiency, prevention of severe hypoventilation complications and the prosthesis of respiratory function. The authors discussed an efficacy of diaphragm pacing as an alternative method for traditional mechanical ventilation.

Key words: children, obesity, hypoventilation, hypothalamic dysfunction, ROHHAD, ventilator-dependence, diaphragm pacing.

For citation: Prokopev G.G., Abidova M.M., Postnikova E.V., Shorina M.Yu., Mihajlova A.D., Zhilina S.S., Sulejmanov A.B., Medvedev A.I., Krapivkin A.I. Diagnostic criteria and effective treatment strategies for respiratory failure in children with ROHHAD-syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(2/2): 65–73 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-65-73

В настоящее время описано много редких заболеваний, проявляющихся в детском возрасте,

которые при всем многообразии причин, патогенеза и симптоматики объединяет прогрессирующая дыха-

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Прокопьев Геннадий Германович — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии с палатами для новорожденных детей Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-7148-5637

Абидова Майя Магомедовна — врач анестезиолог-реаниматолог Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009-0005-4791-789X

Постникова Евгения Владимировна — врач анестезиолог-реаниматолог Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009-0008-1042-2852

Шорина Марианна Юрьевна — врач-невролог Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009-0003-7050-2452

Михайлова Анна Дмитриевна — врач-невролог Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009-0003-6867-7448

Жилина Светлана Сергеевна — к.м.н., вед. науч. сотр., врач-генетик

Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадалаяна Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2400-0748

Сулейманов Александр Бекирович — к.м.н., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-0339-934X

Медведев Алексей Игоревич — к.м.н., гл. вр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-8429-4469

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4653-9867

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

тельная недостаточность с формированием зависимости от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Болезни с центральным механизмом нарушения дыхания были описаны давно, а именно в 1962 г. опубликована работа по врожденному центральному гиповентиляционному синдрому (синдром Ундины), а в 1965 г. был описан симптомокомплекс сочетания центрального гиповентиляционного синдрома с гипоталамическими нарушениями [1, 2]. В Международной классификации нарушений сна (ICSD-3, 2014) синдром центральной гиповентиляции с поздним началом и гипоталамической дисфункцией выделен в отдельную группу, которая нозологически соответствует ROHHAD-синдрому [3].

ROHHAD-синдром получил свое название от англоязычной аббревиатуры обязательной симптоматики, характерной для этого заболевания — Rapid-onset obesity with hypothalamic dysregulation, hypoventilation, and autonomic dysregulation, и, таким образом, включает быстро наступающее ожирение с дисфункцией гипоталамуса, гиповентиляцией и нарушениями вегетативной нервной системы [4, 5]. При сочетании с опухолями нервной системы синдром имеет название ROHHADNET (Neural Endocrinological Tumor) [5, 6]. В отечественной литературе опубликованы единичные наблюдения ROHHAD-синдрома [6–9].

Этиология ROHHAD-синдрома до настоящего времени не выявлена. Рассматриваются генетическая, эпигенетическая и аутоиммунная теории, не нашедшие своего подтверждения [6, 10–12]. В международной литературе описано более 200 случаев данного заболевания в мире [5].

Клинические проявления ROHHAD-синдрома

До недавнего времени дети с ROHHAD-синдромом на ранних этапах заболевания попадали в поле зрения педиатров, неврологов, диетологов, эндокринологов, зачастую недостаточно ориентированных на выявление симптомов субкомпенсированной дыхательной недостаточности. Позднее обнаружение персистирующей гиперкарбии как симптома гиповентиляции приводило к развитию тяжелой неврологической симптоматики с поведенческими расстройствами, гиповентиляционной энцефалопатией, судорожным синдромом.

При вариабельной клинической картине первым и обязательным признаком болезни является быстрый набор массы тела после двухлетнего возраста, связанный, как правило, с полифагией вследствие нарушения функции интегративных центров гипоталамуса у детей с предшествующим нормальным развитием. За несколько месяцев пациенты могут набрать до 20–40% от исходной массы тела. С момента начала ожирения отмечается снижение темпов физического, полового и психического развития [5, 10].

Позже присоединяются нарушения дыхания в виде брадипноэ и апноэ сна, храпа, цианоза, альвеолярной гиповентиляции с гипоксемией и гиперкарбией, требующей аппаратной респираторной поддержки. В зависимости от тяжести состояния указанная симптоматика наблюдается преимущественно во время сна или круглосуточно.

В симптомокомплексе заболевания в обязательном порядке присутствуют различные гипоталамические нарушения, такие как вторичный гипотиреоз, гипо-/гипернатриемия, дефицит соматотропного гормона, гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение толерантности к глюкозе и гиперпролактинемия [5, 10, 11]. Симптомы вегетативной дисфункции отмечаются практически у всех больных с ROHHAD-синдромом и проявляются потливостью, нарушением терморегуляции с гипо- или гипертермией, зрачковой дисфункцией, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, кардионейропатией и периферической нейропатией со снижением болевой чувствительности [5, 10, 11].

Для пациентов с ROHHAD-синдромом характерны поведенческие нарушения в виде аутических расстройств, умственной отсталости (от легкой до умеренной), эмоциональная лабильность и негативизм, повышенная агрессия, обсессивные расстройства с эпизодами психоза. В обязательном порядке пациентам с ROHHAD-синдромом нужно дополнительно обследовать для выявления нейрогенных опухолей [5, 12, 13].

Дифференциальная диагностика и пролактин

ROHHAD-синдром с учетом зависимости от аппарата ИВЛ имеет общие с врожденным центральным гиповентиляционным синдромом клинические проявления, но существуют весьма характерные отличия, позволяющие выделить его в отдельную нозологию. Первые признаки заболевания, как правило, проявляются у детей после двухлетнего возраста, манифестируя с ожирения, тогда как гиповентиляция при синдроме Ундины наблюдается с рождения и ожирение нехарактерно [5, 12].

Сходство с синдромом Прадера–Вилли заключается в наличии раннего ожирения с полифагией, гипоталамических расстройств, гипогонадизма, нарушения терморегуляции, поведенческих расстройств. При этом синдром Прадера–Вилли имеет характерную генетическую природу, выявляемую при медико-генетическом обследовании [5, 12] (табл. 1).

Терапия ROHHAD-синдрома

В отсутствие эффективного этиопатогенетического лечения терапия ROHHAD-синдрома в значительной степени ограничивается воздействием на симптомы заболевания и протезированием дыхательной функции. С учетом многообразия симптоматики в лечении должны быть

задействованы врачи разных специальностей, включая педиатров, неврологов, эндокринологов, диетологов, кардиологов, реабилитологов, психиатров, психологов, реаниматологов и др. Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с ROHHAD-синдромом позволяет стабилизировать течение заболевания, предотвратить развитие необратимых осложнений, включая поражение нервной системы, легких и других органов и систем, значительно повысить качество жизни пациентов, способствует их социализации.

Для контроля массы тела и коррекции ожирения требуется тщательная оценка нутритивных потребностей с назначением ограничительной диеты и умеренных физических нагрузок [5, 12]. При обнаружении явлений дисфункции гипоталамуса назначается заместительная гормональная терапия, корректируются водно-электролитные расстройства. Контроль уровня глюкозы в сыворотке крови необходим для своевременного назначения гипогликемических препаратов.

Нарушения вегетативной нервной системы купируются назначением симптоматических средств. Для поддержания нормальной температуры тела пациента необходимо следить за температурой в помещении, где находится больной, при необходимости применять физические методы охлаждения. Наличие сердечно-сосудистой симптоматики требует назначения гипотензивных и антиаритмических препаратов. При дисфункции желудочно-кишечного тракта со склонностью к обстипации назначают слабительные средства, проводят очистительные клизмы. Для коррекции поведенческих нарушений, аутичного поведения, агрессии, обсессивных расстройств необходимо привлекать психологов, психиатров и осуществлять соответствующее медикаментозное лечение [5, 10].

Лечение нейрогенных опухолей предполагает применение всего спектра онкологического лечения, от хирургического вмешательства до полихимиотерапии и лучевой терапии. Паранеопластический синдром требует лечения внутривенными иммуноглобулинами и моноклональными антителами.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ROHHAD-синдрома [12]

Table 1. Differential diagnosis of ROHHAD syndrome [12]

Диагностические критерии	Клинические проявления	ROHHAD	PWS	CCHS
Ожирение	Прогрессирующее ожирение	Да	Да	Нет
Гиповентиляция		Да	Иногда	Да
Дисфункция гипоталамуса	Водно-электролитные нарушения	Да	Нет	Нет
	Дефицит гормона роста	Иногда	Иногда	Нет
	Гипотиреозидизм	Иногда	Иногда	Нет
	Гиперпролактинемия	Да	Нет	Нет
	Дисфункция надпочечников	Иногда	Иногда	Нет
	Преждевременное половое созревание	Иногда	Иногда	Нет
	Гипогонадизм	Иногда	Иногда	Нет
Вегетативная дисфункция	Дисфункция ЖКТ	Да	Нет	Да
	Повышенная потливость	Да	Нет	Да
	Нарушение терморегуляции	Да	Да	Да
Поведенческие расстройства	Эмоциональная лабильность, негативизм	Иногда	Да	Иногда
Неврологические расстройства	Нарушения сна	Нет	Да	Иногда
	Судороги	Иногда	Иногда	Иногда
	Задержка моторных навыков	Нет	Да	Да
	Задержка когнитивного развития	Иногда	Да	Да
Опухоли нервной системы		Да	Нет	Да
Лицевой дизморфизм		Иногда	Да	Иногда
Скелетные нарушения	Маленькие руки и ноги	Нет	Да	Нет
	Сколиоз	Иногда	Да	Нет
Медико-генетическое тестирование		Нет генов-кандидатов	Специфическое метилирование ДНК родителей	Мутация гена <i>PFOX2B</i>

При обнаружении явлений гиповентиляции необходимо незамедлительно определить показания к аппаратной ИВЛ. На ранних стадиях заболевания при превалировании обструктивных нарушений дыхания может быть достаточно неинвазивная ИВЛ во время сна в объеме СРАР-терапии. При нарастании явлений энцефалопатии, дисфагии, круглосуточном характере зависимости от ИВЛ следует рассмотреть вопрос о трахеостомии с продолжением ИВЛ в режимах с предустановленной частотой дыхания, особенно при превалировании нарушений дыхания по центральному типу в виде бради- и апноэ. Следует тщательно отслеживать уровень оксигенации и содержание углекислого газа в крови для предотвращения гиперкарбии и дыхательного ацидоза [5, 10, 12].

В качестве альтернативы традиционной ИВЛ можно рассматривать методику электромагнитной стимуляции диафрагмальных нервов [14]. В практике Научно-практического центра специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого применяется медицинский прибор MARK IV («Avery Biomedical Devices», США), одобренный FDA и сертифицированный в Российской Федерации. Прибор состоит из имплантируемой части, включающей электрод, который фиксируется на диафрагмальном нерве, и приемника, получающего электромагнитный импульс от внешнего водителя ритма, определяющего частоту и глубину дыхания.

В настоящее время в Научно-практический центр специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого выполнено 37 имплантаций стимуляторов диафрагмальных нервов пациентам детского возраста с центральными нарушениями дыхания и миелопатией шейного отдела спинного мозга. В большинстве случаев данная методика позволяет значительно снизить зависимость или полностью отказаться от традиционного аппарата ИВЛ. Принципиальное отличие от традиционной ИВЛ состоит в механизме осуществления вдоха. Если при использовании внешнего аппарата ИВЛ вдох осуществляется за счет нагнетания кислородно-воздушной смеси в дыхательные пути с повышением атмосферного давления в легких с сопутствующими расстройствами гемодинамики в бассейне малого круга кровообращения, влияющими на вентиляционно-перфузионные процессы, то при воздействии непосредственно на диафрагмальный нерв вдох осуществляется за счет сокращения диафрагмы с физиологичным снижением внутригрудного давления.

Пациенты, которым имплантированы стимуляторы диафрагмальных нервов, становятся значительно мобильнее, их жизнь не зависит от сетевого источника электричества, размеры устройства сопоставимы с размерами внешнего аппарата ИВЛ. У пациентов появляется возможность посещать общественные места, совершать дальние поездки, продолжать медицинскую реабилитацию на общих

основаниях. Значительно облегчается уход и повышается качество жизни пациентов и их семей [14].

Цель публикации: представить опыт лечения 9 детей с РОННАД-синдромом на этапе развития тяжелой дыхательной недостаточности с формированием зависимости от аппарата ИВЛ.

Клинические наблюдения

В период с 2019 по 2025 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого наблюдались и проходили лечение 9 пациентов с синдромом РОННАД и РОННАДNET. Нейрогенные опухоли были соответственно диагностированы у 3 детей. Все пациенты на момент поступления находились на ИВЛ, за исключением одного ребенка с легкой степенью гиповентиляции.

У всех детей выявлен высокий уровень пролактина. Трое пациентов с паранеопластическим синдромом получали терапию внутривенными иммуноглобулинами и ритуксимабом. Всем пациентам с целью исключения врожденного центрального гиповентиляционного синдрома проводили генетическое исследование: поиск экспансии полиаланинового тракта в гене *PNOX2B*, (PAIRED-LIKE HOMEBOX 2B), расположенном на хромосоме 4 в регионе 4p13, при этом число повторов прямо пропорционально тяжести заболевания.

Пятерым пациентам выполнена имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов. Из них одному пациенту требуется включение стимуляторов только во время сна, двое пациентов находятся круглосуточно на стимуляции, и один дышит с помощью стимуляторов диафрагмальных нервов при бодрствовании, но во время сна продолжается неинвазивная ИВЛ. Одного пациента не удалось перевести на дыхание с помощью диафрагмальных стимуляторов в связи с рецидивировавшим ожирением. У одного пациента, переведенного на дыхание с помощью стимуляторов диафрагмальных нервов, летальный исход наступил через 4 мес после перевода в стационар по месту жительства по причине, не связанной с имплантацией. Двоим пациентам, находящимся на аппаратной ИВЛ во время сна, рекомендована имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов.

Пациентка К., 01.01.2016 г.р. Диагноз: РОННАД-синдром. Заболевание манифестировало в возрасте 2 лет 2 мес с быстрого набора массы тела. Эндокринологом была назначена диета, без эффекта. За первый год заболевания набор массы тела составил 14 кг. С 2 лет 9 мес отмечались периодические, длительные по времени приступы лихорадки до фебрильной, без признаков воспалительного процесса, не купирующиеся жаропонижающими средствами, выраженные электролитные нарушения (гипернатриемия до 170 ммоль/л), дыхательная недостаточность.

В 3 года 3 мес произошло резкое ухудшение состояния ребенка, сопровождавшееся лихорадкой до 40 °С, осложненной судорогами и нарушением сознания до комы, развитием выраженной дыхательной недостаточности. Ребенок переведен на постоянную ИВЛ. На основании анамнестических и клинических данных (быстрый набор массы тела, стойкая гипертермия, электролитные нарушения, альвеолярная гиповентиляция), после исключения врожденного центрального гиповентиляционного синдрома (мутаций в гене *RHOX2B* не обнаружено) был установлен диагноз РОННАД-синдрома.

Через 2 мес после возникновения зависимости от аппарата ИВЛ переведена на неинвазивную ИВЛ. В возрасте 4 лет 7 мес выполнена имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов. В 5 лет девочка переведена на дыхание с помощью диафрагмальных стимуляторов на постоянной основе круглосуточно.

Наблюдается эндокринологом, получает заместительную терапию левотироксином, кортефом. Нейрогенные опухоли не выявлены. Пациентка социализирована, обучается на дому, учебный материал усваивает удовлетворительно, эмоциональная лабильность и негативизм с редукцией.

Пациентка Т., 02.05.2017 г.р. Диагноз: РОННАД-NET-синдром. С рождения девочка субфебрильно лихорадит. С возраста 1 года 9 мес отмечены повышенный аппетит и значительная прибавка массы тел: 6 кг за 2 мес. Диета, назначенная эндокринологом, была неэффективна. Отмечались частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта со стойкой лихорадкой до 40 °С.

В возрасте 2 лет возникло брадикапноэ с тенденцией к апноэ. К этому возрасту отмечалась утрата ранее приобретенных навыков; диагностированы постоянно-возвратная наджелудочковая тахикардия без признаков недостаточности кровообращения, ожирение 3-й степени, вторичный гипотиреоз, гиперпролактинемия, персистирующая лихорадка центрального генеза. В возрасте 2,5 года удалена паравerteбральная плексиформная нейрофиброма. При генетическом исследовании выявлена нуклеотидная замена в гене *RET* (chr10:43607621G>A, c.1597G>A, p.Gly533Ser, NM_020975.4) в гетерозиготном состоянии, унаследованная от матери.

Дыхательная недостаточность прогрессировала, осложнившись фиброзом легких и хронической гипоксемией на фоне ИВЛ. Компьютерная томография легких подтвердила фиброателектаз легких с обеих сторон, что делает имплантацию стимуляторов диафрагмы нецелесообразной. В прогнозе пациента тяжелая энцефалопатия без перспективы социализации.

Пациентка Т., 17.06.2015 г.р. Диагноз: РОННАД-NET-синдром. С 2 лет у больного отмечалось прогрессирующее ожирение, наблюдалась по месту жительства с диагнозом «конституционально-экзо-

генное ожирение 1-й степени, быстро прогрессирующее до 2–3-й степени». В 3,5 года у ребенка выявлено образование правого надпочечника и в возрасте 4 лет выполнена адrenaлэктомия справа. В ближайшем послеоперационном периоде отмечены эпизоды апноэ, гиперкапнии при попытках перевода на самостоятельное дыхание. Находилась на ИВЛ в течение 2 мес, затем переведена на неинвазивную ИВЛ через носоротовую маску. Проведен курс нейротрофической терапии и реабилитации с положительным эффектом в виде восстановления самостоятельного дыхания во время бодрствования, психической и двигательной активации ребенка.

В возрасте 6 лет ребенку выполнена имплантация стимулятора диафрагмальных нервов с двух сторон. Через 2 мес полностью адаптирована к дыханию с помощью стимуляторов диафрагмы во сне. Во время бодрствования в искусственной вентиляции легких не нуждается. Ежегодно проводятся контроль и коррекция параметров респираторной поддержки. По результатам обследования нарушения эндокринных функций не выявлено, сохраняется ожирение 1-й степени. Ребенок социализирован, успешно учится в общеобразовательной школе, занимается спортом.

Пациент Н., 13.12.2004 г.р. Диагноз: РОННАД-синдром. Заболевание манифестировало в 3,5 года, когда за 3 мес ребенок набрал 10 кг. В 4 года отмечался эпизод выраженной мышечной слабости с кратковременной остановкой дыхания, судорогами, пеной изо рта, комой. Весь последующий год ребенок часто болел острыми респираторными вирусными инфекциями, бронхитами, пневмониями часто госпитализировался в отделение реанимации и интенсивной терапии. В возрасте 5,5 года был переведен на аппаратную ИВЛ. Явления энцефалопатии возникли при манифестации заболевания и медленно прогрессировали с возрастом. В возрасте 8 лет на обследовании в Германии установлен диагноз «РОННАД-синдром» и имплантированы стимуляторы диафрагмальных нервов.

На момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого дышал с помощью стимуляторов более 7 лет. При поступлении констатирована зависимость от стимуляторов диафрагмальных нервов круглосуточно, гипернатриемия периодически более 160 ммоль/л, синусовая брадиаритмия, задержка роста, гипогонадотропный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, несахарный диабет. В связи с недостаточной эффективностью дыхания с помощью стимуляторов диафрагмальных нервов во время ночного сна, переведен на ночную аппаратную ИВЛ. В дневное время продолжена вентиляция с помощью стимулятора диафрагмальных нервов.

Пациентка К., 17.02.2017 г.р. Диагноз: РОННАД-синдром. Избыточная прибавка массы тела отмечалась с рождения, апноэ во сне — с младенческого возраста, в связи с чем установлена трахеостома. В анализах крови имелись гипернатриемия до 180 ммоль/л, гипергликемия до 8–10 ммоль/л, на электрокардиограмме регистрировалась синусовая тахикардия, вторичное удлинение интервала Q–T. С учетом очень раннего начала заболевания была проведена ДНК-диагностика синдромов Прадера–Вилли и врожденного центрального гиповентиляционного синдрома, но мутации в генах, ассоциированных с данными заболеваниями, не выявлены. У больной развилась тяжелая энцефалопатия, неподвижность. Принимая во внимание эндокринные нарушения, включая сахарный диабет и ожирение тяжелой степени, от деканюляции и перевода на неинвазивную ИВЛ решено воздержаться. Продолжена традиционная ИВЛ.

Пациентка П., 24.01.2019 г.р. Диагноз: РОННАДNET-синдром, ассоциированный с паранеопластическим аутоиммунным анти-HU рецепторным энцефалитом. Ганглионейробластома заднего средостения T1N0M0. В возрасте 2 года 9 мес отмечались повышение температуры тела до фебрильной в отсутствие катаральных явлений, повышение аппетита, набор массы тела, повышение уровня пролактина; возникли неустойчивость при ходьбе, невозможность сидеть без поддержки, изменение голоса при смехе, взгляд мимо цели. При магнитно-резонансной томографии спинного мозга обнаружена ганглионейробластома, смешанная (богатая шванновской стромой). На основании полученных лабораторных и клинических данных у ребенка заподозрен РОННАДNET-синдром с гипоталамической дисфункцией (быстро прогрессирующее ожирение, гиперпролактинемия), вегетативной дисрегуляцией (гипертермия, более выраженная во сне, высокий болевой порог), паравертебральным образованием (параганглиома), поведенческими расстройствами, косоглазием с птозом левого века.

