

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

46 (2) • 2018

Эффективность пробиотика *B. bifidum* 1
для профилактики повторных
респираторных инфекций у детей 7–11 лет
с функциональной и хронической
патологией желудочно-кишечного тракта

Влияние методов обезболивания
самопроизвольных родов на организм
матери и плода

Брахитерапия в комплексном лечении
ретинобластомы

Опыт консервативного лечения
новорожденных с аномалией Эбштейна
в условиях интенсивной терапии

Оказание реанимационной
помощи детям, нуждающимся
в межгоспитальной транспортировке
(проект клинических рекомендаций)

Клинико-anamнестические критерии
ранней диагностики герпетической
экземы у детей с atopическим дерматитом

Кавернозные мальформации у детей:
обзор литературы

PFAPA-синдром:
современная парадигма
и описание клинического случая

ТЕМА НОМЕРА:

ПЕДИАТРИЯ

АЛЪМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 46 • № 2 • 2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, проф., медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Научный редактор выпуска

Мескина Елена Руслановна, д-р мед. наук, зав. детским инфекционным отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Рафээле (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС Уро РАН – филиал ПВИЦ Уро РАН (Перль, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета МакМастера (Гамильтон, Канада)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Клинические рекомендации

- Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В.,
Заболотский Д.В., Разумов С.А.
**Оказание реанимационной помощи детям,
нуждающимся в межгоспитальной транспортировке
(проект клинических рекомендаций)** 94

Оригинальные статьи

- Затевалов А.М., Селькова Е.П., Гудова Н.В., Оганесян А.С.
**Возрастная динамика продукции короткоцепочечных
жирных кислот кишечной микробиотой у пациентов,
не имеющих гастроэнтерологических заболеваний** 109

- Мескина Е.Р., Медведева Е.А., Феклисова Л.В.
**Эффективность пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики
повторных респираторных инфекций у детей 7–11 лет
с функциональной и хронической патологией
желудочно-кишечного тракта** 118

- Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А.
**Клинико-анамнестические критерии ранней диагностики
герпетической экземы у детей с atopическим дерматитом** ... 126

- Саакян С.В., Вальский В.В.
**Эффективность брахитерапии в комплексном лечении
ретинобластомы** 132

Обзор

- Урямова Е.Ю., Шифман Е.М., Овезов А.М., Новикова С.В.,
Ельчанинова А.Г., Чаплыгина О.В.
**Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов
на организм матери и плода** 137

- Попов В.Е., Лившиц М.И., Башилачев М.Г., Наливкин А.Е.
Кавернозные мальформации у детей: обзор литературы ... 146

- Петлах В.И.
**Столбняк у детей: современная концепция управления
инфекцией** 160

- Мескина Е.Р., Хадисова М.К.
**Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей:
обзор литературы и клинический случай синдрома
токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии
у ребенка с пороком развития легкого** 171

- Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А., Елизарова Т.В.,
Захарова Г.Р.
**PFAPA-синдром: современная парадигма и описание
клинического случая** 184

Клинические наблюдения

- Тараян М.В., Шкарина Н.В., Ефремов Е.С.
**Опыт консервативного лечения новорожденных
с аномалией Эбштейна в условиях интенсивной терапии** ... 194

- Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И., Стяжкина Н.Б.
Случай семейного нейрофиброматоза в практике педиатра 200

- Бокова Т.А., Машков А.Е., Лукина Е.В., Слесарев В.В.
Редкий случай дуодено-ободочного свища у ребенка 3 лет . 206

Приложение*

- Целипанова Е.Е.
**Современные подходы к выбору препаратов противовирусного
действия для лечения острых респираторных вирусных
инфекций и гриппа у детей** II

* Статья в данном разделе публикуется на правах рекламы

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2018 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифр группы научных специальностей:
14.01.00 – клиническая медицина

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 46 • Number 2 • 2018

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Science Editor

Elena R. Meskina, MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Walter W. Reinisch, MD, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, MacMaster University (Hamilton, Canada)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE:
PEDIATRICS

Almanac of Clinical Medicine.
2018; 46 (2)

Content

Clinical Guidelines

A.N. Shmakov, Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenishnov, D.V. Zabolotskiy, S.A. Razumov

Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft) 94

Articles

A.M. Zatevalov, E.P. Selkova, N.V. Gudova, A.S. Oganesyanyan
Age-related changes in production of short-chain fatty acids by gut microbiome in patients without gastroenterological diseases 109

E.R. Meskina, E.A. Medvedeva, L.V. Feklisova
Effectiveness of the probiotic *B. bifidum* 1 for the prevention of recurrent respiratory infections in children of 7–11 years old with functional and chronic disorders of gastrointestinal tract 118

A.S. Stadnikova, O.B. Tamrazova, T.A. Chebotareva
Clinical and anamnestic criteria for early diagnosis of herpetic eczema in children with atopic dermatitis. 126

S.V. Saakyan, V.V. Valskiy
Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma 132

Review

E.Yu. Upryamova, E.M. Shifman, A.M. Ovezov, S.V. Novikova, A.G. El'chaninova, O.V. Chaplygina
Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor 137

V.E. Popov, M.I. Livshits, M.G. Bashlachev, A.E. Nalivkin

Cavernous malformations in children: a review of the literature . 146

V.I. Petlakh

Tetanus in children: current concepts of the infection management 160

E.R. Meskina, M.K. Khadisova

Invasive streptococcal group A infection in children: a review of the literature and a clinical case of the toxic shock syndrome and complicated community-acquired pneumonia in a child with lung malformation 171