В возрасте 3 лет субтотально удалена опухоль средостения. Проведена терапия ритуксимабом и внутривенными иммуноглобулинами. На фоне лечения отмечена положительная динамика: улучшилась мотивация к движению, чаще стала ходить сама, стала больше общаться, отмечена тенденция к снижению температуры тела во время сна. За время наблюдения дыхательных нарушений, требующих респираторной поддержки не выявлено. Кратковременные эпизоды диспноэ при засыпании купировались самостоятельно, нарушения оксигенации не наблюдалось. В возрасте 6 лет состояние ухудшилось за счет нарастания дыхательной недостаточности. В перспективе планируются оценка респираторного потенциала,

определение показаний к имплантации диафрагмальных стимуляторов.

Пациентка М., 13.10.2016 г.р. Диагноз: РОННАД-синдром. До 3 лет росла и развивалась по возрасту. Диагноз «РОННАД-синдром» установлен в возрасте 3 лет на основании клинической картины и результатов обследования: гиповентиляция в ночное время, эндокринопатия (ожирение, гиперпролактинемический синдром, вторичный гипотиреоз), нарушение терморегуляции, энцефалопатия на фоне хронической гиперкапнии, гипоксемии. С 3 лет находилась на инвазивной вентиляции легких, с 4 лет переведена на неинвазивную ИВЛ.

В возрасте 7 лет больной имплантированы стимуляторы диафрагмальных нервов. Проводилась адаптация дыхания с помощью диафрагмальных стимуляторов без успеха. При снижении массы тела с 39,5 до 30,5 кг удалось добиться относительно удовлетворительной вентиляции с помощью диафрагмальных стимуляторов в дневное время при сохранении аппаратной неинвазивной респираторной поддержки во время сна с дополнительной дотацией кислорода. В динамике отмечалось нарушение рекомендованной диеты и режима кормления ребенка матерью, набор массы тела с 30 до 35,5 кг за 3 нед, активация инфекционного процесса в легких, что привело к декомпенсации функции дыхания с необходимостью повторной интубации и отказа от стимуляции диафрагмальных нервов. Учитывая характер и тяжесть основного заболевания, осложненного ожирением тяжелой степени с выраженным увеличением объема брюшной полости, дальнейшие попытки отлучения от аппарата ИВЛ с переводом на стимуляцию диафрагмальных нервов представляются нецелесообразными до полного купирования инфекционного процесса в легких и снижения массы тела до 2-й степени ожирения.

Пациентка В., 03.11.2019 г.р. Диагноз: РОННАД-синдром. С 2 лет 5 мес у больной отмечались стремительный набор массы тела, стойкая лихорадка в пределах 38 °С без катаральных явлений. Имелась эмоциональная лабильность детского возраста. В гормональном профиле выявлена гиперпролактинемия. С 3 лет отмечались явления альвеолярной гиповентиляции, снижение воздушности легочной ткани. Постепенно явления дыхательной недостаточности прогрессировали до брадипноэ и апноэ во время сна, была переведена на неинвазивную ИВЛ круглосуточно с 3 лет. В дальнейшем к исходному симптомокомплексу присоединился синдром эмоционально-поведенческих расстройств, отмечались лабильность настроения, эпизоды дисфории, когнитивные нарушения. Сон был нарушен: прерывистый сон, инверсия сна, повышена сонливость в дневное время суток и частые пробуждения в ночное время. В 3 года 8 мес больной наложена трахеостома и осуществлен перевод на инвазивную ИВЛ. В динамике

имелись стойкая гипонатриемия, с трудом поддающаяся коррекции, регресс интеллектуальных и психических функций, прогрессирование гиперсомнии, брадиаритмия.

В возрасте 4,5 года выполнена имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов, через 3 мес пациент переведен на дыхание с помощью диафрагмальных стимуляторов круглосуточно с полным отлучением от аппарата ИВЛ. Сохранялась кислородная зависимость, обусловленная фиброзными изменениями в легких. Продолжалась массивная дотация натрия с целью коррекции гипонатриемии. Пациент переведен в стационар по месту жительства для дальнейшего лечения сопутствующей патологии, подготовки к выписке домой. Летальный исход в стационаре по месту жительства.

*Пациент Г., 19.04.2019 г.р. Диагноз: РОННАД-синдром. Эпилепсия с моторными приступами. Ожирение 2-й степени. Гиперпролактинемия, Вторичный гипотиреоз. Заболевание манифестировало в возрасте 4 лет с быстрого развития ожирения 3-й степени. В возрасте 5 лет у больного развился судорожный приступ с остановкой дыхания, в связи с чем больной переведен на инвазивную ИВЛ. Позднее неоднократно отмечался эпилептический статус с отеком головного мозга, была наложена трахеостома. После подбора противосудорожной терапии и купирования судорожных приступов сохранялась гиповентиляция с десатурацией до 80%, преимущественно во время сна, сопровождающаяся вегетативными расстройствами, гипогликемией, гипонатриемией, в связи с чем была продолжена ИВЛ в ночное время. Комплекс диагностических мероприятий выявил пролактинемия, вторичный гипотиреоз. Нейродегенеративные заболевания исключены. Результат медико-генетического обследования в целях выявления дефекта гена *POX2B* отрицательный; полное геномное секвенирование в работе.*

После стабилизации состояния с купированием клинических и электроэнцефалографических симптомов эпилепсии, с нормализацией биохимических показателей крови, с учетом сохраняющейся тенденции к гипонатриемии, пролактинемией и после исключения иных заболеваний, сопровождающихся гиповентиляцией, был предположен диагноз «РОННАД-синдром» и рекомендовано продолжение ИВЛ во время сна. На момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ребенок находился в ясном сознании, без грубой неврологической симптоматики и иных органических нарушений, объективно подтверждена зависимость от ИВЛ во время сна. В качестве альтернативы традиционной ИВЛ рекомендована имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов.

Данные катamnестического наблюдения и прогноз

Один пациент наблюдался в отделении реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого до возраста 17 лет. При раннем протезировании функции внешнего дыхания, в 8-летнем возрасте за рубежом ему была выполнена имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов, и более 7 лет он обходился без аппарата ИВЛ. С учетом выраженной односторонней релаксации диафрагмы и умеренных симптомов гиповентиляции был переведен на аппаратную ИВЛ во время сна. По достижении 18-летнего возраста пациент переведен во взрослую сеть.

Два пациента наблюдаются и получают лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра более 4 лет. При первичном поступлении отмечалась тяжелая дыхательная недостаточность, требующая принудительной инвазивной ИВЛ, быстро были переведены на неинвазивную ИВЛ, выполнена ранняя имплантация стимуляторов диафрагмы. В настоящее время, несмотря на сохраняющуюся симптоматику основного заболевания, явления гиповентиляции полностью устранены, дети социализированы, один из них посещает общеобразовательную школу, другой проходит обучение на дому. Прогноз по заболеванию и для жизни благоприятный.

Один ребенок поступил на ИВЛ круглосуточно через трахеостому с тяжелой симптоматикой по основному заболеванию, осложненной двухсторонним тотальным фиброзом легких, обусловленным частыми аспирационными пневмониями на фоне неконтролируемой ИВЛ в домашних условиях. С учетом тяжелой энцефалопатии в сочетании с необратимым поражением легких имплантация стимуляторов признана нецелесообразной. Были скорректированы параметры вентиляции, установлена трахеостомическая трубка с манжетой, рекомендовано продолжение ИВЛ в домашних условиях. Прогноз по заболеванию и для жизни неблагоприятный.

Два пациента поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра с тяжелой формой заболевания, на ИВЛ через трахеостому, с ожирением 3-й степени, с сохраняющейся гиповентиляцией, некупируемой ИВЛ, электролитными расстройствами, тяжелой энцефалопатией. Обоим детям после длительной предоперационной подготовки, включавшей контроль массы тела, коррекцию электролитных расстройств, мероприятия по устранению вентилятор-индуцированной дисфункции диафрагмы, были имплантированы стимуляторы диафрагмальных нервов. В обоих случаях на фоне тяжелой энцефалопатии, сохраняющегося ожирения и тяжелых электролитных расстройств выраженное улучшение качества жизни не достигнуто.

Таблица 2. Симптоматика RОНHАD-синдрома и прогноз по заболеванию
Table 2. Symptoms of RОНHАD-syndrome and its prognosis

Дата рождения	Пол	Возраст начала заболевания	Ожирение	Опухоли	Паранеопластический синдром	Гипоталамические расстройства	Энцефалопатия	Гипергликемия/ гипотиреоз	ИВЛ	ДС	Прогноз
01.01.2016	ж	2 год 2 мес	++	—	—	++	++	—/+	+	+	Благоприятный
02.05.2017	ж	1 год 9 мес	++	+	+	+++	+++	—/+	+	—	Неблагоприятный
17.06.2015	м	2 года	+	+	—	—	—	—/—	+	+	Благоприятный
13.12.2004	м	3 года 5 мес	+++	—	—	+	++	+/+	+	+	Благоприятный
17.02.2017	ж	С рождения	+++	—	+	++	++	+/-	+	—	Неблагоприятный
24.01.2019	ж	2 года 9 мес	+	+	+	+++	+	—/+	—/+	—	Благоприятный
13.10.2016	ж	3 года	+++	—	—	++	+++	+/+	+	+	Сомнительный
03.11.2019	ж	2 года 5 мес	++	—	—	++	+++	—/—	+	+	Летальный исход
19.04.2019	м	4 года	++	—	—	++	+	—/+	+	—	Благоприятный

нуто. При этом у одного ребенка дополнительно требовалась аппаратная ИВЛ в ночное время. Другого ребенка, несмотря на тяжелое ожирение и сохраняющуюся гипонатриемия, удалось полностью отлучить от аппарата ИВЛ. Ребенок был переведен в стационар по месту жительства с постоянной массивной дотацией натрия. Через 4 мес после перевода пришло сообщение о летальном исходе.

Один ребенок поступил в возрасте 5 лет в тяжелой форме заболевания, проявившимся ожирением и зависимостью от аппарата ИВЛ с рождения, тяжелой формой энцефалопатии, некупируемой гипернатриемией до 180 ммоль/л, сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца. По тяжести состояния и наличию сопутствующих заболеваний перевод на неинвазивную ИВЛ и имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов были признаны нецелесообразными. Выписан с продолжением принудительной ИВЛ через трахеостомическую трубку. Прогноз по заболеванию и для жизни неблагоприятный.

Один ребенок поступил в возрасте 4 лет с кратковременными диспноэ, ожирением средней степени тяжести. Ганглионейробластома средостения удалена в возрасте 3 лет. Получает терапию ритуксимабом и внутривенными иммуноглобулинами по поводу аутоиммунного анти-НУ рецепторного энцефалита. В возрасте 6 лет состояние ухудшилось за счет нарастания дыхательной недостаточности, преимущественно во время сна, осложненной двухсторонней пневмонией. Переведен на инвазивную ИВЛ. Рекомендована неинвазивная ИВЛ с последующей имплантацией стимуляторов диафрагмальных нервов. Ожидаемый прогноз благоприятный.

Один ребенок поступил в плановом порядке в возрасте 5 лет с установленным диагнозом, с ожирением

2-й степени, находился на ИВЛ через трахеостомическую трубку во время сна. В анамнезе эпилептический статус с апноэ и постгипоксическим отеком головного мозга. На момент поступления ребенок полностью адаптирован к ИВЛ, сохраняется энцефалопатия легкой степени. Клинические и электроэнцефалографические явления эпилепсии медикаментозно купированы. Ребенок готовится к имплантации стимуляторов диафрагмальных нервов. Прогноз по заболеванию и для жизни благоприятный (табл. 2).

Заключение

RONHAD-синдром как нозологическая единица в отличие от различных форм идиопатического ожирения всегда сопровождается симптоматикой расстройств гипоталамуса и тяжелой дыхательной недостаточностью с формированием зависимости от аппарата ИВЛ. При обнаружении симптомов быстрого ожирения и гипоталамических расстройств показано дополнительное обследование, направленное на выявление субклинической гиповентиляции и опухолей нервной системы. Прогноз заболевания в значительной степени зависит от сроков диагностики и эффективного купирования симптоматики. Раннее протезирование функции внешнего дыхания для устранения альвеолярной гиповентиляции позволяет минимизировать неврологические потери и улучшить качество жизни пациентов. Имплантация стимуляторов диафрагмальных нервов с целью протезирования самостоятельного дыхания у пациентов с RONHAD-синдромом является эффективным методом уменьшения зависимости от традиционной ИВЛ. Стимуляция диафрагмальных нервов более физиологична, чем традиционная ИВЛ, улучшает мобильность и социализацию пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Severinghaus J., Mitchell R. Ondine's curse — failure of respiratory center automaticity while awake. Clin Res 1962; 10: 122.
2. Fishman L.S., Samson J.H., Sperling D.R. Primary alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse): association with manifestations of hypothalamic disease. Am J Dis Child 1965; 110: 155–161. DOI: org/10.1001/archpedi.1965.02090-03016-5011
3. Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders. Third Edition Highlights and Modifications. Chest 2014; 146(5): 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970
4. Ize-Ludlow D., Gray J.A., Sperling M.A., Berry-Kravis E., Milunsky J.M., Sadaf Farooqi I., et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. Pediatrics. 2007; 120 (1): 179–188. DOI: 10.1542/peds.2006-3324
5. Khaytin I., Kaitlyn V., Barclay S.F., Benson L.A., Slatery S.M., Rand C.M., et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (RONHAD): a collaborative review of the current understanding. Clin Auton Res 2023; 33(3): 251–268. DOI: 10.1007/s10286-023-00936-y
6. Карева М.А., Журтова И.Б., Орлова Е.М., Ширяева Л.И. Синдром РОННАДNET. Ожирение и метаболизм. 2011; 8(3): 61–66. [Kareva M.A., Zhurtova I.B., Orlova E.M., Shiryayeva L.I. Sindrom RONHADNET. Ozhirenie i metabolism. 2011; 8(3): 61–66. (in Russ.)] DOI: 10.14341/2071-8713-4839
7. Балыкова Л.А., Ивянская Н.В., Самошкина Е.С., Ивянский С.А., Петрушина Ю.А., Фадеева Т.А., и др. Синдром РОННАД (обзор литературы и клинический случай). Практическая медицина 2018; 16 (8): 84–91. [Balykova L.A., Ivyanskaya N.V., Samoshkina E.S., Ivyansky S.A., Petrushkina Yu.A., Fadeeva T.A., et al. RONHAD syndrome (literature review and case report). Prakticheskaja medicina 2018; 16 (8): 84–91. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2018-8-84-91
8. Тозлиян Е.В. РОННАД-синдром. Клиническое наблюдение. Практика педиатра 2019; 1: 43–51. [Tozliyan E.V. RONHAD-sindrom. Case report. Praktika pediatria 2019; 1: 43–51. (in Russ.)]
9. Пушко Л.В., Гутырчик Т.А., Овсянников Д.Ю., Петряйкина Е.Е., Анджел А.Е., Петрова Н.А., и др. Трудности диагностики РОННАД-синдрома у девочки 2 лет. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (1): 237–241. [Pushko L.V., Gutyrchik T.A., Ovsyannikov D.Yu., Petryajkina E.E., Andjel A.E., Petrova N.A., et al. Issues of diagnosing of the RONHAD syndrome in a 2-year-old girl. Pediatria n.a. G.N. Speransky 2020; 99 (1): 237–241. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-237-241
10. Weese-Mayer D.E., Rand C.M., Ize-Ludlow D. Commentary: rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (RONHAD): remember your ABCs (airway, breathing, circulation). J Canadian Academy Child Adolescent Psychiatry 2013; 22 (3): 238–239.
11. Пушко Л.В., Гутырчик Т.А., Овсянников Д.Ю., Петрова Н.А., Тетеркина А.О., Гутырчик Н.А., Меньшиков Д.Д. РОННАД-синдром (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 601–606. [Pushko L.V., Gutyrchik T.A., Ovsyannikov D.Yu., Petrova N.A., Teterkina A.O., Gutyrchik N.A., Menshikov D.D. RONHAD syndrome (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 601–606. (in Russ.)]
12. Lazea C., Sur L., Florea M. RONHAD (Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic Dysfunction, Autonomic Dysregulation) Syndrome — What Every Pediatrician Should Know About the Etiopathogenesis, Diagnosis and Treatment: A Review. Int J Gen Med 2021; 14: 319–326. DOI: 10.2147/IJGM.S293377
13. Aljabban L., Kassab L., Bakoura N.A., Fayez Alsalka M., Maksoud I. Rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic dysfunction, autonomic dysregulation and neuroendocrine tumor syndrome with a homogenous enlargement of the pituitary gland: a case report. J Med Case Rep 2016; 10(1): 328. DOI: 10.1186/s13256-016-1116-z
14. Giberson C.E., Cheshier S.H., Poree L.R., Saulino M.F. Diaphragm Pacing: A Safety, Appropriateness, Financial Neutrality, and Efficacy Analysis of Treating Chronic Respiratory Insufficiency. Neuromodulation 2023; 26(3): 490–497. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.10.059

Поступило: 20.02.25

Received on: 2025.02.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Персонализированный подход к генетической диагностике наследственных неврологических заболеваний

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова^{1,2}, А.А. Абрамов¹

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Personalized genetic diagnosis of hereditary neurological diseases

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Mescheryakova^{1,2}, A.A. Abramov¹

¹Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Персонализированная медицина представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента. Профилактика наследственной и врожденной патологии — основная цель деятельности учреждений и подразделений медико-генетической службы. Потребность в генетическом обследовании детей с врожденными и наследственными заболеваниями составляет 25,3%. По результатам исследования и проведенного анализа установлено большое разнообразие нозологических форм наследственных болезней. В статье представлены возможности генетической лаборатории Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого и научно обосновано использование методов молекулярно-генетической диагностики наследственной патологии у детей. Клиническая эффективность полноэкзомного секвенирования с целью установления молекулярного диагноза в диагностике наследственной и врожденной патологии составила 73,3%. В рамках реализации стратегии развития молекулярно-генетической диагностики проанализирован спектр выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей в генах, ответственных за возникновение наследственной и врожденной патологии. На основе выявленных вариантов даны рекомендации врачам по эффективности лечения, а также разработаны индивидуальные программы реабилитации, в некоторых случаях исключающая хирургическую коррекцию дефекта у пациентов с двигательными нарушениями.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, генетическая диагностика, энцефалопатия развития и эпилептическая, полноэкзомное секвенирование.

Для цитирования: Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А. Персонализированный подход к генетической диагностике наследственных неврологических заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 74–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)–74–81

Personalized medicine is methods for preventing of pathological conditions, diagnosing and treating based on the individual characteristics of the patient. Prevention of hereditary and congenital pathologies is the main goal of institutions and departments of medical genetic services. The need for genetic testing of children with congenital and hereditary diseases is 25,3%. The diversity of hereditary diseases was established based on the results of the study and analysis. The capabilities of the genetic laboratory are shown and the use of methods of molecular genetic diagnosis in children is scientifically justified. It has been shown that confirmation of more than 50% of genetic diseases by molecular genetic methods makes possibility to implement genotype-phenotype correlations and plan further medical observation of the child. The clinical effectiveness of whole exome sequencing to establish molecular diagnosis of hereditary and congenital pathologies was 73,3%. As part of the implementation of the strategy for the development of molecular genetic diagnostics, the spectrum of identified nucleotide sequence variants in genes responsible for hereditary and congenital pathologies was analyzed. Based on the obtained data and identified options, recommendations were given to doctors on the effectiveness of treatment, and individual rehabilitation programs were developed, in some cases excluding surgical correction of the defect in patients with movement disorders.

Key words: children, personalized medicine, genetic diagnostics, developmental and epileptic encephalopathy, whole exome sequencing.

For citation: Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Abramov A.A. Personalized genetic diagnosis of hereditary neurological diseases. Ros Vestn Perinatol i Piatr 2025; 70:(2/2): 74–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)–74–81

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Кожанова Татьяна Викторовна — к.м.н., доц., вед. науч. сотр., врач-лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9101-5213

Жилина Светлана Сергеевна — к.м.н., доц., вед. науч. сотр., врач-генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий Российского национального исследова-

тельского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2400-0748

Мещерякова Татьяна Ивановна — к.м.н., вед. науч. сотр. Врач-генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-6020-0758

Абрамов Александр Андреевич — науч. сотр., врач — лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-0481-483X
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Под персонализированной понимают медицину, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний [1, 2]. В основе персонализированной медицины лежат диагностические биомаркеры, выявление которых и связь с факторами риска развития заболевания, эффективностью действия лекарственных препаратов, составляют цель научных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, молекулярной генетики, биологии развития, физиологии и иных смежных отраслей науки. Второй составляющей, определяющей развитие персонализированной медицины, является технологическое развитие, уровень которого должен обеспечивать возможность определения прогностически значимых биомаркеров в практическом здравоохранении.

Переход к персонализированному здравоохранению объявлен одним из приоритетов стратегического развития Российской Федерации на период до 2025 г. «Стратегией научно-технологического развития РФ», поэтому применение в многопрофильной педиатрической клинике персонализированного подхода к генетической диагностике позволит существенно улучшить результаты лечения детей, больных инвалидирующими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) [3]. Основная цель создания и функционирование медико-генетической службы в крупных медицинских учреждениях здравоохранения — профилактика наследственной и врожденной патологии на всех этапах развития человека: периконцепционная профилактика, пренатальный скрининг и диагностика, неонатальный скрининг на наследственные болезни обмена, спинную мышечную атрофию и первичные иммунодефициты; ранняя диагностика наследственных болезней, своевременное начало специфического лечения и возможность проведения профилактических мероприятий в семье [4, 5].

При наследственных и врожденных заболеваниях в патологический процесс, как правило вовлекается три системы организма и более и могут встречаться в практике врача любой специальности. Таким образом в многопрофильной педиатрической клинике целесообразно создавать медико-генетическую службу со своими клиническими врачами-генетиками и генетической лабораторией [6, 7]. Основные научные достижения в области совершенствования медико-генетического консультирования в России связаны, главным образом, с разработкой протоколов диагностики и расчета риска на основе результатов молекулярно-генетических исследований. При медико-генетическом консультировании мето-

дика обследования больных состоит из клинического этапа с установлением предварительного диагноза и определения показаний у проведению лабораторных исследований [7–9].

Цель работы: оптимизация генетической диагностики наследственной патологии нервной системы в многопрофильной детской клинике

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы пациенты, госпитализированные в отделения Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в возрасте от 0 до 17 лет. С целью описания клинической картины заболевания у пациентов проведены клинко-генеалогический анализ, осмотр с целью выявления малых аномалий и пороков развития, лабораторные и инструментальные исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, видео-ЭЭГ-мониторинг). Выполнен фенотипический и синдромологический анализ с использованием баз данных и экспертных диагностических систем, применяемых для предварительной диагностики моногенных болезней и хромосомных синдромов: каталог менделирующих признаков человека В. Мак-Кьюсика (OMIM); лондонская (Оксфордская) медицинская база данных (LMD); ORPHANET; мультимедийная информационно-справочная система «Врожденные пороки развития». От родителей пациентов получено информированное согласие для проведения молекулярно-генетических исследований (секвенирование по Сэнгеру, полноэкзомное секвенирование).

Результаты и обсуждение

В отделениях Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого за период с 2017 по 2024 г. проконсультированы врачами-генетиками 6562 пациента (25,3% от выписанных). Среди всех проконсультированных за данный период значительную долю пациентов составляют дети психоневрологического отделения (рис. 1).

В структуре выявленной патологии у пациентов преобладают моногенные формы эпилепсии, энцефалопатии развития и эпилептические, моногенные формы нарушения интеллектуального развития, редкие генетические синдромы с преимущественным поражением нервной системы и спастические параличи. На основании проведенной фенотипической оценки врач-генетики определяют дальнейшую тактику медицинского сопровождения пациентов, показания к назначению молекулярно-генетических исследований с целью поиска причины заболевания. Проведение генетической диагностики — важный этап медико-генетического консультирования проба и членов его семьи [10].

В генетическом исследовании нуждались 85% пациентов, проконсультированных врачами-генетиками. В генетической лаборатории Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям с 2017 по 2024 г. 1341 пациенту выполнены генетических исследования (80% от нуждающихся в ДНК диагностике), в том числе:

- исследований кариотипа (до 2020 г.) — 463 пациента;
- секвенирование панели генов и экзона — 431 пациент;
- секвенирование гена *SCN1A* — 235 пациента;
- поиск мутаций в гене *PHOX2B* — 39 пациентов;
- поиск частых мутаций в генах *FGFR1*, 2, 3 — 64 пациента (методика внедрена с 2018 г.);
- секвенирование гена *SLC2A1* — 69 пациентов;
- секвенирование гена *RP65* — 3 пациента (методика внедрена с 2021 г.);
- анализ аллельного метилирования — 27 пациентов (методика внедрена с 2021 г.);
- секвенирование гена *WT1* — 10 пациентов.

В 2017–2024 гг. методом NGS обследован 431 пациент: исследование панели генов «Наследственная эпилепсия» выполнено 22 пациентам и полноэкзонное секвенирование — 409 пациентам.

После завершения в 2003 г. масштабного проекта «Геном человека», благодаря которому был полностью секвенирован геном человека, показано, что в структуре ДНК содержится около 35 000 генов, кодирующих белки, что составляет 1,5% генома. Из всех генов, 80% экспрессируются в головном мозге. Поэтому большинство наследственной патологии сопровождается нарушениями нервной системы [10, 11]. Вклад генетических факторов в развитие неврологических заболеваний известен давно, и большинство полученных научных достижений в поиске причины данной патологии достигнуты благодаря внедрению современных методов молекулярно-генетических исследований [11]. Согласно базе данных наследственных заболеваний OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) для 7000 наследственных заболеваний установлена молекулярная основа, при этом 40% заболеваний ассоциированы с нарушением развития нервной системой [12, 13].

В структуре выявленной генетической патологии у пациентов психоневрологического отделения доминируют моногенные формы эпилепсии, энцефалопатии развития и эпилептические энцефалопатии, моногенные формы нарушения интеллектуального развития, редкие генетические синдромы с преимущественным поражением нервной системы. В случае отдельных моногенных форм эпилепсии, когда по клиническим и диагностическим критериям можно предположить конкретный синдром, молекулярно-генетические исследования целесообразно начинать с поиска вариантов нукле-

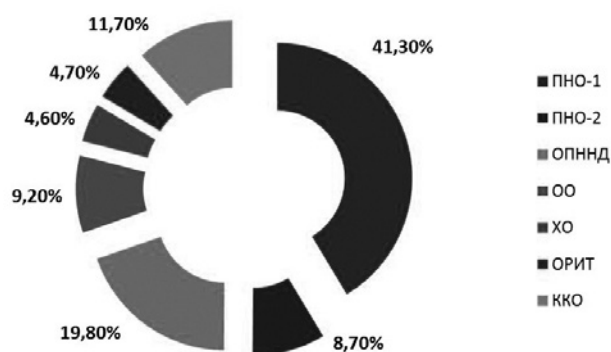


Рис. 1. Доля пациентов, проконсультированных врачами-генетиками в отделениях Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям ДЗМ за 2017–2024 гг. (составлено автором). ПНО — психоневрологическое отделение; ОПННД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей; ОО — онкологическое отделение; ХО — хирургическое отделение; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ККО — клинко-консультативное отделение.

Fig. 1. The proportion of patients consulted by geneticists in V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children in 2017–2024 (Made by the author).

отидной последовательности в отдельном гене. Так, в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям проводят диагностику синдрома Драве и синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа.

Варианты в гене *SCN1A* связаны с «энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией 6В, не Драве» (Developmental and epileptic encephalopathy 6B, non-Dravet; MIM# 619317), «синдромом Драве» (Dravet syndrome; MIM# 607208), «семейными фебрильными судорогами, 3А» (Febrile seizures, familial, 3A; MIM# 604403), «генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами плюс, тип 2» (Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 2; MIM# 604403) и «семейной гемиплегической мигренью, 3» (Migraine, familial hemiplegic, 3; MIM# 609634). По данным научной литературы, варианты в гене *SCN1A* выявляются у большинства пациентов с синдромом Драве (80–90%) и только в 10–20% случаев — у пациентов с генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами плюс [14].

Для подтверждения *SCN1A*-ассоциированных эпилепсий используют прямое секвенирование кодирующих последовательностей (экзонов) гена *SCN1A*. Варианты в данном гене выявлены у 30 (12,8%) пациентов: с.1034G>A, с.1178G>A, с.215T>C, с.2345C>T, с.2678G>A, с.2875T>C, с.3036C>T, с.3700C>T, с.3952C>T, с.3970–1G>A, с.4354T>C, с.479C>A, с.664C>T, с.3700C>T, с.3970–1G>A, с.4754G>A, с.4139A>G, с.4888G>T. При обнаружении у больной мутации в гене *SCN1A* обследование с целью определения происхождения найденного варианта проводили у родителей.

Синдром дефицита транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1 deficiency syndrome, болезнь де Виво, OMIM #606777) — редкое генетическое неврологическое заболевание, которое проявляется ранней энцефалопатией, симптоматической фармакорезистентной эпилепсией, приобретенной микроцефалией, задержкой психомоторного развития, спастичностью, атаксией, дизартрией и альтернирующей гемиплегией [15]. Голод или увеличение промежутков между приемами пищи усугубляют симптомы синдрома дефицита GLUT1, при этом улучшение состояния наступает после приема пищи. Синдром дефицита транспортера глюкозы 1-го типа ассоциирован с вариантами в гене *SLC2A1* [15]. Для подтверждения синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа проводится прямое секвенирование экзонов гена *SLC2A1*. Варианты выявлены у 10 (18,2%) пациентов: с.1088G>A 9 экзон, с.1223G>C 9 экзон, с.635G>A 5 экзон, с.650A>T 5 экзон, с.680–12 C>A 5 интрон, с.667C>T 5 экзон, с.902C>T 7 экзон, с.913C>T 7 экзон, с.143G>A, 3 экзон, с. 114+2T>C, 1 интрон, с.239C>T, с.457C>T. При обнаружении у больной мутации в гене *SLC2A1* обследование с целью определения происхождения найденного варианта проводили у родителей.

В настоящее время кетогенная диета является весьма эффективным методом терапии — уменьшаются проявления клинических симптомов синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа, в первую очередь судорожного синдрома и двигательных расстройств. Кетоновые тела проникают через гемато-энцефалический барьер посредством другого белка-транспортера и, таким образом, обеспечивают мозг необходимым количеством энергии для метаболизма. Кетогенная диета, как правило, хорошо переносится пациентами. Прогноз благоприятный, если кетогенная диета начинается в раннем детстве.

В связи со стремительным развитием генетики, описанием большого количества генов и их взаимосвязи с фенотипами, в большинстве случаев мы сталкиваемся в клинической практике с фенотипически вариabельными и генетически гетерогенными заболеваниями. Благодаря развитию современных технологий в медицинской генетике, в частности массового параллельного секвенирования — NGS, теперь есть возможность прочитывать полностью весь геном человека и одновременно проводить поиск различных типов мутаций в одном образце [16–18]. Особенно широкое применение в клинической практике получили методики полноэкзомного и полногеномного секвенирования.

При полноэкзомном секвенировании читаются только белок-кодирующие участки генома, благодаря чему может быть выявлено 75% мутаций [19]. Полногеномное секвенирование дает возможность дополнительно получать информацию о некодирующих участках, проанализировать вариации числа

копий (протяженными дупликациями и делециями в генах, хромосомные перестройки) и экспансии числа повторов, а также секвенировать митохондриальный геном [19]. В клинической практике высокую диагностическую значимость имеет полноэкзомное секвенирование [19].

В результате исследования и дальнейшего анализа полученных результатов у 316 (73,3%) пациентов выявлены варианты нуклеотидной последовательности в генах. У 115 (26,7%) пациентов патогенные генетические варианты не обнаружены, что вероятно, предполагает либо негенетическую природу заболевания, либо наличие варианта нуклеотидной последовательности в некодирующей части гена (интрон) или хромосомной перестройки.

В структуре синдромальной патологии (по OMIM) преобладали пациенты с выявленными вариантами нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией, наследственными нарушениями развития нервной системы и редкие генетические синдромы (рис. 2). Доля пациентов с моногенными формами нарушения интеллектуального развития составила 12,9%, с нервно-мышечной патологией (врожденные миопатии, миодистрофии) — 6,3%.

Разнообразие выявленных вариантов нуклеотидной последовательности в генах, наиболее часто встречаемых у пациентов, представлено на рис. 3. У 13 пациентов выявлены варианты в гене *SCN1A*, в 5 случаях у пациентов выявлены варианты в гене *MECP2* (синдром Ретта, OMIM #312750), в 6 случаях — варианты в гене *TSC2* (туберозный склероз 2 типа, OMIM #613254), в 4 случая — в генах *PCDH19* (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 9, OMIM #300088), *GRIN2B* (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 27, OMIM # 616139) и в гене *SPTAN1*, варианты в котором ассоциированы с развитием энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии тип 5 (OMIM#613477).

Эпилептические синдромы, возникающие у новорожденных и детей грудного возраста, согласно ILAE (Международная лига по борьбе с эпилепсией) разделяются на две группы: эпилепсия с возрастной спонтанной ремиссией и энцефалопатии развития и эпилептические [20–24]. Энцефалопатия развития и эпилептическая — тяжелые нарушения развития нервной системы, которые характеризуются фармакорезистентными судорогами, с дебютом в периоде новорожденности или в детстве, с задержкой психомоторного и интеллектуального развития [21, 22]. В большинстве случаев в основе патогенеза энцефалопатии развития и эпилептической лежит прямое влияние варианта в гене [23, 24]. В качестве генетического исследования с целью обнаружения варианта при энцефалопатии развития и эпилептической

доступны массовое параллельное секвенирование (панели генов, полноэкзомное и полногеномное секвенирование) и метод хромосомного микроматричного анализа [25, 26].

Среди пациентов, наблюдавшихся в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям, преобладала доля с выявленными вариантами в генах, ассоциированных с энцефалопатией развития и эпилептической. Была сформирована группа из 85 пациентов с данной патологией. У всех пациентов были фармакорезистентные судороги. Средний возраст дебют судорог составил 15,4 мес (от 1 сут до 13 лет), при этом у 17 (20%) пациентов возникновение приступов диагностировано в неонатальном периоде (первые 28 дней жизни ребенка). Основными типами приступов были

тонические, билатеральные или генерализованные тонико-клонические судороги, инфантильные спазмы и миоклонии. Наиболее часто наблюдаемыми электроэнцефалографическими изменениями были фокальные регистрируемые разряды (29,4%). При магнитно-резонансной томографии в 57,6% (49 пациентов) случаев не выявлено изменений головного мозга.

Для интерпретации данных полноэкзомного секвенирования используют рекомендации с критериями ACMG (American college of medical genetics). В результате в 23 (27,1%) случаях идентифицированы ранее описанные патогенные варианты, в 16 (18,8%) — вероятно патогенные и у 46 (54,1%) — варианты с неизвестным клиническим значением (рис. 4).

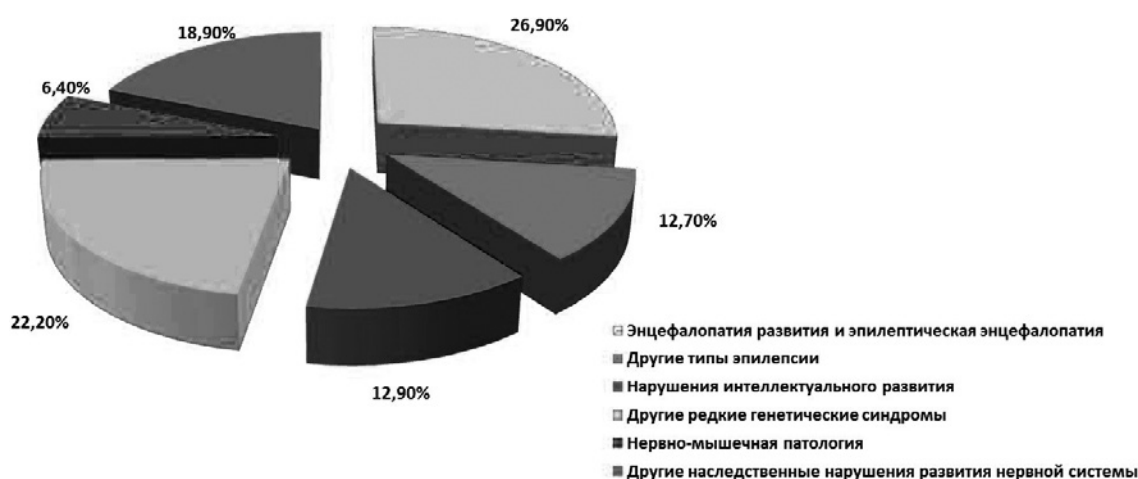


Рис. 2. Доля синдромальной патологии, выявленной у пациентов по результатам массового параллельного секвенирования (Составлено автором).

Fig. 2. The proportion of syndromic pathology identified in patients based on the results of massive parallel sequencing (Made by the author).

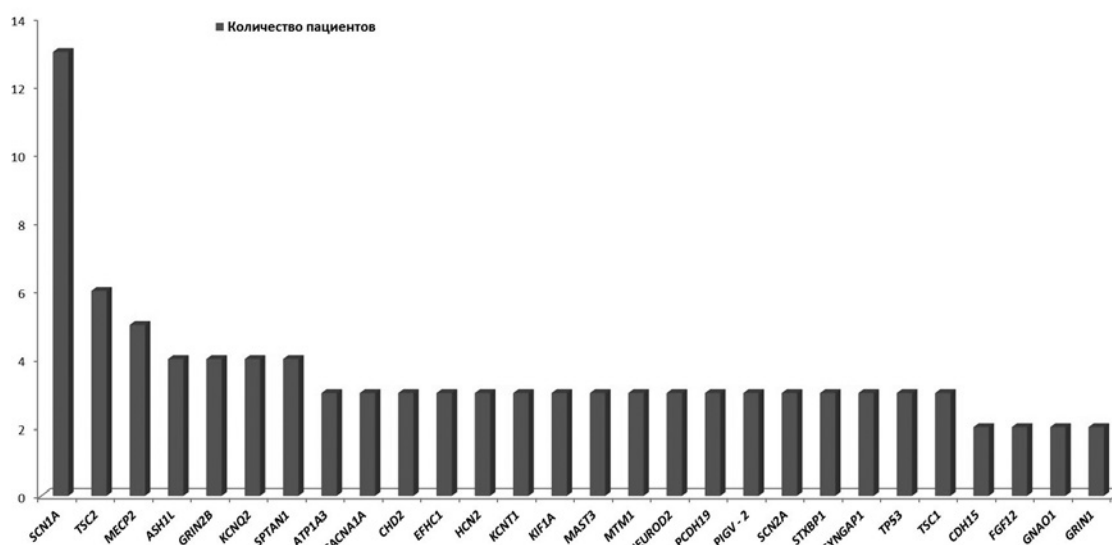


Рис. 3. Гены, в которых наиболее часто выявлены варианты нуклеотидной последовательности. (Составлено автором).

Fig. 3. Nucleotide sequence variants were most frequently identified in genes. (Made by the author).

В структуре доминировали варианты в генах, определяющих активность работы каналов — *CACNA1A*, *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *SCN8A*, *KCNB1*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KCNT2*, *CACNA1E*. По типу выявленных вариантов преобладали миссенс-мутации, приводящие к изменению аминокислоты в белке; варианты, приводящие к потере функции (loss-of-function) были представлены делециями и дупликациями нуклеотидов (мутации со сдвигом рамки считывания) — 5,9 и 2,4% соответственно и нонсенс мутациями (варианты, приводящие к остановке синтеза полнофункционального белка). У остальных пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической выявлены варианты, влияющие на эффективность сплайсинга (см. рис. 4).

Заключение

Отличительной чертой современной медицинской науки служит развитие молекулярной и клеточной биологии. Молекулярная медицина формирует базис персонализированной медицины, основанной на прогностическом и профилактическом принципах, что позволяет раскрыть потенциальные и адаптационные возможности организма человека и увеличить продолжительность его активной жизни. Потребность в генетическом обследовании детей с врожденными и наследственными

заболеваниями в многопрофильной специализированной педиатрической клинике составила 25,3%, что соответствует данным мировой литературы, следовательно, этот вид обследования показан в рамках совершенствования ранней диагностики, лечения и реабилитации детей с редкими болезнями. Клиническая эффективность полноэкзомного секвенирования с целью установления молекулярного диагноза в диагностике наследственной и врожденной патологии составила 73,3%.

Пациенты с ранним началом судорог, задержкой развития, интеллектуальным дефицитом часто включаются в энцефалопатию развития и эпилептической и определяют генетический этиопатогенез. Фенотипический спектр таких форм чрезвычайно широк и включает множество неврологических признаков, которые связаны не только с резистентными приступами, но и с психическими проявлениями и нарушениями в поведении. Выявляемость вариантов в генах, ассоциированных с энцефалопатией развития и эпилептической, составила 19,7% (у 85 детей из 431), из них у 39 (45,9%) выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности. На основании результатов полноэкзомного секвенирования пациентам подобраны наиболее эффективные таргетных противосудорожные препараты.

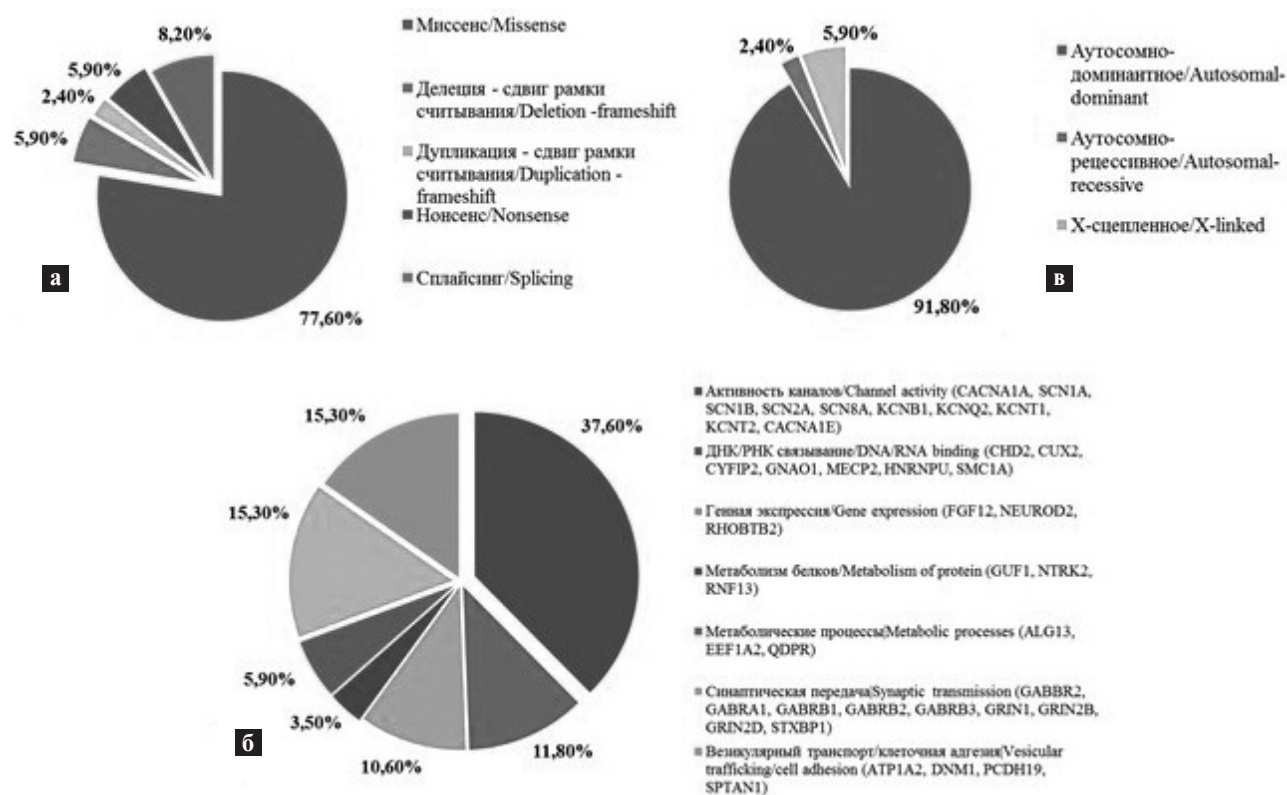


Рис. 4. Идентифицированные гены, разделенные на макрокатегории на основе онтологии генов (Gene Ontology; а), типы мутаций (б), тип наследования выявленных вариантов (в). (Составлено автором).

Fig. 4. Identified genes were divided into: (a) macrocategories based on Gene Ontology, (b) types of mutation, (c) inheritance mode of the identified variants (Made by the author).

Постановка точного генетического диагноза — фундаментальная предпосылка прецизионной терапии. Персонализированная медицина, т.е. попытка персонализировать профилактику, диагностику

и лечение, насколько это возможно, в соответствии с характеристиками и потребностями пациента, должна быть основной целью клинических исследований и новым направлением современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пальцев М.А. Медицина будущего. Персонализированная медицина: опыт прошлого, реалии завтрашнего дня. М.: Российская академия наук, 2020; 152 с. [Pal'tsev M.A. Medicine of the Future. Personalized Medicine: Experience of the Past, Realities of Tomorrow. Moscow: Russian Academy of Sciences, 2020; 152 p. (in Russ.)]
2. Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 16–20. [Kobrin'sky B.A. Personalized medicine: genome, electronic health care and intelligent systems. Part 1. Genomics and monitoring of clinical data. Russian Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 16–20. (in Russ.)]
3. Правительство Российской Федерации. Распоряжение от 28 декабря 2012 года N 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». [Government of the Russian Federation. Order of December 28, 2012 N 2580-r "On approval of the Strategy for the Development of Medical Science in the Russian Federation for the period up to 2025" (in Russ.)] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140249/ / Ссылка активна на 01.20.2025
4. О деятельности медико-генетических консультаций и центров в субъектах Российской Федерации. Материалы заседания Совета по региональному здравоохранению при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации (Совет Федерации, 25 сентября 2020 года). [On the activities of medical genetic consultations and centers in the subjects of the Russian Federation. Materials of the meeting of the Council on Regional Healthcare under the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation (Federation Council, September 25, 2020). (in Russ.)] URL: <http://council.gov.ru/media/files/oPnf3ZdrMbAOBrNTPEhzA6hL1cNtwgpr.pdf> / Ссылка активна на 01.20.2025
5. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/> / Ссылка активна на 20.01.2025
6. Демикова Н.С., Кобринский Б.А., Лапина А.С. Частота и структура врожденных пороков развития по данным мониторинга. Медицинская генетика 2005; 4(4): 115. [Demikova N.S., Kobrin'sky B.A., Lapina A.S. Frequency and structure of congenital malformations according to monitoring data. Medical Genetics 2005; 4(4): 115. (in Russ.)]
7. Блиникова О.Е. Семиотика наследственных болезней: учеб. пособие. М.: Альманах «Исцеление», 2000; 113 с. [Blinnikova O.E. Semiotics of hereditary diseases: textbook. Moscow: Almanac «Healing», 2000; 113 p. (in Russ.)]
8. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: уч. пособ. М.: КМК, Авторская академия, 2007; 448 с. [Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and medical-genetic counseling: textbook. Moscow: KMK, Author's Academy, 2007; 448 p. (in Russ.)]
9. Мутовин Г.Р., Жилина С.С., Заваденко Н.Н., Беленикин М.С. Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием: учеб.-метод. пособие. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2015; 104 с. [Mutovin G.R., Zhilina S.S., Zavadenko N.N., Belenikin M.S. Signs and diseases with traditional and non-traditional inheritance: teaching aid. Moscow: Special Publishing House of Medical Books, 2015; 104 p. (in Russ.)]
10. Wright C.F., FitzPatrick D.R., Firth H.V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. Nat Rev Genet 2018; 19(5): 253–268. DOI: 10.1038/nrg.2017.116
11. Parenti I., Rabaneda L.G., Schoen H., Novarino G. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. Trends Neurosci 2020; 43(8): 608–621. DOI: 10.1016/j.tins.2020.05.004
12. База данных Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM. U [Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM database. (in Russ.)] <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype> / Ссылка активна на 12.12.2023.
13. Perucca P., Bahlo M., Berkovic S.F. The Genetics of Epilepsy. Annu Rev Genomics Hum Genet 2020; 21: 205–230. DOI: 10.1146/annurev-genom-120219-074937
14. Ding J., Li X., Tian H., Wang L., Guo B., Wang Y., et al. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. Front Neurol 2021; 12: 743726. DOI: 10.3389/fneur.2021.743726
15. Koch H., Weber Y.G. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. Epilepsy Behav 2019; 91: 90–93. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.010
16. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17(5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
17. South S.T., Lee C., Lamb A.N., Higgins A.W., Kearney H.M.; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. Genet Med 2013; 15(11): 901–909. DOI: 10.1038/gim.2013.129
18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017; 16(7): 4–17. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guide to Interpreting Data Obtained by Massively Parallel Sequencing (MPS) Methods. Medicinskaya genetika 2017; 16(7): 4–17. (in Russ.)]
19. Показания к полногеномному секвенированию у больных с подозрением на наследственные редкие заболевания: Учебное пособие. Демикова Н.С., Баранова Е.Е. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022; 102 с. [Indications for whole-genome sequencing in patients with suspected hereditary rare diseases: A tutorial. Demikova N.S., Baranova E.E. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation. M.: Federal State Budgetary Educational Institution

- of Higher Professional Education RMANPO of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022; 102 p. (in Russ.)]
20. Wirrell E., Tinuper P., Perucca E., Moshé S.L. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1330–1332. DOI: 10.1111/epi.17262
21. Kalser J., Cross J.H. The epileptic encephalopathy jungle — from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(2): 216–222. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000535
22. Guerrini R., Conti V., Mantegazza M., Balestrini S., Galanopoulou A.S., Benfenati F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev* 2023; 103(1): 433–513. DOI: 10.1152/physrev.00063.2021
23. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind «Epileptic encephalopathy» and «Developmental and epileptic encephalopathy». *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 24: 11–14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023
24. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
25. Vetri L., Cali F., Saccone S., Vinci M., Chiavetta N.V., Carotenuto M., et al. Whole Exome Sequencing as a First-Line Molecular Genetic Test in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci* 2024; 25(2): 1146. DOI: 10.3390/ijms25021146
26. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А. Персонализированная генетическая диагностика наследственной и врожденной патологии в многопрофильной педиатрической клинике №42. М.: ДЗМ, 2024; 36 с. [Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Abramov A.A. Personalized genetic diagnostics of hereditary and congenital pathology in multidisciplinary pediatric clinic No. 42, Moscow: Department of Health of the Ministry of Health, 2024; 36 p. (in Russ.)]

Поступило: 30.01.25

Received on: 2025.01.30

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Ошибки и осложнения в лечении ран у детей, пострадавших при землетрясении

П.В. Мединский¹, Р.А. Кешишян²⁻⁴, Р.Т. Налбандян¹, А.В. Усеинов⁵

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Mistakes and complications of wound treatment in children affected by earthquakes

P.V. Medinskiy¹, R.A. Keshishyan²⁻⁴, R.T. Nalbandyan¹, A.V. Useinov⁵

¹Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russia;

²Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Voino-Yasensky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Представлен опыт организационно-лечебной работы в составе мобильной специализированной детской хирургической бригады в период ликвидации медицинских последствий разрушительных землетрясений. Проведен анализ лечения детей с открытыми переломами костей и повреждениями мягких тканей на всех этапах медицинской эвакуации, диагностированы и определены основные причины осложнений и неблагоприятных исходов. Особое внимание уделено лечебно-тактическим и хирургическим ошибкам, некорректно выполненным операциям и первичной хирургической обработкой ран, которые проводились на этапе стационарного лечения у детей до прибытия мобильной специализированной детской хирургической бригады. Во всех случаях представленные ошибки служили непосредственными причинами возникновения тяжелых гнойно-септических осложнений. Обоснован алгоритм хирургического лечения осложнений и особенности ведения данного контингента больных. Опыт лечения детей с осложненным течением повреждений мягких тканей и открытых переломов свидетельствует о необходимости у большинства пострадавших проведения сложных, многоэтапных операций под наркозом. Представлена разработанная и устойчиво применяемая специалистами мобильной специализированной детской хирургической бригады на практике рациональная схема лечебно-организационной и консультативной работы в общей системе медико-санитарного обеспечения детей в условиях чрезвычайных ситуаций, а именно взаимодействие стационара (основной стационар для сосредоточения и лечения детского контингента) базирования с другими лечебно-профилактическими учреждениями и госпиталями, куда после землетрясения поступали и находились на лечении травмированные дети.

Ключевые слова: дети, мобильные хирургические бригады, землетрясение, хирургическое лечение, осложнения.

Для цитирования: Мединский П.В., Кешишян Р.А., Налбандян Р.Т., Усеинов А.В. Ошибки и осложнения в лечении ран у детей, пострадавших при землетрясении. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 82–89. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2(ч.2)-82-89

The article presents the experience of organizational and therapeutic work as part of a mobile specialized pediatric surgical team during the period of liquidation of the medical consequences of devastating earthquakes. An analysis of the treatment of children with open bone fractures and soft tissue injuries at all stages of medical evacuation was carried out, the main causes of complications and adverse outcomes were diagnosed and identified. Special attention is paid to therapeutic, tactical and surgical errors, incorrectly performed operations and primary surgical treatment of wounds, which were carried out at the stage of inpatient treatment in children before the arrival of mobile specialized pediatric surgical team. In all cases, the errors presented were the direct causes of severe purulent-septic complications. The guideline of surgical treatment of complications and the features of management of this patient population are substantiated. The experience of treating children with complicated course of soft tissue injuries and open fractures indicates the need for complex, multi-stage operations under general anesthesia in most of the victims. A rational scheme of medical, organizational and advisory work in the general system of medical and sanitary provision for children in emergency situations, developed and consistently applied by mobile specialized pediatric surgical team specialists in practice, is presented, namely, the interaction of the hospital (the main hospital for the concentration and treatment of the children's contingent) based with other medical institutions and hospitals where injured people were admitted and treated after the earthquake. children.

Key words: children, mobile surgical teams, earthquake, surgical treatment, complications.

For citation: Medinskiy P.V., Keshishyan R.A., Nalbandyan R.T., Useinov A.V. Mistakes and complications of wound treatment in children affected by earthquakes. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2025; 70:(2/2): 82–89 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-82-89

Наибольшую сложность в хирургии детского возраста и медицине катастроф при массовом поступлении пострадавших представляют полноценная диагностика и адекватное лечение открытых переломов и повреждений мягких тканей. Первая четверть XXI века запомнится целым рядом разрушительных (Индонезия — 2004 г., Пакистан — 2005 г.,

Индонезия — 2006 г., Китай — 2008 г., Гаити — 2010 г., Сирия и Турция — 2023 г. и др.) землетрясений с большим числом раненых и погибших. По аналитическим данным ТАСС, в различных странах и регионах за указанный период в результате катастрофических землетрясений погибли более 500 тыс. человек [1].

Многофакторный анализ летальности, который проводится многими исследователями после каждого крупного стихийного бедствия, указывает, что в зоне чрезвычайной ситуации величина общих (санитарных и безвозвратных) потерь в основном зависит от силы и площади землетрясения, степени разрушения жилых зданий и других строений, плотности населения, внезапности происшествий [2, 3]. При этом в структуре безвозвратных потерь наиболее частыми причинами смерти служат разрушение жизненно важных органов, травматический шок и острая кровопотеря [4–9]. Более половины случаев с летальным исходом приходится на первые сутки, причем не менее 10% умерших получают такие тяжелые поражения, что смерть бывает неизбежной, независимо от времени, объема и уровня оказания медицинской помощи [6, 7]. В то же время системный анализ причин смерти при землетрясениях свидетельствует, что более 25% погибали от несвоевременного оказания должной медицинской помощи или полного ее отсутствия, хотя диагностированные повреждения по локализации и характеру травмы были несмертельными [10–13].

Ввиду массового характера поражения населения и тяжести медицинских последствий при разрушительных землетрясениях особое значение имеют вопросы организации эффективных спасательных работ на месте и оказания качественной медицинской помощи пострадавшим на всех этапах медицинской эвакуации, в том числе в условиях стационара [14, 15]. Вместе с тем известно, что в эпицентрах тяжелых землетрясений всегда в первое время наблюдаются общий хаос и неразбериха, как и дезорганизация медицинской службы пострадавшего региона и дефицит медицинского персонала [16, 17]. При этом раненые, как правило, доставляются в ближайшие медицинские учреждения, которые не готовы к оказанию должной медицинской помощи пострадав-

шим при их интенсивном поступлении [16, 17]. Следует отметить, что наиболее многочисленную группу жертв землетрясения, требующих стационарного этапа лечения, составляют пострадавшие с различными повреждениями мягких тканей и открытыми переломами верхних и нижних конечностей [18–21]. В то же время именно при лечении данного контингента больных в условиях чрезвычайной ситуации допускаются большое количество диагностических и лечебно-тактических ошибок, которые неминуемо приводят к тяжелым гнойно-септическим осложнениям [22–25]. Причинами ошибок и тяжелых осложнений в этих условиях служат неконтролируемый поток раненых и интенсивное поступление пострадавших, недостаточное количество должных специалистов, коллапс на сортировочной площадке, в диагностических кабинетах и лабораториях, недостаточная пропускная способность операционных и перевязочных, дефицит медикаментов и других медицинских расходных материалов [25]. Все изложенное, безусловно, влияет на качество оказания медицинской помощи пострадавшим. Однако «краеугольный камень» проблемы при оказании медицинской помощи пострадавшим с открытыми переломами и ранами мягких тканей у детей — отсутствие или недостаточное количество обученных и подготовленных к работе в условиях массового поступления специалистов данного профиля [10–12]. Путем к существенному снижению частоты развития осложнений, по нашему мнению, является разработка четкого алгоритма хирургического лечения и протоколов оперативных вмешательств, направленных на минимизацию ошибок на всех этапах оказания медицинской помощи у данного контингента пострадавших, а также привлечение к работе мобильной специализированной детской хирургической бригады специалистов, имеющих опыт лечения ран и раневой инфекции.

Цель исследования: сформировать алгоритм хирургического лечения детей с открытыми переломами и повреждениями мягких тканей в условиях массового поступления при тяжелых землетрясениях для снижения частоты ошибок и осложнений.

Характеристика детей и методы исследования

Основой настоящего исследования послужили материалы работы мобильной специализированной детской хирургической бригады Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии в период ликвидации медицинских последствий землетрясений в Пакистане (2005 г.), Индонезии (2006 и 2009 гг.), Гаити (2010 г.), Непале (2015 г.) в режиме чрезвычайных ситуаций. Сроки прибытия мобильной специализированной детской хирургической бригады в зону катастрофы варьировали от 5 до 10 дней, продолжительность работы в зоне чрезвычайных ситуаций — от 21 до 46 дней.

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Мединский Павел Владимирович — детский хирург, зав. отделением гнойной хирургии Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии, ORCID: 0000–0003–3764–1664

e-mail: pavmedin@yandex.ru

Налбандян Рубен Тигранович — к.м.н., рук. отдела ран и раневых инфекций Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии, ORCID: 0009–0009–4585–9904
119180 Москва, ул. Большая Полянка, д. 22

Кешишян Размик Арамович — д.м.н., проф. кафедры Медицины катастроф Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; проф. кафедры госпитальной хирургии с курсом Детской хирургии Российского университета дружбы народов; гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–3686–3708
125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Усеинов Андрей Валентинович — студент VI курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–3426–0682

119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Состав бригады включал от 9 до 11 человек и формировался следующими специалистами: 2–3 детских хирурга, 2–3 травматолога, 2 нейрохирурга, 2 анестезиолога-реаниматолога, 1 педиатр. Состав и численность бригады определялись в Москве на основании официальной информации, которую получали от министерств и департаментов здравоохранения пострадавших стран, о предполагаемом числе раненных, о количестве детей, госпитализированных в лечебные учреждения и дальнейшем прогнозе поступлений раненных, о структуре стационара, в котором сосредоточено наибольшее число пострадавших, количестве развернутых операционных и некоторых других не менее важных вводных. Руководителем специализированной бригады всегда назначался опытный детский хирург. Все врачи на момент командирования имели по своей специальности высшую или первую квалификационную категорию и опыт совместной работы в условиях массового поступления.

Следует отметить, что еще до прибытия бригады в зону чрезвычайной ситуации руководство Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии и специалисты мобильной специализированной детской хирургической бригады в консультативно-рекомендательном формате принимали участие в выборе конкретного лечебно-профилактического учреждения как основного места базирования бригады и формирования в нем «специализированного педиатрического хирургического центра».

В исследование включены данные 225 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет с открытыми переломами костей верхних и нижних конечностей и повреждениями мягких тканей различной локализации (до 288 локализаций в совокупности), госпитализированных в хирургические стационары в условиях массового поступления пострадавших (см. рисунок) после разрушительных землетрясений в Пакистане (2005 г.), Индонезии (2006 и 2009 гг.), Гаити (2010 г.), Непале (2015 г.). Особо следует отметить, что во всех случаях к моменту прибытия мобильной специализированной детской хирургической бригады в зону чрезвычайной ситуации большинству пострадавших была оказана первая помощь и были выполнены первичные операции: первичная хирургическая обработка ран, репозиция переломов, иммобилизация, различные виды остеосинтеза, ампутации и т.д.

Научную обработку данных и публикации материалов по теме были одобрены комитетом по этике Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии города Москвы (протокол №5 от 21 мая 2024 г.) и руководством Национальной медицинской палаты России.

Результаты и обсуждение

Основными направлениями деятельности и задачами мобильной специализированной детской хирургической бригады на период работы в зоне чрезвычайной ситуации в рамках специализированного педиатрического хирургического центра были следующие:



Рисунок. Индонезия, 2009 г. Пострадавшие при землетрясении в одном из базовых стационаров.
Figure. Indonesia, 2009. Earthquake victims in one of the basic hospitals.

— подтвердить местным органам управления здравоохранением и руководству базового стационара о прибытии специализированной бригады на его территорию;

— провести незамедлительно в присутствии местных врачей детальный клинический осмотр с осмотром всех госпитализированных детей в базовом стационаре;

— определить на основании данных клинического осмотра алгоритм необходимых лечебно-диагностических мероприятий и план хирургических операций и манипуляций (перевязки, в том числе под наркозом);

привлекать к диагностическому и лечебному (операции, этапные перевязки) обеспечению пострадавших местный врачебный и сестринский персонал;

— обосновать необходимость и сформулировать предложения для руководства местными органами здравоохранения о необходимости создания специальных медицинских подразделений и отдельных диагностических и лечебных кабинетов, привлекая к работе, исходя из конкретной медико-санитарной обстановки, опытных профильных специалистов;

— организовать и принимать непосредственное участие в консультациях и клинических осмотрах всех детей, находящихся на лечении после землетрясения, в других (не базовом) стационарах и дополнительно развернутых госпиталях. В нынешних условиях развития науки и техники данное мероприятие может осуществляться с применением современных технологий в формате телемедицинских технологий;

— выделить на основании решения консилиума группу детей в других стационарах, у которых имеются обоснованные показания к хирургическому лечению; определить, исходя из тяжести общего

состояния ребенка, объема и характера предполагаемого вмешательства время и лечебно-профилактическое учреждение, где и какими специалистами будут выполнены операции;

— передать опыт хирургического лечения детей врачам для формирования преемственности после отъезда мобильной специализированной детской хирургической бригады.

По интенсивности поступления детей в базовые стационары наибольшее число (42%) поступали в первые 24 ч, на 2-е сутки — 36%, в последующие 3–6-е сутки — до 22% пострадавших. Преимущественно (168; 74,6%) госпитализировались дети в среднетяжелом состоянии. У 51 (22,6%) пациента были диагностированы сочетанные повреждения. Оценку тяжести состояния детей проводили по общеклиническим данным (уровень сознания, гемодинамический статус, степень нарушения гомеостаза).

Площадь раневых поверхностей в каждом конкретном случае рассчитывали по формуле В.Ф. Хотиняна (1983), которая варьировала в широких пределах — от 10 до 600 см². Повреждения в пределах кожи и подкожной жировой клетчатки составили 36,7%, с вовлечением мышечной ткани — 24,2%, на всю глубину сегмента — 39,1%. Всего поврежденных сегментов у всех больных было 288 (табл. 1). Преимущественной локализацией травм у детей были нижние конечности — 200 (68,7%) пострадавших.

Как указывалось ранее, мобильная специализированная детская хирургическая бригада прибывала зону чрезвычайной ситуации на 5–9-е сутки после землетрясения, когда к тому времени уже всем госпитализированным детям были проведены различные хирургические операции и пособия. Вместе с тем именно на 3–5-е сутки после некорректно проведен-

Таблица 1. Локализация открытых повреждений у пострадавших детей

Table 1. Localization of open injuries in affected children

Все пострадавшие дети	Пакистан (2005 г.)	Индонезия (2006 г.)	Индонезия (2009 г.)	Гаити (2010 г.)	Непал (2015 г.)
Голова — 29 (10,1%)	13 (12,4%)	4 (8,0%)	0	11 (13,4%)	1 (2,8%)
Плечо — 16 (5,6%)	8 (7,6%)	0	0	5 (6,1%)	3 (8,3%)
Предплечье — 21 (7,3 %)	7 (6,7%)	4 (8,0%)	1 (6,7%)	5 (6,1%)	4 (11,1%)
Кисть — 13 (4,5%)	4 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	7 (8,6%)	1 (2,8%)
Тело — 1 (0,3%)	0	0	1 (6,7%)	0	0
Таз — 8 (2,8%)	2 (1,9%)	2 (4,0%)	0	4 (4,9%)	0
Бедро — 66 (22,9%)	13 (12,4%)	16 (32,0%)	2 (13,3%)	22 (26,8%)	13 (36,1%)
Голень — 106 (36,8%)	41 (39,0%)	20 (40,0%)	10 (66,6%)	22 (26,8%)	13 (36,1%)
Стопа — 28 (9,7%)	17 (16,2%)	4 (8,0%)	0	6 (7,3%)	1 (2,8%)
Всего: 288 (100,0 %)	105 (100%)	50 (100%)	15 (100%)	82 (100%)	36 (100%)

ных операций начинают развиваться и проявляться гнойно-некротические осложнения, обусловленные диагностическими и лечебно-тактическими ошибками, допущенными на ранних этапах оказания медицинской помощи. Распределение пострадавших в зависимости от вида повреждения и характера диагностированных осложнений в зонах различных чрезвычайных ситуаций представлено в табл. 2.

Наиболее тяжелые, с точки зрения клинических проявлений и общего состояния, были дети, у которых выявлялись сочетание двух и более патологий, как например, сочетание краш-синдрома с открытым переломом трубчатых костей. Особо следует отметить, что для последствий массовых катастроф характерно значительное число ампутаций, выполненных без радикальной первичной хирургической обработки раны, что приводило к нагноению культи.

Анализ выявленных гнойно-воспалительных осложнений у данного контингента пострадавших позволил определить основные организационные и лечебно-тактические ошибки, допущенные при хирургическом обеспечении детей с открытыми переломами и повреждениями мяг-

ких тканей (табл. 3). К организационным ошибкам мы относили случаи отсутствия в стационарах (Пакистан, 2005 г.; Индонезия, 2006 г.; Гаити, 2015 г.) дополнительно развернутых отделений для лечения «осложненной травмы», в которые бы изначально госпитализировались пострадавшие с высоким риском возникновения гнойно-воспалительных осложнений. Следует отметить, что в ряде стационаров (Индонезия, 2006 и 2009 гг.; Гаити, 2015 г.), где было развернуто только одно травматологическое подразделение, отсутствовали отдельные перевязочные для детей с инфицированными ранами. Отклонения от стандартных правил гнойной хирургии только усугубляли ситуацию и приводили к увеличению числа больных с тяжелыми гнойно-воспалительными осложнениями.

Наиболее распространенной ошибкой было наложение первичных швов на инфицированные и размозженные раны. Патофизиология раневого процесса при открытых повреждениях, особенно полученных при землетрясениях, резко ограничивает возможность наложения глухого первичного шва ввиду размозжения и раздавливания тканей, глубо-

Таблица 2. Структура патологий, наблюдаемых у пострадавших детей
Table 2. The structure of pathologies observed in affected children

Патология	Число патологий											
	Пакистан (2005 г.)		Индонезия (2006 г.)		Индонезия (2009 г.)		Гаити (2010 г.)		Непал (2015 г.)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Открытый перелом	30	28,6	30	60,0	6	40,0	18	22,0	6	16,7	90	31,3
Изолированная рана мягких тканей	41	39,0	8	16,0	3	20,0	33	40,2	23	63,9	108	37,5
Нагноение культи	17	16,2	6	12,0	4	26,7	14	17,1	4	11,1	45	15,6
Краш-синдром	17	16,2	6	12,0	2	13,3	17	20,7	3	8,3	45	15,6
Всего	105	100,0	50	100,0	15	100,0	82	100,0	36	100,0	288	100,0

Таблица 3. Ошибки, допущенные на первичном этапе хирургической помощи
Table 3. Errors made at the primary stage of surgical care

Ошибки	Число патологий											
	Пакистан (2005 г.)		Индонезия (2006 г.)		Индонезия (2009 г.)		Гаити (2010 г.)		Непал (2015 г.)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наложение первичных швов на инфицированные раны	39	37,5	28	57,2	5	33,3	29	34,9	17	48,6	118	41,3
Неполноценная хирургическая обработка раны	37	35,6	12	24,5	4	26,7	24	28,9	7	20	84	29,4
Ампутация с первичным формированием культи	16	15,4	6	12,2	2	13,3	14	16,9	4	11,4	42	14,7
Полузакрытые и неполноценные фасциотомии при краш-синдроме	12	11,5	3	6,1	4	26,7	14	16,9	3	8,6	36	12,5
Пластические операции в условиях инфекции	0	0	0	0	0	0	2	2,4	4	11,4	6	2,1
Всего	104	100,0	49	100,0	15	100,0	83	100,0	35	100,0	286	100,0

кого загрязнения ран элементами разрушенных зданий (земля, пыль, бетон и другие компоненты), продолжительного (более 4 ч) периода с момента травмы до выполнения первичной хирургической обработки, шокового состояния ребенка. Следовательно, закрытие раны первичными швами после первичной хирургической обработки приводит к развитию хирургической инфекции на 3–5-е сутки.

Следующая по распространенности ошибкой была неполноценная хирургическая обработка раны. Данная ошибка обусловлена в первую очередь отсутствием опыта у врача, оказывающего помощь в условиях землетрясения; стремлением операционной бригады как можно быстрее завершить операцию. Частым упущением при недостаточной ревизии ран служит наличие в ране инородных тел (фрагменты стен, мебели и т.д.). В подобных ситуациях возникают условия для развития гнойно-воспалительных осложнений, в том числе анаэробных флегмон.

В условиях землетрясений вырастает риск поспешно принятых решений относительно оперативного объема выполняемых хирургических манипуляций. Далее мы выделим два типа серьезных ошибок, когда поспешное принятие решений неопытными хирургами приводит к тяжелым для пациента осложнениям.

Операцией выбора в условиях чрезвычайной ситуации нередко служит ампутация. При массовом поступлении пострадавших показания к выполнению ампутации расширяются, а правила ее проведения часто нарушаются, особенно при ее проведении неопытным хирургом. Ампутация с формированием окончательной культи — это достаточно сложное хирургическое вмешательство, требующее от хирурга должного опыта и знаний, которые приобретаются годами и выполняться она должна на специализированном этапе медицинской помощи. От качества выполнения ампутации зависит реабилитационный потенциал пациента и зачастую даже выполненная в плановых условиях операция чревата осложнениями, такими как нестерпимые фантомные боли, язвы, выступающие оссификаты (шпы) и т.д. В условиях чрезвычайной ситуации детские хирурги без должного опыта, вынуждено оказавшиеся на первой линии помощи пострадавшим, по всей видимости, руководствуются принципом — как можно быстрее закончить лечение пациента и вывести его из контингента «тяжелых» пациентов в группу «выздоровливающих». Формирование культи из разможенных тканей или тканей сомнительной жизнеспособности заведомо приводит к еще более тяжелым последствиям, чем ведение раны торца культи открыто после радикально проведенной первичной хирургической обработки.

Следует отметить, что данный вид операции относится к реконструктивной и пластической хирургии и на выполнение данного вмешательства, даже

в самом быстром исполнении, уходит более 1 ч, что в условиях массового поступления пациентов недопустимо. Несостоятельность культи и гнойно-некротические осложнения увеличивают сроки стационарного лечения, ухудшают общее состояние пациента и приводят к значительному укорочению сегмента и утрате пластического материала для последующих операций. В наших наблюдениях ампутация пораженной конечности с первичным формированием культи была отмечена у 42 детей, и их долевое распределение в различные землетрясения было практически одинаковым.

При краш-синдроме операцией выбора служит фасциотомия, которая при неполноценном выполнении может привести к образованию обширных послеоперационных ран, служащих воротами для присоединения хирургической инфекции [26–28]. Проведение фасциотомии в условиях несоблюдения правил антисептики у пациентов с открытыми травмами и краш-синдромом приводит к присоединению раневой инфекции [22, 25]. Среди наблюдаемых нами 45 пациентов с краш-синдромом у 36 (80%) отмечено выполнение полужакрытой и неполноценной фасциотомии, т.е. без рассечения всех мышечных футляров, вовлеченных в раневой процесс, что приводило к присоединению тяжелой раневой инфекции.

Другим примером поспешного принятия решения об окончательном виде хирургического лечения в условиях массового поступления детей и высоких рисков развития хирургической инфекции служит использование пластических и реконструктивных приемов замещения раневых дефектов. В наших наблюдениях их было немного, всего 6 пациентов, но их лечение было осложнено утратой значительной части пластического материала из окружающих тканей, что представляло сложности для замещения раневых дефектов в функционально активных зонах (области суставов).

Таким образом, решения или организационные промахи врачей-специалистов, оказавшихся на первой линии, возникали из-за отсутствия опыта в лечении подобных пострадавших и приводили к негативным последствиям. Соответственно, вместо нормального течения раневого процесса мы получаем общее ухудшение состояния ребенка, необходимость выделения дополнительных трудовых и материальных ресурсов для борьбы с возникшими гнойно-некротическими осложнениями и удлинением сроков пребывания в стационаре, утрату пластического материала необходимого для дальнейших реконструктивных операций.

Заключение

Суммируя представленную информацию, мы определили, что самыми частыми ошибками при первичном оказании помощи детям с открытыми повреждениями мягких тканей и костей были грубое

нарушение правил антисептики в условиях массового поступления пострадавших; отсутствие дублирующих перевязочных и отделений/палат для пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями; наложение первичных швов на рану. Кроме того, важно отметить случайные ятрогенные осложнения ведения детей с ранами, полученными в условиях землетрясений, как то выполнение фасциотомий и неоправданных ампутаций; травматизация периферических нервов во время операции; занесение инфекции через постановку вспомогательных катетеров (мочевой, центральный венозный и т.д.).

Проблемы, имеющиеся при оказании медицинской помощи пострадавшим, обусловлены тремя очевидными причинами. Первая причина заключается в неправильной организации первой помощи пострадавшему населению. В сейсмоопасных районах должна быть выработана единая стратегия взаимодействия медицинских организаций, волонтеров и вооруженных сил. Данная стратегия должна

быть отработанной, четко прописанной и ясной для всех участников помощи пострадавшему населению. Необходимо постоянно проводить обучающие мероприятия среди потенциальных медработников, которые могут столкнуться с этой проблемой (в сейсмически опасных регионах), обязанных принимать участие в ликвидации последствий землетрясений и других чрезвычайных ситуаций.

Вторая причина заключается в отсутствии заранее сформированных и подготовленных специализированных обученных мобильных медицинских бригад, в которые должны входить опытные специалисты, принимавшие раннее участие в оказании помощи пострадавшим при массовых катастрофах.

Третья причина — отсутствие единой стратегии и рекомендации для детских хирургов, травматологов и прочих медицинских специалистов в ведении детей с ранами, политравмами и другими повреждениями, возникшими в условиях землетрясений и других массовых катастрофах.

Благодарность

Авторы выражают благодарность профессору Л.М. Рошалю, идейному вдохновителю, организатору, наставнику за создание, личное участие, руководство и поддержку мобильной специализированной педиатрической бригады НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, оказывающей помощь детям, пострадавшим в стихийных бедствиях, катастрофах и войнах, начиная с землетрясения в Армении (1988 г.), сотрудникам НИИ неотложной детской хирургии и травматологии: д.м.н. В.Г. Амчеславскому, д.м.н. В.Г. Багаеву за организацию эффективной реанимационной-анестезиологической помощи, к.м.н. В.А. Митишу и другим коллегам, которые были вместе с нами в составе бригады в различных ЧС.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Крупнейшие землетрясения XXI века. TACC [The largest earthquakes of the XXI century. (in Russ.)] <https://tass.ru/info/16986795?ysclid=m6t8gg0sf0669368508> / Ссылка активна на 11.01.2025
2. Boyce W.H., Saravanan S.A., Wolfson N. Traumatic Injuries During Earthquakes. In: Orthopedics in Disasters. Editors Wolfson N., Lerner A., Roshal L. Berlin.: Springer, 2016; pp. 109–121. DOI: 10.1007/978–3–662–48950–5_10
3. Gutiérrez E., Taucer F., De Groeve T., Al-Khudhairy D. H., Zaldivar J. M. Analysis of worldwide earthquake mortality using multivariate demographic and seismic data. Am J Epidemiol 2005; 161(12): 1151–1158. DOI: 10.1093/aje/kwi149
4. National Geophysical Data Center. World Data Service (2024) — with major processing by Our World in Data. “Deaths from earthquakes — NOAA/NCEI” [dataset]. National Geophysical Data Center. World Data Service, “Global Significant Earthquake Database” [original data]. <https://ourworldindata.org/grapher/earthquake-deaths> / Ссылка активна на 11.01.2025
5. Leor J., Poole W.K., Kloner R.A. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. The New Engl J Med 1996; 334(7): 413–419. DOI: 10.1056/NEJM199602153340701
6. Roshal L.M. An Overview: Pediatric Trauma During Natural and Man-Made Disasters. In: Orthopedics in Disasters. Editors Wolfson N., Lerner A., Roshal L. Berlin.: Springer, 2016; pp. 439–443. DOI: 10.1007/978–3–662–48950–5_35
7. Розинов В.М., Державин В.М., Кешисян Р.А., Малахов О.А. и др. Организация работы бригад специализированной хирургической помощи детям в условиях техногенных катастроф и стихийных бедствий. Военно-медицинский журнал 1990; 7. [Rozinov V.M., Derzhavin V.M., Keshishyan R.A., Malakhov O.A. et al. Organization of work of teams of specialized surgical care for children in the conditions of man-made disasters and natural disasters. Voenno-meditsinskij zhurnal 1990; 7. (in Russ.)]
8. Roshal L.M., Keshishian R., Mitish V.A., Karaseva O. Crush Syndrome in Children. In: Orthopedics in Disasters. Editors Wolfson N., Lerner A., Roshal L. Berlin.: Springer, 2016. DOI: 10.1007/978–3–662–48950–5_39
9. Keshishian R., Puzhitsky L., Basargin D., Nikishov S., Ratin D., Roshal L.M. Medical Care for Children with Skeletal Injuries After Earthquakes. In: Orthopedics in Disasters. Editors Wolfson N., Lerner A., Roshal L. Berlin.: Springer, 2016. DOI: 10.1007/978–3–662–48950–5_38
10. Djalali A., Khankeh H., Öhlén G., Castrén M., Kurland L. Facilitators and obstacles in pre-hospital medical response to earthquakes: a qualitative study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2011; 19: 30. DOI: 10.1186/1757–7241–19–30
11. Kondo H., Koido Y., Morino K., Homma M., Otomo Y., Yamamoto Y., Henmi H. Establishing Disaster Medical Assistance Teams in Japan. Prehosp Disaster Med 2009; 24 (6): 556–564. DOI: 10.1017/s1049023x00007512
12. Liang N.J., Shih Y.T., Shih F.Y., Wu H.M., Wang H.J., Shi S.F., et al. Disaster epidemiology and medical response in the Chi-Chi earthquake in Taiwan. Ann Emerg Med 2001; 38 (5): 549–555. DOI: 10.1067/mem.2001.118999
13. Saghaflinia M., Araghizade H., Nafissi N., Asadollahi R. Treatment management in disaster: A review of the Bam earth-

- quake experience. *Prehospital Disast Med* 2007; 22 (6): 517–521. DOI: 10.1017/s1049023x00005355
14. *Ceferino L., Mitrani-Reiser J., Kiremidjian A., Deierlein G., Bambarén C.* Effective plans for hospital system response to earthquake emergencies. *Nat Commun* 2020; 11(1): 4325. DOI: 10.1038/s41467-020-18072-w
15. *Теряев В.Г., Потапов В.И., Стажадзе Л.Л., Байрамов Ш.А.* Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим от землетрясений. *Медицинский алфавит* 2018; 2(18): 51–54. [Teryaev V.G., Potapov V.I., Interm L.L., Bayramov Sh.A. Organization of emergency medical care for earthquake victims. *Medicinskij alfavit* 2018; 2(18): 51–54. (in Russ.)]
16. *Abu-Zidan F.M., Idris K., Cevik A.A.* Prehospital management of earthquake crush injuries: A collective review. *Turk J Emerg Med* 2023; 23(4): 199–210. DOI: 10.4103/tjem.tjem_201_23
17. *Bar-On E.* Medical care following earthquakes: Clinical, organizational, and logistic challenges. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2023; 57(6): 296–300. DOI: 10.5152/j.aott.2023.23184
18. *Zhang T.-Ch.* Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese J Contemporary Pediatr 2013; 15(6): 416–418.
19. *Bar-On E., Lebel E., Blumberg N., Sagi R., Kreiss Y.* Israel Defense Forces Medical Corps, Petah Tikva, Israel. Pediatric Orthopedic Injuries Following an Earthquake: Experience in an Acute-Phase Field Hospital. *J Trauma Nurs* 2015; 22(4): 223–228. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000143
20. *Turanlı E.E., Özkaya P.Y., Koç G., Ersayoglu İ., Karapınar B.* Characteristics of Pediatric Intensive Care Patients Following the 2020 İzmir Earthquake. *J Pediatr Res* 2023; 10(4): 259–263. DOI: 10.4274/jpr.galenos.2023.70845
21. *Jacquet G.A., Hansoti B., Vu A., Bayram J.D.* Earthquake-related injuries in the pediatric population: a systematic review. *PLoS Curr* 2013; 5:ecurrents.dis.6d3efba2712560727c0a551f4febac16. DOI: 10.1371/currents.dis.6d3efba2712560727c0a551f4febac16..
22. *Yilmaz S., Akkoc G., Tuncay S.A., Parlak B., Isik A.D., Erdemli P.C., et al.* Pediatric wound infections following 2023 Kahramanmaraş earthquakes: case series. *Wounds* 2024; 36(7): 221–226. DOI: 10.25270/wnds/23158
23. *Eryilmaz-Eren E., Yalcin S., Ozan F., Saatci E., Suzuk-Yildiz S., Ture Z., et al.* An outbreak analysis of wound infection due to *Acinetobacter baumannii* in earthquake-trauma patients. *Am J Infect Control* 2024; 52(5): 599–604. DOI: 10.1016/j.ajic.2023.12.005
24. *Kantawala B., Shariff S., Barakat M., Wellington J., Nazir A., et al.* Medical care after the 2023 earthquake in Türkiye. *Int J Surg: Global Health* 2023; 6(4): e0163 DOI: 10.1097/GH9.0000000000000163
25. *Yeşil E., Tözöl Ö., Gökay N., Sürmeli Döven S., Mısırhoğlu M., Akça M., et al.* Analysis of wound infections among pediatric patients following the 2023 Türkiye-Syria earthquakes. *Pediatr Surg Int* 2024; 40(1): 198. DOI: 10.1007/s00383-024-05755-4
26. Joint Evaluation of Their Responses to the Yogyakarta Earthquake. Independent Evaluation by Pauline Wilson and Donal Reilly with support from Ryan Russell, Malaika Wright, Astri Arini, Desideria Cempaka, Eri Diastami, Listya Narulita, Maria Angela Anindita, YB Johan Dwi Bowo Santosa, Yos Handani, and Yustina Tri Wahyuningsih. Report CARE, Catholic Relief Services, Save the Children and World Vision Indonesia. July 2007. <https://www.crs.org/sites/default/files/tools-research/joint-evaluation-response-yogyakarta-earthquake.pdf> / Ссылка активна на 10.03.2025
27. *Erdogan H., Oto A., Yerci G., Kocer G., Menekse B., Ak-turk B., et al.* An earthquake reality: Fasciotomy wounds and treatments. *Eur Res J* 2024; 10(6): 1–8. DOI: 10.18621/eurj.1465494
28. *Розинов В.М., Малахов О.А., Кешишян Р.А., Коновалов А.К.* Хирургическая тактика при лечении синдрома длительного сдавления у детей. В сборнике: Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван., 1990; С. 164–165. [Rozinov V.M., Malakhov O.A., Keshishyan R.A., Konovalov A.K. Surgical tactics in the treatment of prolonged compression syndrome in children. In: Medical aspects of the earthquake consequences in Armenia. Yerevan, 1990; pp. 164–165. (in Russ.)]

Поступило: 13.02.25

Received on: 2025.02.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Особенности поздней геморрагической болезни новорожденных

А.А. Комарова¹, Е.А. Саркисян^{1,2}, Ю.В. Жиркова^{1,2}, Л.Д. Ворона^{1,3}, С.В. Черкасова¹,
И.М. Бурлакова¹, В.И. Материй¹, В.А. Миронова¹, Л.М. Макарова², М.М. Нассер²,
О.В. Цилинская², В.Г. Шаталов², П.В. Шумилов¹

¹ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия

Features of hemorrhagic disease in newborns

A.A. Komarova¹, H.A. Sarkisyan^{1,2}, Y.V. Zhirkova¹, L.D. Vorona^{1,3}, S.V. Cherkasova¹,
I.M. Burlakova¹, V.I. Materii¹, V.A. Mironova¹, L.M. Makarova², M.M. Nasser², O.V. Tsilinskaya²,
V.G. Shatalov², P.V. Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia;

³Voino-Yasenevsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Под поздней формой геморрагической болезни новорожденных подразумевают состояние, обусловленное дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертывания крови у детей в возрасте от 8 дней до 6 мес жизни. Патология очень часто сопровождается тяжелыми внутричерепными кровоизлияниями, исходом которых бывает не только резидуальная неврологическая симптоматика, но и смерть. Особую группу риска составляют дети, не получившие профилактическое введение препарата витамина К в роддоме и находившиеся исключительно на грудном вскармливании. Это обуславливает необходимость профилактики, своевременной диагностики и лечения. Постановка диагноза основывается на данных анамнеза, клинической картины и анализе результатов лабораторных показателей свертываемости крови. Клинические рекомендации по профилактике геморрагической болезни новорожденных регулярно обновляются как в мире, так и в России, однако вопросы ведения детей с поздней формой данного заболевания остаются актуальными. Цель статьи — представление двух клинических случаев поздней геморрагической болезни у доношенных детей, не получивших профилактическое введение витамина К и находившихся исключительно на грудном вскармливании. Особое внимание уделяется диагностике и лечению неврологических нарушений, связанных с внутричерепным кровоизлиянием, а также важности своевременной профилактики для предотвращения заболевания.

Ключевые слова: новорожденные, витамин К, геморрагическая болезнь новорожденных, геморрагический синдром.

Для цитирования: Комарова А.А., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Ворона Л.Д., Черкасова С.В., Бурлакова И.М., Материй В.И., Миронова В.А., Макарова Л.М., Нассер М.М., Цилинская О.В., Шаталов В.Г., Шумилов П.В. Особенности поздней геморрагической болезни новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(2/2): 90–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (ч.2)-90-100

Hemorrhagic disorder of the newborn (or Vitamin K Deficiency Bleeding, VKDB) is a pathological condition caused by a deficiency of vitamin K, which is necessary for the synthesis of blood clotting factors, in children aged 8 days to 6 months. Vitamin K Deficiency Bleeding manifests as bleeding from various localizations. The late form of disease is typically diagnosed after the first week of life and can present as severe intracranial hemorrhages, which in turn can lead not only to residual neurological symptoms but also to fatal outcomes. This condition is observed in newborns who have not received prophylactic vitamin K administration at the delivery and are exclusively breastfed. This underscores the necessity for prevention, timely diagnosis, and treatment. Diagnosis is based on the medical history, clinical picture, and laboratory blood clotting analyses. The updated clinical recommendations for Vitamin K Deficiency Bleeding prevention have been implemented globally and in Russia, but the concerns of management children with late form of Vitamin K Deficiency Bleeding are still relevant. This article presents three clinical cases of full-term infants with late forms of Vitamin K Deficiency Bleeding. They did not receive prophylactic vitamin K administration and were exclusively breastfed. Special attention is given to the diagnosis and treatment of neurological disorders associated with intracranial hemorrhage, as well as the importance of timely prevention to avoid complications.

Key words: newborns, Vitamin K, Hemorrhagic disease of newborns, hemorrhagic syndrome.

For citation: Komarova A.A., Sarkisyan H.A., Zhirkova Y.V., Vorona L.D., Cherkasova S.V., Burlakova I.M., Materii V.I., Mironova V.A., Makarova L.M., Nasser M.M., Tsilinskaya O.V., Shatalov V.G., Shumilov P.V. Features of hemorrhagic disease in newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(2/2): 90–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2)-90-100

Спонтанные кровотечения у новорожденных описывались с XVII века и воспринимались акушерами как проявления различных заболеваний, тогда как в XVIII веке появилось предположение, что они имеют общую этиологию, связанную с нарушением свертываемости крови. В 1894 г. Чарльз Таунсенд описал 50 случаев с геморрагиче-

ским синдромом у новорожденных и ввел термин «геморрагическая болезнь новорожденных» [1]. Роль витамина К в системе свертывания была установлена в 1935 г. биохимиком Хенриком Дамом, а в 1939 г. Эдвард Дуази синтезировал витамин К, что сделало его доступным для клинической практики [2].

Геморрагическая болезнь новорожденных (МКБ-10 P53) — заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни из-за недостатка факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) [1]. В англоязычной литературе используется термин «витамин К-дефицитный геморрагический синдром» (vitamin K deficiency bleeding), поскольку он отражает этиологию заболевания и указывает, что патология может возникать не только в периоде новорожденности [3–5]. В проекте последних российских рекомендаций употребляются оба термина [3].

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Комарова Анна Анатольевна — ординатор кафедры инфекционных болезней у детей Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9808–193

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0001–7305–9036
Жиркова Юлия Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Факультета постдипломного образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0001–7861–6778

Ворона Любовь Дмитриевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-неонатолог, педиатр, вед. науч. сотр. научного отдела Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–0336–576
Черкасова Светлана Вячеславовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–3018–4392

Бурлакова Ирина Максимовна — студентка V курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0000–1424–9198
Материй Владислав Игоревич — студент V курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0004–5624–6234
Миронова Вероника Андреевна — студентка V курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0001–0817–4959
Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова ORCID: 0000–0002–9567–6761
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Макарова Людмила Михайловна — зав. 8-м инфекционным отделением (для новорожденных) Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0009–0004–5188–9169

Нассер Марианна Мохаммед Абдул Маджид — к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–9080–7419

Цилинская Ольга Владимировна — врач-неонатолог 8-го инфекционного отделения (для новорожденных) Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Шаталов Виталий Геннадьевич — к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–2276–4592

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Витамин К в качестве кофермента участвует в карбоксилировании предшественников факторов II, VII, IX и X свертывающей системы крови. Помимо этого, витамин К необходим для функционирования белков С и S противосвертывающей системы, а также остеокальцина. Дефицит витамина К приводит к нарушению обмена всех указанных белков, в результате у детей первых месяцев жизни образуется недостаток активных форм факторов свертывания крови, что приводит к клинически значимым нарушениям гемостаза [6, 7].

В зависимости от возраста возникновения заболевания выделяют раннюю, классическую и позднюю формы геморрагической болезни. Поздняя форма манифестирует с 8-го дня по 6-й месяц жизни, при этом пик заболеваемости отмечается с 3-й по 8-ю неделю. Помимо кожных геморрагических элементов и желудочно-кишечных кровотечений, характерных для классической и ранней форм, при поздней форме чаще диагностируются внутричерепные кровоизлияния, обуславливающие высокую инвалидизацию и летальность [3].

Клинические рекомендации по профилактике геморрагической болезни новорожденных обновляются как в мире, так и в России. Однако вопросы ведения детей с поздней формой остаются актуальными. На примере двух клинических случаев в статье продемонстрировано типичное течение поздней геморрагической болезни.

Клинический случай 1. Мальчик К., 24 сут жизни, был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей многопрофильной детской больницы с подозрением на кишечную инфекцию неустановленной этиологии в связи с жалобами на отказ от еды, рвоту створоженным молоком до 5 раз (до 200 мл) и нарушение сознания.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза с потерей массы тела до 5 кг, вагинальным кандидозом и курсом антибактериальной терапии на 7-м месяце беременности. Роды первые срочные на 40-й неделе с родовым излитием светлых околоплодных вод и безводным промежутком 6 ч. Масса тела при рождении 3180 г, длина 52 см (среднее значение по таблицам INTERGROWTH-21st), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В роддоме была проведена вакцинация от туберкулеза, тогда как от вакцинации против гепатита В и введения менадиона натрия бисульфита родители отказались. Мальчик был выписан на 3-е сутки жизни. Данные о проведении неонатального скрининга отсутствуют. С рождения ребенок находился на грудном вскармливании. За 20 дней амбулаторного наблюдения в домашних условиях прибавил 348 г.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей состояние оценивалось как крайне тяжелое, обуслов-

ленное неврологической симптоматикой и явлениями дыхательной недостаточности. При физикальном осмотре определялись бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, кожа с субиктеричным оттенком, мраморная, симптом белого пятна 4 с, на внутренней поверхности нижней губы петехиальные кровоизлияния. В неврологическом статусе сознание ребенка расценивалось как угнетенное до сопора, по шкале комы Глазго составила 9 баллов. При неврологическом осмотре отмечались ослабленная фотореакция зрачков, спастический гемипарез, напряженный большой родничок 2,5×3,0 см, расхождение швов черепа до 1 см. Обнаруживался тремор верхних и нижних конечностей и клонические судороги. Дыхание поверхностное, брадипноэ до 20 дыхательных движений в минуту. Насыщенность гемоглобина кислородом составляла 100% при подаче газовой смеси с концентрацией кислорода 30%. Артериальное давление 113/75 мм рт. ст. (среднее 88 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений до 133 уд/мин. При проведении манипуляций отмечалась повышенная кровоточивость из мест инъекций. По лабора-

торным результатам исследований при поступлении были выявлены постгеморрагическая анемия тяжелой степени (гемоглобин 70,8 г/л, эритроциты $2,08 \cdot 10^{12}/л$) и абсолютный нейтрофилез ($8,00 \cdot 10^9/л$). Кроме того, отмечалось отсутствие коагуляции при исследовании активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), уровень фибриногена сохранялся в пределах возрастной нормы (2,56 г/л). Результаты лабораторных исследований в динамике приведены в табл. 1, 2.

По данным нейросонографии и компьютерной томографии головного мозга было обнаружено массивное субдуральное кровоизлияние до 16 мм в правой гемисфере со смещением срединных структур влево на 13 мм, выраженным сдавлением желудочковой системы и нарушением дифференцировки вещества головного мозга, определялась взвесь мелкозернистого осадка в ликворе, свободно лежащие и фиксированные к сосудистым сплетениям сгустки. По данным ультразвукового исследования брюшной полости отклонений не обнаружено.

Таблица 1. Общий анализ крови мальчика К. при поступлении и в динамике

Table 1. Complete blood count of boy K. on admission and in dynamics

Показатель (норма)	Возраст							
	24 с/ж	25 с/ж	26 с/ж	27 с/ж	1 мес 3 сут	1 мес 9 сут	1 мес 13 сут	1 мес 21 сут
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ (3,2–6,8)	2,08	2,6	2,71	3,87	3,04	3,03	3,21	3,33
Гематокрит, % (30–54)	20,7	23,1	23,5	33,3	26,5	26,10	28,9	29,3
Гемоглобин, г/л (90–166)	70,8	78,3	81,4	113	90,9	87,10	91	95,4
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$ (218–586)	275	157	121	237	358	248	180	168
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$ (5–19,5)	13,75	7,58	4,45	8,00	7,01	6,21	7,01	6,37
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/л$ (1,18–6,06)	8,00	4,64	3,33	5,29	2,86	1,57	1,71	1,05

Таблица 2. Исследование системы гемостаза и биохимический анализ крови мальчика К. при поступлении и в динамике

Table 2. Study of the hemostasis system and biochemical blood analysis of boy K. on admission and in dynamics

Показатель (норма)	Возраст				
	24 с/ж	25 с/ж	27 с/ж	1 мес 3 сут	1 мес 21 сут
АЧТВ, с (33,2–43,3)	н/к	26,9	27,2	36,3	28,9
ТВ, с (10,3–16,6)	14,0	13,7	—	19,6	18,8
Активность антитромбина III, % (32,8–62,8)	129	—	—	107	—
Фибриноген, г/л (1,36–3)	2,56	4,22	2,91	3,7	3,59
Концентрация протромбина, % (70–130)	—	110	112	105	96
МНО (0,8–1,3)	н/к	0,94	0,93	0,97	1,07
ПТВ, с (9,5–12,6)	н/к	10,1	10,0	10,4	11,7
D-димер, нг/мл (205–553)	236	—	—	615	—
СРБ, мг/л (0,1–8,2)	0,3	—	1,2	—	0,5
ПКТ, нг/мл (0–0,05)	0,07	<0,05	<0,05	—	—
Микробиологические исследования	При посеве отделяемого из трахеобронхиальной трубки в возрасте 1 мес 1 сут выявлены <i>E. coli</i> и <i>S. epidermidis</i>				

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ — тромбиновое время; ПТВ — протромбиновое время; с/ж — сутки жизни; н/к — нет коагуляции; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин.

На основании данных анамнеза (отказ от профилактического введения витамина К, исключительно грудное вскармливание), данных неврологического осмотра (угнетение сознания до сопора, напряжение большого родничка, очаговая неврологическая симптоматика), результатов лабораторных (анемия тяжелой степени, отсутствие коагуляции) и инструментальных исследований был выставлен диагноз: поздняя геморрагическая болезнь новорожденных. Массивное субдуральное кровоизлияние справа. Течение основного заболевания осложнилось отеком головного мозга, развитием тяжелой постгеморрагической анемии.

Тяжесть субдурального кровоизлияния в день поступления требовала проведения чрескожной пункции кровоизлияния, во время которой до разрешения напряжения большого родничка было эвакуировано около 110 мл геморрагического содержимого. Была назначена антигеморрагическая, гемостатическая, антианемическая, инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапии (табл. 3).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, на 24-е сутки пребывания в стационаре (в возрасте 1 мес 16 сут) были выявлены признаки последствий выраженного диффузного ишемически-геморрагического поражения мозговых структур, с рубцово-атрофическими изменениями паренхимы правой гемисферы (с обеднением кровотока) с массивной кистозно-глиозной трансформацией и мультифокальной лейкоэнцефалопатией левой гемисферы и с посттромботическими изменениями каудальных отделов дуральных

синусов (больше справа) и правой яремной вены. При контрольной электроэнцефалографии данные, подтверждающие эпилептиформную активность, на фоне начатой при поступлении противосудорожной терапии не выявлены.

После лечения сохранялся неврологический дефицит в виде двигательных нарушений. В стационаре пребывал 31 день (в том числе 11 дней в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных), в возрасте 1 мес 24 дня выписан домой в удовлетворительном состоянии с массой тела 5182 г и длиной тела 52 см. При выписке — энтеральное питание грудным молоком и смесью. За время пребывания в стационаре прибавка в массу тела составила 1654 г. На фоне лечения состояние ребенка стабилизировалось, сознание ясное, признаки геморрагического синдрома отсутствовали, лабораторные показатели нормализовались. К моменту выписки результаты коагулограммы в пределах референтных интервалов.

Рекомендованы продолжение противосудорожной терапии, наблюдение педиатра, невролога, гематолога по месту жительства, контроль уровня гемоглобина, проведение нейросонографии и электроэнцефалографии для решения вопроса о дальнейшей противосудорожной терапии, а также плановое восстановительное лечение в условиях специализированного психоневрологического стационара.

Клинический случай 2. Мальчик Е. в возрасте 1 мес 11 сут был госпитализирован в инфекционное отделение многопрофильной больницы с жалобами на многократную рвоту с примесью темной крови

Таблица 3. Лечение, проведенное мальчику К. в стационаре
Table 3. Treatment of boy K. in hospital

Направление терапии	Лечение
Респираторная поддержка	Искусственная вентиляция легких первые 8 сут пребывания в стационаре
Гемостатическая терапия	Менадиона натрия бисульфит 1% 0,1 мл/кг внутримышечно 1 раз в неделю Этамзилат 12,5% внутривенно по 0,4 мл 4 раза в сутки Транексамовая кислота 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки
Гемотрансфузии	Эритроцитарная взвесь А (II) Rh+ 15 мг/кг (50 мл) 2 дозы Криопреципитат А (II) Rh+ 2 дозы Свежезамороженная плазма А (II) Rh+ 20 мг/кг (70 мл)
Антианемическая терапия	Эральфон 150 ЕД/кг подкожно
Терапия отека головного мозга	Дексаметазон
Противосудорожная терапия	Левитирацетам 20 мг/кг/сут внутривенно капельно первые 7 сут пребывания в стационаре, далее переход на пероральный прием
Антибактериальная терапия	Ампициллин-сульбактам 150 мг/кг/сут первые 15 сут пребывания в стационаре Цефепим 150 мг/кг/сут в последующие 7 дней
Инфузионная терапия	Из расчета 155 мл/кг/с суммарно с учетом энтерального питания, дотация витаминов, микроэлементов, электролитов
Диуретическая терапия	Фуросемид
Гепатопротекторная терапия	Урсодезоксихолевая кислота 10 мг/кг/сут

в течение предшествовавших суток и продолжающегося кровотечения из места инъекции. В связи с тяжестью состояния, обусловленного геморрагическим синдромом, был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей на следующий день.

Из анамнеза известно, что ребенок от матери 22 лет, от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза, периодов повышения артериального давления и отеков в последние недели беременности. Медикаментозную терапию мать во время беременности не получала. Роды первые самостоятельные, в срок. Данные о протекании родов отсутствуют.

Состояние при рождении удовлетворительное, масса тела 2920 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Показатель длины тела при рождении средний, показатель массы тела низкий по таблицам INTERGROWTH-21st. Данные о введении препаратов витамина К в роддоме отсутствуют. После проведения профилактических прививок и неонатального скрининга выписан из родильного дома на 5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. С рождения находился на исключительно грудном вскармливании по требованию. В течение 1 мес и 6 дней пребывания дома прибавка в весе составила 1280 г. В возрасте 1 мес 9 дней в месте введения 2-й вакцины против вирусного гепатита возникло кровотечение, продолжавшееся в течение 2 сут, лечение которого не проводилось.

При поступлении состояние расценено как тяжелое, обусловленное геморрагическим синдромом. Сознание угнетено до глубокого оглушения, оценка по шкале комы Глазго 12 баллов. При физикальном осмотре определялись бледные кожные покровы, цианоз носогубного треугольника и постинъекционная гематома на коже передней поверхности левого бедра. При проведении манипуляций отмечалась повышенная кровоточивость из мест инъекций. Дыхание самостоятельное, регулярное, частота дыхательных движений 44 в минуту, насыщенность гемоглобина кислородом составляла 98%, артериальное давление 78/40 мм рт. ст. (среднее 53 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений 140 уд/мин. При неврологическом осмотре менингеальные и очаговые симптомы не выявлены, большой родничок размером 1,5×2,0 см, не напряжен. Рефлексы новорожденных истощены, сухожильные рефлексы сохранены, симметричны, тонус мышц повышен в сгибателях, симметричен.

В клиническом анализе крови при поступлении выявлены анемия средней степени тяжести (гемоглобин 83,8 г/л, эритроциты $2,56 \cdot 10^{12}$ /л), абсолютный нейтрофилез ($8,88 \cdot 10^9$ /л). По данным биохимического анализа крови отмечено повышение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка до 16,2 мг/л), повышение гамма-глутамилтрансферазы (222 ед/л). При исследовании системы гемостаза

выявлено отсутствие коагуляции при исследовании системы гемостаза в сочетании с нормальным уровнем фибриногена. Результаты лабораторных исследований в динамике приведены в табл. 4—6.

По данным нейросонографии были выявлены эхо-признаки незначительной дилатации ликворных систем и гипоксически-ишемических изменений вещества головного мозга. По результатам компьютерной томографии головного мозга, проведенной на следующие сутки, выявлены кровоизлияние в базальные отделы правой лобной доли и внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени. По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга на 6-е сутки пребывания в стационаре были выявлены признаки субарахноидального кровоизлияния с отеком подлежащего вещества головного мозга, тривентрикулярной гидроцефалии с блоком на уровне водопровода мозга, множество внутримозговых гематом в позднем подостром периоде. На электроэнцефалограмме выявлены признаки дисфункции на таламокортикальном уровне, эпиктивность на фоне начатой противосудорожной терапии не обнаружена. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отклонений не обнаружено. В связи с подозрением на субарахноидальное кровоизлияние была проведена вентрикулярная пункция и проведен клинический анализ спинномозговой жидкости: ликвор розовый, прозрачный, обнаружены эритроциты.

На основании жалоб на рвоту с примесью темной крови, непрекращающееся кровотечение из места инъекции, данных анамнеза (отсутствие данных о профилактическом введении витамина К, исключительно грудное вскармливание), данных объективного осмотра (бледность кожных покровов, постинъекционная гематома в области левого бедра), данных неврологического осмотра (угнетение сознания до глубокого оглушения, быстрое истощение рефлексов новорожденных), результатов лабораторных исследований (отсутствие коагуляции, снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, наличие эритроцитов в ликворе), данных компьютерной томографии головного мозга и нейросонографии о гипоксически-ишемическом и геморрагическом поражении вещества мозга, субарахноидальном кровоизлиянии, гидроцефалии, консультации невролога был поставлен диагноз: поздняя геморрагическая болезнь новорожденного. Множественные внутримозговые гематомы. Субарахноидальное кровоизлияние. Желудочное кровотечение. Течение основного заболевания осложнилось развитием постгеморрагической анемии средней степени тяжести.

Ребенку проводилась антигеморрагическая терапия, в связи с развившейся постгеморрагической анемией и дефицитом сывороточных факторов свертываемости на 2-е сутки пребывания в стационаре

было проведено переливание эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы. За время пребывания в стационаре у ребенка на фоне гипоксически-ишемического и геморрагического поражения вещества головного мозга отмечалось появление фокальных судорог в правых конечностях. В связи с этим была назначена противосудорожная терапия с положительным эффектом. Лечение в условиях стационара представлено в табл. 7.

На фоне лечения отмечена положительная динамика. Состояние к моменту выписки удовлетвори-

тельное, менингеальная и очаговая симптоматика не отмечалась. По результатам контрольных исследований системы свертывания крови — тенденция к нормализации. При контрольных нейросонографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечена отрицательная динамика в виде появления новых очагов гипоперфузии в бассейнах передней и средней мозговой артерий с обеих сторон, выявлена постгеморрагическая киста лобной доли справа.

Спустя 24 дня пребывания в стационаре (в числе 17 дней в отделении реанимации и интен-

Таблица 4. Общий анализ крови мальчика Е. при поступлении и в динамике

Table 4. Laboratory parameters of boy E. on admission and in dynamics

Показатель	Возраст					
	1 мес 11 сут	1 мес 16 сут	1 мес 23 сут	1 мес 25 сут	1 мес 29 сут	2 мес 6 сут
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ (2,8–5,1)	2,56	2,95	3,43	3,32	3,25	3,25
Гематокрит, % (30–54)	25,5	57,1	32,5	31,7	30,6	30,3
Гемоглобин, г/л (90–166)	83,8	94,2	105	99	97	97
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$ (229–562)	410,8	204,4	445	412	357	441
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$ (5–18)	14,91	11,97	9,5	8,6	6,5	6,6
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/л$ (0,83–4,23)	8,88	6,25	—	—	—	—

Таблица 5. Исследование системы гемостаза у мальчика Е. при поступлении и в динамике

Table 5. Study of the hemostasis system of boy E. on admission and in dynamics

Показатель (норма)	Возраст					
	1 мес 11 сут	1 мес 14 сут	1 мес 18 сут	1 мес 23 сут	2 мес 1 сут	2 мес 6 сут
АЧТВ, с (25–43,3)	н/к	26,8	32,8	32,5	32,1	31,9
ТВ, с (10,3–16,6)	14,2	14,4	17,3	16,0	17,4	17,0
Активность антитромбина III, % (32,8–62,8)	63	60	—	—	—	—
Фибриноген, г/л (2,58–4,65)	3,90	2,86	4,03	5,07	4,20	3,56
Концентрация протромбина, % (70–130)	н/к	97	93	98	97	84
МНО (0,8–1,3)	н/к	1,02	1,04	1,01	1,02	1,12
ПТВ, с (9,5–12,6)	н/к	11,7	12,0	11,6	11,7	12,1
D-димер, нг/мл (205–553)	582	—	—	—	668	—

Таблица 6. Биохимический анализ крови у мальчика Е. при поступлении и в динамике

Table 6. Biochemical blood test of boy E. on admission and in dynamics

Показатель (норма)	Возраст				
	1 мес 13 сут	1 мес 15 сут	1 мес 23 сут	2 мес 1 сут	2 мес 6 сут
АлАТ, ед/л (10–49)	46	27	—	35	32
АсАТ, ед/л (0–40)	45	38	—	40	36
ГГТ, ед/л (5–85)	222	144	—	99	62
СРБ, мг/л (0–9)	16,2	8,3	5,4	2,1	—
ПКТ, нг/мл (0–0,05)	—	0,25	—	—	—

Примечание. ТВ — тромбиновое время; ПТВ — протромбиновое время; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатамино-трансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин.

сивной терапии для новорожденных детей) ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение невролога и педиатра по месту жительства. На момент выписки находился на энтеральном питании исключительно грудным молоком. За время пребывания в стационаре прибавка в весе составила 920 г. При выписке рекомендовано кормить ребенка по возрасту грудным молоком и адаптированной смесью, продолжить противосудорожную терапию. Контрольные нейросонография и магнитно-резонансная томография головного мозга рекомендованы через месяц после выписки. Контроль за окружностью головы 1 раз в 3–4 дня. Рекомендовано 1 раз в 2 нед общий анализ крови и биохимический анализ крови с определением уровня печеночных трансаминаз, железа.

Обсуждение

Геморрагическая болезнь новорожденных — приобретенное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни из-за недостаточности витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Диагноз верифицируется при удлинении протромбинового времени в 4 раза и более, снижении протромбинового индекса и повышении МНО в 4 раза и более, а также удлинении активированного частичного тромбопластинового времени при нормальном уровне фибриногена и тромбоцитов. Если протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время удлинены, но не достигают указанных уровней, случай следует интерпретировать как подозрение на данную патологию [3, 8, 9].

Диагноз подтверждается нормализацией протромбинового времени после назначения витамина К. Однако увеличение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики геморрагической болезни, поскольку может иметь иную этиологию. Измерение уровня витамина К в сыворотке крови

также затруднено из-за сложности методики и влияния внешних факторов (питание, время и условия получения материала) [8–10]. В качестве дополнительного теста для диагностики используется определение уровня белка, индуцированного отсутствием витамина К (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II, PIVKA II). PIVKA II — это не полностью карбоксилированная форма протромбина, уровень которой повышается при дефиците витамина К [11–13].

По данным S.H. Al-Zuhairi и соавт. [12], при сравнении с другими формами геморрагической болезни новорожденных поздняя форма чаще (в 30–88% случаев) проявляется тяжелыми внутричерепными кровоизлияниями, которые в 24–26% случаев приводят к летальному исходу, а у выживших в 55% случаев — к тяжелым неврологическим последствиям: эпилепсии, мышечной гипотонии, детскому церебральному параличу, микроцефалии, гидроцефалии, задержке психомоторного развития. В представленных клинических случаях поздняя форма проявилась внутричерепными кровоизлияниями различной локализации, что обусловило тяжелое течение заболевания и необходимость госпитализации с лечением в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. У ребенка Е. на момент выписки не было неврологической симптоматики, у мальчика К. сохранялся неврологический дефицит в виде двигательных нарушений. Характеристика поздней формы геморрагической болезни новорожденных у обоих детей в сравнении с данными научной литературы представлена в табл. 8 [8–11].

В обоих случаях прослеживаются такие закономерные факторы риска развития геморрагической болезни новорожденных, как отсутствие профилактики витамином К и исключительно грудное вскармливание в анамнезе [4, 5, 8]. Кроме того, у второго ребенка имеется выраженное повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы, что может быть следствием поражения печени, обструкции желчевыводящих путей — одной из причин недостаточного

Таблица 7. Лечение, проведенное пациенту Е. в стационаре
Table 7. Treatment of boy E. in hospital

Направление терапии	Лечение
Гемостатическая терапия	Менадиона натрия бисульфит 10 мг/мл 0,1 мг/кг/сут внутримышечно Этамзилат натрия 125 мг/мл 0,3 мг/кг/сут внутривенно
Гемотрансфузии	Эритроцитарная взвесь В (III) Rh+ 15 мл/кг Свежезамороженная плазма В (III) Rh+ 15 мл/кг
Противосудорожная терапия	Левитирацетам 20 мг/кг/сут внутривенно Пиридоксин 50 мг/мл 0,3 мл внутривенно
Антибактериальная терапия	Сультрамициллин 150 мг/кг/сут внутривенно — 3 дня Цефоперазон, сульбактам 100 мг/кг/сут внутривенно — 12 дней
Профилактика язв при желудочно-кишечном кровотечении	Омепразол 2 мг/кг/сут внутривенно капельно
Гепатопротекторная терапия	Урсодезоксихолевая кислота 10 мг/кг/сут перорально

всасывания витамина К в кишечнике и развития геморрагической болезни [8, 10]. Однако результаты инструментального обследования не подтвердили наличие патологии гепатобилиарной системы. Исходя из данных D. Poddighe и соавт. [14], можно предположить, что повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы может наблюдаться в норме у детей до 6 мес и объясняется высокой концентрацией фермента в грудном молоке.

Необходимость профилактики геморрагической болезни новорожденных объясняется низкой трансплацентарной передачей витамина К, отсутствием его запасов в печени, сниженным количеством кишечной микрофлоры, синтезирующей витамин К, что приводит к его низкому уровню, но повышению концентрации PIVKA-II в пуповинной крови здоровых новорожденных. В грудном молоке содержание витамина К ниже, всасывание в кишечнике новорожденных хуже, а уровень активности эпоксид-редуктазы, обеспечивающей повторное использование и накопление его в печени, низкий [15, 16]. В связи с этим исключительно грудное вскармливание, заболевания печени, холестаза, синдром мальабсорбции служат основными факторами риска развития геморрагической болезни новорожденных [8, 10, 12].

В отсутствие профилактики витамином К частота развития поздней геморрагической болезни новорожденных увеличивается, особенно у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании. Заболеваемость в отсутствие профилактики витамином К составляет 10,5–80 на 100 тыс. новорож-

денных, с применением профилактики — 0,24–3,2 случаев на 100 тыс. новорожденных [12, 17–19]. В России в соответствии с национальными клиническими рекомендациями проводится профилактика витамином К сразу после рождения, однако актуальных достоверных данных о структуре заболеваемости геморрагической болезнью новорожденных на территории РФ нет. В 1944 г. в своем обширном исследовании с участием 13 тыс. новорожденных шведский врач J. Lehmann одним из первых доказал [20], что профилактическое введение витамина К снижает смертность от кровотечений различных локализаций в неонатальном периоде в несколько раз [19, 20]. Согласно проекту российских клинических рекомендаций 2024 г. профилактическое введение витамина К должно осуществляться всем новорожденным [3]. До 2022 г. в Российской Федерации для профилактики и лечения геморрагической болезни новорожденных использовался только менадиона натрия бисульфит (витамин К3, синтетическая водорастворимая форма). После регистрации фитоменадиона (витамин К1, филлохинон) в 2022 г. рекомендуется его использование из-за более высокой эффективности и безопасности [14, 21, 22]. Наиболее эффективной профилактикой в настоящее время признана внутримышечная однократная инъекция от 0,5 до 1 мг витамина К1 в течение первого часа после рождения [23]. В качестве альтернативы при отказе родителей от парентерального введения новорожденным есть пероральный прием 2 мг витамина К1 при рождении, а затем дополнитель-

Таблица 8. Характеристика поздней формы геморрагической болезни новорожденных у пациентов К. и Е. в сравнении с данными литературы [8–11]

Table 8. Characteristics of the late VKDB in patients K., E in comparison with literature data [8–11]

Данные литературы	Мальчик К.	Мальчик Е.
Возраст манифестации после 2-й недели до 6-го месяца (пик заболеваемости с 3-й по 8 неделю)	+	+
Анамнестические данные: семейный анамнез по заболеваниям с геморрагическим синдромом не отягощен; мать не принимала лекарственные средства, которые могли привести к геморрагической болезни новорожденных; отсутствие профилактики витамином К в роддоме; исключительно грудное вскармливание;	+	+
Клинические проявления		
кожные кровоизлияния, повышенная кровоточивость из мест инъекций	+	+
желудочно-кишечные кровотечения	—	+
внутричерепные кровоизлияния (субдуральное, субарахноидальное, желудочковое, интрапаренхиматозное)	+	+
Результаты лабораторных исследований		
удлинение активированного частичного тромбопластинового времени	+	+
удлинение протромбинового времени ≥ 4 раза	+	+
повышение международного нормализованного отношения ≥ 4 раза	+	+
нормализация протромбинового времени после введения витамина К	+	+
нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов	+	+

ные дозы в период с 4-го по 6-й день и с 4-й по 6-ю неделю [24]. Другой вариант — 2 мг витамина К1 перорально при рождении, а затем еженедельно по 1 мг в течение 3 мес [15, 25]. Однако при приеме витамина К внутрь эффективность профилактики могут снижать неконтролируемый уровень абсорбции, несоблюдение режима дозирования, срыгивания/рвота, поэтому пероральная профилактика не рекомендуется [9]. Кроме того, она не используется у недоношенных детей, детей с холестазом, синдромом мальабсорбции и у детей, чьи матери принимали препараты, отрицательно влияющие на метаболизм витамина К [9, 21]. Внутривенное введение считается менее эффективным по сравнению с внутримышечным, но его используют у недоношенных детей с низкой массой тела [9, 24–26]. Сравнение рекомендаций по профилактике геморрагической болезни новорожденных в Канаде, Нидерландах, Индии и России приведены в табл. 9 [3, 18, 21, 24, 27].

Заболеваемость геморрагической болезнью новорожденных в Канаде, где согласно национальным клиническим рекомендациям профилактическое введение витамина К осуществляется исключительно внутримышечно, заболеваемость ниже, чем в сопоставимых по социально-экономическому развитию Нидерландах, где введение витамина К всем группам новорожденных вводится перорально. Следова-

тельно, парентеральное введение витамина К более эффективно, чем пероральное. Американская академия педиатров в своих рекомендациях также отдает предпочтение парентеральному введению витамина К, объясняя это тем, что пероральное введение не позволяет предотвратить позднюю форму [18].

Было проведено несколько исследований, посвященных применению добавок витамина К во время грудного вскармливания. Было показано, что концентрация витамина К в грудном молоке повышается и достигает уровня суточной потребности ребенка, но исследований о снижении частоты развития поздней геморрагической болезни новорожденных в связи с использованием добавок недостаточно [19, 28].

Профилактика геморрагической болезни новорожденных остается актуальной проблемой педиатрии в связи с увеличением отказов родителей от внутримышечной инъекции витамина К, которые мотивированы нежеланием проведения медицинских манипуляций, боязнью возникновения побочных эффектов и убежденностью в возможности восполнения содержания витамина К в грудном молоке с помощью коррекции рациона матери [18, 24]. Для решения данной проблемы важна просветительская работа, направленная на объяснение пользы и вреда медицинских вмешательств, как среди родителей, так и среди медицинского персонала, осо-

Таблица 9. Сравнение профилактических схем профилактики геморрагической болезни новорожденных в разных странах [3, 18, 21, 24, 27].

Table 9. Comparison of prevention regimens hemorrhagic disease of newborns in different countries [3, 18, 21, 24, 27]

Схема профилактики	Структура заболеваемости геморрагической болезнью
Россия	
Доношенные здоровые новорожденные: 1 мг внутримышечно при рождении или сразу после рождения	Нет данных
Доношенные новорожденные с синдромом холестаза или мальабсорбции: 1 мг внутривенно при рождении или сразу после рождения	
Недоношенные новорожденные с массой тела ≥ 2500 г	
1 мг внутримышечно или внутривенно при рождении или сразу после рождения.	
Недоношенные новорожденные с массой тела <2500 г 0,4 мг/кг внутримышечно или внутривенно [1]	
Канада	
Новорожденные с массой тела >1500 г: 1 мг внутримышечно в течение первых 6 ч после рождения	0,58—0,71 на 100 тыс. детей
Новорожденные массой тела ≤ 1500 г и недоношенные дети: 0,5 мг внутримышечно в течение первых 6 ч после рождения	
Нидерланды	
Новорожденные на грудном вскармливании: 1 мг per os сразу после рождения, далее по 150 мкг ежедневно с 8-го дня до 3 мес	1,8 на 100 тыс. детей
Новорожденные на искусственном вскармливании: 1 мг per os сразу после рождения.	
Индия	
Новорожденные с массой тела ≥ 1000 г: 1 мг внутримышечно	Нет данных
Новорожденные с массой тела <1000 г: 0,5 мг внутримышечно	

бенно среднего, который часто непосредственно выполняет многие вмешательства, может и должен разъяснять необходимость той или иной манипуляции [18, 19, 24, 28].

Заключение

Несмотря на многолетнее изучение геморрагической болезни новорожденных и наличие доступной, эффективной профилактики, заболевание продолжает встречаться у детей. Это во многом связано с неосведомленностью медицинского персонала, особенно в регионах, о факторах риска и необходимости профилактического введения витамина К. Значительной причиной остается также

отказ родителей от профилактики, мотивированный нежеланием проводить инвазивные манипуляции и боязнью побочных эффектов. В представленной статье у детей, получавших исключительно грудное вскармливание и не прошедших профилактическое введение витамина К, развилась поздняя форма геморрагической болезни новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями и неврологическими нарушениями. Внутричерепные кровоизлияния служат основной причиной тяжелого течения геморрагической болезни новорожденных и смертности, что должно быть ключевым аргументом при информировании родителей о необходимости профилактики витамином К.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev* 2010; (86 Suppl 1): 63–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.017
- Obladen M., Blood I. A History of Hemorrhagic Disease of the Newborn. *Neonatology* 2015; 107(3): 206–212. DOI: 10.1159/000369523
- Российская Ассоциация неонатологов. Проект клинических рекомендаций «Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных». М., 2024. [Russian Association of Neonatologists. Project of clinical recommendations “Diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns”. М., 2024. (in Russ.)]
- Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23(2): 49–59. DOI: 10.1016/j.blre.2008.06.001
- Marchili M.R., Santoro E., Marchesi A., Bianchi S., Rotondi A., Villani A. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 36. DOI: 10.1186/s13052-018-0474-0
- Lippi G., Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 2011; 9(1): 4–9. DOI: 10.2450/2010.0034-10
- Mladěnka P., Macáková K., Kujovská Krčmová L., Javorská L., Mrštná K., Carazzet A. et al. Vitamin K — sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutrition Rev* 2022; 80 (4): 677–698. DOI: 10.1093/nutrit/nuab061
- Eden R.E., Daley S.F., Coviello J.M. Vitamin K Deficiency. 2023 Sep 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Araki S., Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients* 2020; 12(3): 780. DOI: 10.3390/nu12030780
- Рашкова Е.М., Шакирова А.А., Саркисян Е.А., Левченко Л.А., Черкасова С.В., Шабельникова Е.И. Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. *Лечащий Врач* 2023; 9(26): 57–63. [Rashkova E.M., Shakirova A.A., Sarkisyan H.A., Levchenko L.A., Cherkasova S.V., Shabelnikova E.I. Hemorrhagic disease of the newborn: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment. *Lechaschi Vrach* 2023; 9(26): 57–63. (in Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2023.26.9.007
- Clarke P., Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all. *Arch Dis Child* 2007; 92(9): 741–743. DOI: 10.1136/adc.2007.116962
- AL-Zuhairy S.H. Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. *Jornal de Pediatria* 2021; 97(5): 514–519. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.09.003
- Fusaro M., Gallieni M., Rizzo M., Stucchi A., Delanaye P., Cavalier E. et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2017; 55(6): 789–799. DOI: 10.1515/cclm-2016-0783
- Poddighe D., Castelli L., Marseglia G., Bruni P. Prolonged, but transient, elevation of liver and biliary function tests in a healthy infant affected with breast milk jaundice. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014204124. DOI: 10.1136/bcr-2014-204124
- Witt M., Kvist N., Jørgensen M., Hulscher J., Verkade H. et al. Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding. *Pediatrics* 2016; (5): e20154222. DOI: 10.1542/peds.2015-4222
- Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г., Харьковская О.А. и др. Содержание витамина К1 в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(2): 49–53. [Kiseleva L.G., Chumakova G.N., Soloviev A.G., Kharkovskaya O.A., Kosyakov D.S., Ulyanovsky N.V., Gryzunova E.M. Vitamin K1 levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2017; 62(2): 49–53. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53
- Loughnan P.M., McDougall P.N. Epidemiology of late onset haemorrhagic disease: a pooled data analysis. *J Paediatr Child Health* 1993; 29(3): 177–181. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1993.tb00480.x
- Hand I., Noble L., Abrams S. Vitamin K and the Newborn Infant. *Pediatrics* 2022; 149(3): e2021056036. DOI: 10.1542/peds.2021-056036
- Левченко Л.А., Саркисян Е.А., Никогосян. Витамин-К-зависимый геморрагический синдром новорожденных: современные подходы. *Практика педиатра* 2022; 3: 50–55. [Levchenko L.A., Sarkisyan E.A., Nikogosyan K.V. Vitamin-K-dependent hemorrhagic syndrome of newborns: modern approaches. *Praktika pediatria* 2022; 3: 50–55. (in Russ.)]
- Lehmann J.E. Vitamin K as a prophylactic in 13, 000 infants. *The Lancet* 1944; 243: 493–494. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)74175-4
- Löwensteyn Y., Jansen N.J.G., Heerde M., Klein R.H., Kneyber M.C.J., Kuiper J.W. et al. Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. *Eur J Pediatr* 2019; 178(7): 1033–1042. DOI: 10.1007/s00431-019-03391-y
- Child Health Division of Ministry of Health and Family Welfare Government of India. Operational guidelines “Injection Vitamin K Prophylaxis at Birth (in facilities)”. New Delhi, 2024. https://nhm.gov.in/images/pdf/programmes/child-health/guidelines/Vitamin_K_Operational_Guidelines.pdf / Ссылка активна на 28.02.2025

23. Riphagen I.J., Keyzer C.A., Drummen N.E.A., de Borst M.H., Beulens J.W.J., Gansevoort R.T. *et al.* Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVENT Study. *Nutrients* 2017; 9(12):1334. DOI: 10.3390/nu9121334
24. Loyal J., Shapiro E. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. *Hosp Pediatr* 2020; 10(3): 286–294. DOI: 10.1542/hpeds.2019–0228
25. Mihatsch W., Braegger C., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Fewtrell M. *et al.* ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 1: 123–129. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001232
26. Sutor A.H. Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(3): 317–329. DOI: 10.1055/s-2007–1000653
27. Ng E., Loewy A.D. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. *Paediatr Child Health* 2018; 23(6): 394–402. DOI: 10.1093/pch/pxy082
28. Holley S., Green K., Mills M., Detterman C., Rappold M., Thayer S. Educating Parents on Vitamin K Prophylaxis for Newborns. *Nurs Womens Health* 2020; 24(4): 283–293. DOI: 10.1016/j.nwh.2020.05.005

Поступило: 03.02.25

Received on: 2025.02.03

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Научно-практическому центру специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого — 30 лет

А.Г. Притыко

Solntsevo Medical Center is 30 years old

Prityko A. G.

В 2025 г. исполняется 30 лет Государственному бюджетному учреждению здравоохранения города Москвы «Научно-практическому центру специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ»).

Центр был создан в 1995 г. (рис. 1) на базе реорганизованных медицинских учреждений: Научно-практического комплекса по лечению детей с врожденными пороками развития лица и челюстей, и Детской городской больницы №41, получив название «Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы», руководителем назначен Андрей Георгиевич Притыко.

В рамках создания Центра была полностью переоборудована техническая база, созданы новые подразделения (научно-организационное, невропатологии, черепно-лицевой хирургии, хирургической стоматологии, кабинет терапевтической стоматологии и зуботехническая лаборатория), открыт стационар на 120 коек, в том числе организовано 8 коек анестезиологии-реанимации.

Так, в частности, с учетом стратегии развития учреждения в отделении психоневрологии внедрили ЭЭГ-мониторинг, ЭЭГ-картирование, фармакомониторинг с определением концентрации противосудорожных препаратов. Систему видео ЭЭГ-мониторинга установили в конце 1998 г. и в следующем году одними из первых в России зафиксировали на видео-ЭЭГ эпилептический приступ (рис. 2). Отделение и научное направление возглавляли с первых лет к.м.н. С.О. Айвазян и к.м.н. Д.А.Харламов, занимавший также в разные годы должность главного врача Центра.

Уже в 1996 г. в Центре была организована работа по диагностике и анализу генетических аспектов причин возникновения расщелин губы и/или неба у детей. В дальнейшем это определило необходимость создания в Центре собственной лабораторно-генетической службы — проект, который удалось реализовать только через 8 лет.

Важной вехой в развитии Центра было проведение в ноябре 1996 г. Первого Международного симпозиума «Актуальные проблемы комплексного лечения и реабилитации детей с врожденной краниофасциальной и невропатологией», где помимо ведущих отечественных специалистов участвовали ученые из Великобритании, Голландии, США, Швейцарии. В это время наблюдается рост научной деятельности Центра: к работе учреждения подключились три доктора медицинских наук и четыре кандидата медицинских наук. Огромную научную составляющую и развитие педиатрического направления в Центре внесли, в частности, профессор, д.м.н. Е.В. Неудухин; профессор, д.м.н., Лауреат Государственной премии СССР И.В. Бурков (рис. 3). Была издана первая монография, написанная в стенах НПЦ — «Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей».

В 1996 г. в Центре был разработан и внедрен первый в России протокол лечения медуллобластомы у детей (А.Ф. Бухны, О.Г. Желудкова, А.Г. Притыко, Б.В. Холодов, С.В. Азарскова).

В 2001 г. к.м.н. Г.В. Гончаковым на базе нашего Центра была научно обоснована и внедрена в нескольких лечебных учреждениях методика раннего комплексного лечения детей до года с врожденными расщелинами верхней губы и неба.

В 2002 г. в Центре впервые в России внедрен метод немедикаментозного лечения эпилепсии — кетогенная диета. По результатам исследования сотрудниками Центра были подготовлены первые в России методические рекомендации по применению новой методики — «Кетогенная диета в лечении фармако-резистентных эпилепсий: показания к применению, критерии эффективности, осложнения». В 2008 г. Премией города Москвы в области медицины была награждена группа разработчиков данной методики: вед. науч. сотр. С.О. Айвазян, зав. отделением психоневрологии К.В. Осипова, зам. директора по медицинской части Е.Л. Усачева и зав. отделением психоневрологии старшего возраста М.М. Яворская.

В 2004 г. в соответствии с Постановлением Правительства Москвы было введено в эксплуатацию новое здание Центра по адресу: улица Aviаторов, д. 38 — новый просторный научно-клинический центр с современным оборудованием, удобными операционными, оснащенными лабораториями, со ста-

© Притыко А.Г., 2025

Адрес для корреспонденции: Притыко Андрей Георгиевич — Президент ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ», д.м.н., профессор



Рис. 1. Можайское шоссе, д. 6. Здание Центра. 1996 год.
Fig. 1. Mozhaiskoe highway, 6. The building of the Center. 1996.

ционарами, рассчитанными на возможное совместное пребывание детей с родителями. Строительство длилось 9 лет, при проектировании был учтен опыт многих европейских детских клиник. В этом же году здание Центра стало победителем конкурса «Лучший реализованный проект 2004 г. в области инвестиций в строительстве» (рис. 4).

После переезда в новое современное здание стационар увеличился до 250 коек, была организована работа отделений психоневрологии старшего и младшего возрастов, нейрохирургии, физиотерапии, челюстно-лицевой хирургии, неонатологии, педиатрии, анестезиологии и реанимации, клинико-диагностическая лаборатория. В новом здании появилась и генетическая лаборатория. Огромную роль в ее появлении сыграл руководивший научным отделом генетик д.м.н., профессор Геннадий Романович Мутовин, в состав лаборатории вошли: к.м.н. С.С. Жилина, к.м.н. Т.И. Мещерякова, к.м.н. Т.В. Кожанова, А.А. Абрамов.

С 2005 г. одним из важнейших направлений развития научно-практической деятельности Центра становится респираторная реабилитация пациентов с нарушением функции внешнего дыхания следующими методами: отлучение от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), подготовка к выписке ИВЛ-зависимых детей с обучением родителей, протезирование дыхательной функции с помощью имплантации и подбора параметров анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах у детей, включая период новорожденности с врожденной и приобретенной патологией центральной нервной системы и челюстно-черепно-лицевой области, нейромышечными и онкологическими заболеваниями. При проведении инвазивных манипуляций используется ультразвуковая навигация. Под руководством к.м.н. Г.Г. Прокопьева это направление добилося значительных успехов. Центр стал первым в России



Рис. 2. Видео-ЭЭГ — фиксация приступа эпилепсии. 10 марта 1999 г.
Fig. 2. For the first time an epilepsy attack was recorded in Russia on video. March 10, 1999



Рис. 3. С.С. Коренькова, И.В. Бурков, А.Г. Притыко. 1996 г.

Fig. 3. Korenkova S.S., Burkov I.V., Prityko A.G. 1996

медицинским учреждением, где освоили установку стимуляторов диафрагмального нерва при травмах и синдроме Ундины (первые операции проводили д.м.н. В.А. Заричанский и к.м.н. А.Б. Сулейманов). К настоящему времени в Центре выполнено 38 имплантаций стимулятора диафрагмальных нервов; он является абсолютным лидером среди медицинских клиник Европы, выполняющих такого рода операции.

В 2006 г. в НПЦ открыли первое в России отделение паллиативной помощи детям на дому, так называемая выездная паллиативная служба (зав.я — к.м.н. Н.Н. Савва). Паллиативная помощь развивалась в НПЦ планомерно и поступательно. В 2009 г. в стационаре открылось отделение паллиативной помощи на 6 коек, которое возглавил А.Н. Трухан, а в 2012 г. появился целый филиал — Московский центр паллиативной помощи детям в районе Чер-

таново. Было разработано и научное направление: в 2014 г. в РНИМУ им. Н.И. Пирогова открылась кафедра паллиативной педиатрии и лазерной медицины, заведующей которой стала главный научный сотрудник Центра д.м.н., профессор Э.В. Кумирова. В 2019 г. вся структура паллиативной помощи была передана Московскому многопрофильному центру паллиативной помощи детям.

В 2006 г. в НПЦ организована работа выездной бригады неонатальной нейрохирургической службы. Специалисты Центра выезжали в родильные дома Москвы, консультировали и при необходимости переводили в учреждение пациентов с врожденными пороками развития, черепно-мозговой или спинномозговой грыжей, гидроцефалией, кровоизлияниями в мозг. Результаты нейрохирургических вмешательств в НПЦ в 2014 г. отмечены Премией Правительства Москвы.



Рис. 4. Новое здание Центра, ул. Авиаторов, д. 38.

Fig. 4. New building of the Center, Aviatorov St., 38.

Создание отделения неонатологии — важный этап обеспечения помощи новорожденным с профильными для центра заболеваниями. Первоначально его возглавляла к.м.н. М.Г. Рябкова, а с 2012 г. по настоящее время руководит отделением Ю.Л. Ишутина. Научное неонатологическое направление до 2014 г. курировала д.м.н. М.В. Нароган, которую впоследствии сменила к.м.н. Л.Д. Ворона.

Увеличение числа госпитализаций в НПЦ недоношенных детей с ретинопатией определило необходимость развития соответствующего направления, открытия стационарных коек с возможностью оказания помощи таким детям. В 2008 г. открыт офтальмологический стационар на 6 коек. Первоначально специалисты занимались проблемами с отслоением сетчатки у недоношенных детей, потом к ним добавились работы по коррекции косоглазия, в том числе с применением ботулинотерапии. В 2010 г. внедрен новый метод лечения «агрессивных» форм ретинопатии недоношенных с использованием ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста сосудов. Сегодня отделение офтальмологии развернуто на 16 коек. Его руководитель д.м.н. Е.Е. Сидоренко сумел объединить молодую, но амбициозную команду, в числе которой высокопрофессиональные специалисты: И.В. Суханова, Д.В. Мигель, А.О. Назаренко. В настоящее время у специалистов Центра самая большая группа наблюдения за пациентами с ретинопатией недоношенных, которая насчитывает более тысячи детей.

Важным этапом в развитии Центра стало открытие в 2004 г. ЛОР-отделения, которое возглавила к.м.н. М.Е. Сарафанова — ученица М.Р. Богомилского, известного в России ученого, создателя целого направления оториноларингологии детского возраста в нашей стране. Отделение, сохранив костяк специалистов (А.В. Богородицкая, М.С. Майнингер), специализируется на выполнении хирургического лечения хронической ЛОР-патологии детского возраста. Оториноларингологи выполняют все современные малоинвазивные виды хирургических вмешательств в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке, среднем ухе, гортани.

В 2009 г. в НПЦ «Солнцево» организована работа онкологического отделения на 6 коек, которое возглавила д.м.н. Н.М. Иванова, научное руководство осуществлял д.м.н., хирург-онколог Т.А. Шароев. Отделение специализируется на диагностике, лечении и медицинской реабилитации детей с различными онкологическими заболеваниями, в нем реализованы самые современные подходы к диагностике, хирургическому лечению и проведению химиотерапии у пациентов с солидными опухолями области головы, шеи, грудной и брюшной полости, органов малого таза, мягких тканей и костей. В подразделении реализуется комплексный подход к диагностике и лечению опухолей опорно-двигательного аппарата,

в том числе с проведением эндопротезирования и комплексной реабилитации пациента.

Лечение опухолей мозга в Центре имеет давнюю историю. Первый протокол по лечению медуллобластом был разработан специалистами Центра еще на Можайском шоссе, где в данном направлении работала профессор, д.м.н. О.Г. Желудкова. В 2020 г. в Центре открылось онкологическое отделение №2, которое возглавила к.м.н. О.Б. Полушкина. Отделение специализируется на диагностике, лечении и медицинской реабилитации детей с онкологическими заболеваниями центральной нервной системы, здесь реализованы самые современные подходы к диагностике, хирургическому лечению и проведению химиотерапии у больных со злокачественными заболеваниями центральной нервной системы.

Таким образом, сегодня в Центре функционируют два онкологических отделения, где работают высококвалифицированные детские онкологи: д.м.н. О.Г. Желудкова, к.м.н. Ю.А. Нестерова, к.м.н. К.Ф. Савлаев, к.м.н. Т.В. Постникова, к.м.н. М.А. Рохоев, М.М. Евстафиева.

Главными принципами создания и развития современных научных и клинических направлений в НПЦ стали их взаимосвязь и дополняемость. Так, в Центре расширили спектр медицинской помощи при патологии челюстно-лицевой области, включив в него не только врожденные, но и приобретенные деформации. Расширили спектр хирургической помощи пациентам с эпилепсией, детям со спинальной патологией, тяжелыми неврологическими нарушениями, детским церебральным параличом, редкими заболеваниями. В последнем случае необходимо отметить действенное сотрудничество с фондом «Круг добра», при помощи которого десятки детей смогли улучшить качество жизни.

Важным достижением стала проведенная в Центре в 2010 г. имплантация стимулятора блуждающего нерва (n. Vagus), а на следующий год — первая в России операция по удалению участка головного мозга, ответственного за возникновение приступов (хирурги — Ю.А. Петров, А.Г. Притыко). После этого учреждение стало первым центром в стране, где используются все возможные методы лечения фармакорезистентной эпилепсии (включая кетогенную диету и установку стимулятора блуждающего нерва).

Специалисты Центра оказались в России пионерами фетальной хирургии. Первые уникальные операции такого рода в 2015 г. в содружестве с коллегами клиники «Лапино», возглавляемой академиком М.А. Курцером, провели нейрохирурги А.Г. Притыко а затем Р.Н. Асадов. Всего специалистами Центра прооперировано с положительными результатами более 25 плодов со spina bifida. Деятельность нейрохирургов НПЦ получила высокую оценку коллег: в 2016 г. в рамках XI Конгресса специалистов пери-

натальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», посвященного 90-летию со дня рождения академика В.А. Таболина, состоялось награждение их премией «Первые лица». А в 2020 г. Премии Правительства РФ в области науки и техники «за разработку и внедрение методики внутриутробной хирургической коррекции миеломенингоцеле (spina bifida) у плода» были удостоены А.Г. Притыко и Р.Н. Асадов.

Говоря о достижениях Центра, в период с 2018 г. нельзя не отметить работу д.м.н., главного внештатного специалиста детского уролога-андролога ДЗМ С.Г. Врублевского, ставшего заместителем главного врача Центра по хирургии. В отделении хирургии (объединяющим несколько профильных коек), которое возглавила д.м.н. Е.Н. Врублевская, расширились возможности андро-урологического профиля, появилась возможность лечения детей с патологией верхних и нижних мочевых путей с применением инновационных малоинвазивных эндовидеохирургических технологий. В Центре используются самые современные и высокотехнологичные методы обследования, такие как ультразвуковое сканирование с доплеровским картированием, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. При оперативной коррекции уроандрологической патологии (гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипоспадия) предпочтение отдается высокоэффективным и малотравматичным способам лечения, дающим хороший функциональный и косметический результат, что обеспечивает достойное качество жизни маленьким пациентам.

Отделение челюстно-лицевой хирургии, которым руководит к.м.н. А.Б. Сулейманов, долгие годы сохраняет кадры специалистов высокого класса, которые проводят оперирование всех видов пороков челюстно-лицевой и краниальной области, начиная с периода новорожденности. Челюстно-лицевым хирургам Центра принадлежит рекорд по проведению хейлоринопластики ребенку сразу после рождения (А.Б. Сулейманов, Н.А. Молодцова).

18 марта 2016 г. Центру присвоено имя легендарного врача, религиозного и общественного деятеля Владимира Феликсовича Войно-Ясенецкого, что стало знаковым событием для врачей Центра, понимающих, насколько важно врачевать не только тела, но и души.

С 2022 г. по настоящее время Центр возглавляет А.И. Крапивкин, детский невролог, эпилептолог, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Президентом НПЦ является Андрей Георгиевич Притыко, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии с курсом черепно-лицевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В 2023 г. главным врачом Центра стал А.И. Медведев, к.м.н., врач-детский хирург, ранее — доцент кафедры хирургических дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева.

Нынешнее руководство продолжает развивать научный и клинический потенциал Центра. На сегодняшний день в НПЦ работает 52 научных сотрудника: 12 докторов медицинских наук и 17 кандидатов медицинских наук. Всего за 30 лет истории сотрудничества защищены более 30 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и более 10 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В 2024 г. НПЦ «Солнцево» стал соучредителем ведущего медицинского журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» — одного из старейших научно-практических изданий (выпускается с 1956 г.), тем самым подтвердив стремление к развитию научного процесса, созданию условий и возможности использования издания как площадки для реализации своих творческих научных замыслов.

В этом же году в стенах Центра прошли две знаковые научно-практические конференции: Первый научный форум «Нейрохирургия детского возраста: мультидисциплинарный подход — 2024» и «Эволюция хемоденервации в педиатрической практике». В последние годы отмечается рост публикационной деятельности, индекс Хирша учреждения вырос с 8 до 35.

К основным научным достижениям Центра в год его 30-летия относятся следующие:

- применение новых технологий, позволяющих выполнять одноэтапное устранение грыжевых дефектов твердой мозговой оболочки, и выполнение реконструктивных операций при сопутствующих деформациях черепно-лицевой области;
- внутриутробное лечение детей со спинномозговыми грыжами (фетальная хирургия);
- полноэкзомное секвенирование генома детей с онкологическими и неврологическими заболеваниями;
- применение эндовидеохирургических и гибридных технологий при лечении детей с аномалиями мочевыводящих путей;
- применение водоструйной и плазменной хирургии при выполнении обширных оперативных вмешательств у детей с онкологическими заболеваниями всех возрастов (от периода новорожденности до 18 лет);
- применение технологии флуоресцентной навигации при операциях по поводу первичных и метастатических опухолей печени, почек, легких, лимфатических узлов;
- внедрение операции по удалению гигантских врожденных невусов кожи у детей от периода новорожденности и младенчества до 18 лет. Данный метод

основан на применении композитной коллагеновой матрицы в качестве материала для закрытия дефектов;

- расширение практического использования и популяризация внедрения в клиническую практику кетогенной диеты для лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии;

- применение видео-ЭЭГ-мониторирования любой продолжительности в диагностике и дифференциальной диагностике эпилепсии;

- внедрение инвазивных методов исследования в предхирургическом обследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией: стерео-ЭЭГ, субдуральный мониторинг, инвазивный мэппинг функционально значимых зон коры головного мозга;

- внедрение в широкое применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Данная технология позволяет интраоперационно проводить прямую кортикальную и субкортикальную стимуляцию с целью картирования функционально значимых зон коры головного мозга;

- успешно внедрена технология лечения детей с глазодвигательными нарушениями с использованием хемоденервации.

Научно-практический центр — лидером и единственным исполнителем в России имплантации стимуляторов диафрагмальных нервов детям с центральным гиповентиляционным синдромом.

В Центре с 2011 г. завершено более 50 клинических исследований. Результаты проведенных исследований ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ» активно нашли свое применение и были внедрены в работу ведущих клиник Департамента здравоохранения города Москвы, федеральных центров Москвы и Российской Федерации.

С 2016 г. ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ» служит университетской клиникой специализированной медицинской помощи ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. На базе учреждения осуществляют образовательную и научно-практическую деятельность 8 кафедр ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова: кафедра детской хирургии им. академика Ю.Ф. Исакова; кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ГОУ; кафедра пропедевтики детских болезней; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна; кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО; кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ПФ; кафедра офтальмологии ПФ; кафедра клинической фармакологии.

Кроме того, Центр является научно-образовательной базой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова) и ФГАОВ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы» (кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии).

30 лет — это большой срок в жизни человека и не менее значимый в истории целого Научно-практического центра. Сотни специалистов отдали свои силы и знания для его плодотворной работы. Сегодня можно говорить, что здесь найдены алгоритмы деятельности, обеспечившие успех работы в новых экономических условиях. За медицинской помощью в НПЦ стали обращаться со всех концов России, из зарубежных стран. Без всякого преувеличения можно сказать, что Центр приобрел авторитет не только в пределах Москвы, но также на всероссийском и международном уровне.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы №175 от 17 марта 1995 г. «О реорганизации научно-практического комплекса по лечению детей с врожденными пороками развития лица и челюстей».
2. Актуальные проблемы комплексного лечения и реабилитации детей с врожденной краниофациальной и нейропатологией. Материалы 1-го Международного научно-практического симпозиума Москва. 19–21 ноября 1996 года. 108 стр.
3. Притыко А.Г., Бурков И.В., Николаев С.Н. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей.; Ком. здравоохранения г. Москвы. Науч.-практ. центр мед. помощи детям с пороками развития черепно-лицевой обл. с врожд. заболеваниями нерв. системы. Ульяновск: Симб. кн., 1999. 94, [2] с.: ил., табл.; 20 см.
4. Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии и нейропатологии. Материалы 4-го Международного симпозиума. 11–14 сентября 2002 г. М. 2002 г., 152 стр. — стр. 118.
5. Усачева Е.Л., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Айвазян С.О., Притыко А.Г., Шорина М.Ю. Кетогенная

диета в лечении фармакорезистентных эпилепсий: показания к применению, критерии эффективности, осложнения. Департамент здравоохранения города Москвы. Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы. Методические рекомендации №29. М. 2005, 20 стр.

6. ТВ Центр. Новости. Медицина. 27.05.2015. В Москве проведена уникальная операция по установке стимулятора диафрагмального нерва.
7. Указ мэра Москвы № 34-УМ от 27 июня 2014 года «О присуждении премий города Москвы 2014 года в области медицины».
8. О лечении ретинопатии в НПЦ/npcmed.ru/news/809-o-lechenii-retinopatii-v-npts.html?ysclid=m7u6pa8d-ha38171688
9. Quantum Satis/ Медицинский журнал. 2019, том 1, №2–4.
10. Правительство Российской Федерации. Распоряжение от 22 октября 2020 г. № 2736-р Москва «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2020 года в области науки и техники».

Поступило: 31.03.25

Received on: 2025.03.31