M.A. Kuznetsova, N.I. Zryachkin, Yu.A. Tsareva, T.V. Elizarova, G.R. Zakharova

The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description 184

Clinical cases

M.V. Tarayan, N.V. Shkarina, E.S. Efremov

Experience of medical treatment of neonates with Ebstein anomaly in the intensive care unit 194

N.I. Zryachkin, T.N. Buchkova, G.I. Chebotareva, N.B. Styazhkina
A case of familial neurofibromatosis in pediatric practice 200

T.A. Bokova, A.E. Mashkov, E.V. Lukina, V.V. Slesarev
A rare case of a duodenocolic fistula in a 3-year old child 206

Supplement*

*Special advertising section

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2018 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2018 год

Том 46. № 1. Тема номера: **эпидемиология**

Том 46. № 2. Тема номера: **педиатрия**

Том 46. № 3. Тема номера: **эндокринология**

Том 46. № 4. Тема номера: **клиническая патоморфология**

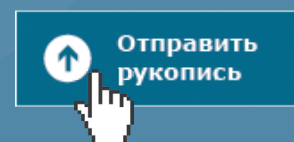
Том 46. № 5. Тема номера: **онкология**

Том 46. № 6. Тема номера: **гастроэнтерология и гепатология**

Том 46. № 7. Тема номера: **высокотехнологическая хирургия печени
и поджелудочной железы, трансплантация печени,
лапароскопическая и роботическая хирургия**

Том 46. № 8. Тема номера: **терапия**

Подача рукописей только через
сайт журнала almclinmed.ru





Клинические рекомендации

Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций)

Шмаков А.Н.¹ • Александрович Ю.С.² • Пшениснов К.В.² • Заболотский Д.В.^{2,3} • Разумов С.А.⁴

Шмаков Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета¹

Александрович Юрий Станиславович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования²

Пшениснов Константин Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования²

✉ 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (911) 265 82 00. E-mail: Psh_K@mail.ru

Заболотский Дмитрий Владиславович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии²; ст. науч. сотр.³

Разумов Сергей Андреевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии⁴

В статье представлен проект клинических рекомендаций по оказанию реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке, разработанный с учетом территориальных особенностей Российской Федерации. Детально рассмотрены правовые аспекты организации службы межгоспитальной транспортировки, возможные побочные эффекты транспортировки, дана характеристика авиационного и наземного санитарного транспорта, отражены его основные достоинства и недостатки. Предложена оценка риска транспортировки, выраженная в рангах, соответствующих продолжительности безопасного времени транспортировки. Приведены оригинальные шкалы оценки риска транспортировки, основанные на необходимости проведения экстренной регидратации, инотропной и вазопрессорной терапии, а также респираторной поддержки. Особое внимание уделено подготовке детей в критическом состоянии к межгоспитальной транспортировке, изложен детальный протокол мероприятий интенсивной терапии, мониторинга и ухода на

этапе транспортировки. Описаны целевые показатели стабилизации состояния пациента в ближайшие шесть часов после транспортировки. Использование представленных ключевых принципов безопасной транспортировки позволит существенно повысить качество оказания медицинской помощи детям, нуждающимся в переводе в специализированные стационары.

Ключевые слова: межгоспитальная транспортировка, дети, критическое состояние, риск, интенсивная терапия

Для цитирования: Шмаков АН, Александрович ЮС, Пшениснов КВ, Заболотский ДВ, Разумов СА. Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций). Альманах клинической медицины. 2018;46(2):94–108. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108.

Поступила 17.04.2018;
принята к публикации 28.04.2018

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация

³ ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера» Минздрава России; 196603, г. Пушкин, ул. Парковая, 64–68, Российская Федерация

⁴ АО «Медицинский университет Астана»; 010000, г. Астана, пр. Бейбітшілік, 49А, Республика Казахстан



Дистанционное консультирование врачей центральных районных больниц (ЦРБ) по вопросам интенсивной терапии новорожденных и детей старшего возраста – обязательная и неотъемлемая часть практической деятельности специалистов региональных центров (краевых, областных или республиканских больниц). Довольно часто процесс консультирования заканчивается эвакуацией из ЦРБ в региональный центр [1–5]. Эта привычная практика, очевидно, будет сохраняться, пока существующей системой здравоохранения признается целесообразным ранжирование стационаров по уровням финансирования и снабжения, оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи. Можно выделить две группы проблем, требующих дистанционного консультирования:

1. Организационные:

- рождение детей с пороками развития в плохо оборудованных и/или плохо укомплектованных лечебных учреждениях;
- недостаточный уровень организации профессиональной переподготовки врачей ЦРБ;
- низкий уровень культуры населения (поздняя обращаемость за медицинской помощью, неадекватная диспансеризация, сохранение беременности при несовместимой с жизнью патологии плода, самолечение и т.д.);
- предвзятость решений органов управления и надзора: поиск виновных вместо поиска истины; наказания вместо повышения качества оборудования, образования;
- жесткая стандартизация протоколов вместо повышения технологичности лечебного процесса.

Условия решения:

- своевременная качественная пренатальная диагностика патологии плода и новорожденного;
- своевременная госпитализация в перинатальные центры беременных с высокой вероятностью рождения детей с тяжелой патологией;
- высокий стандарт оборудования ЦРБ;
- высокое качество постоянной профессиональной подготовки неонатологов, педиатров, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, хирургов ЦРБ;
- справедливая оплата труда медицинского персонала.

2. Медицинские:

- недостаточный уровень теоретических знаний по обсуждаемой проблеме;
- объективные трудности диагностики и/или лечения (необходимый уровень обследования

и/или лечения недостижим в стационаре выезда);

- недостаточный клинический опыт абонента в отношении какой-либо патологии;
- нестандартность клинического случая;
- интеллигентность абонента: понимание необходимости сравнения своего видения ситуации с точкой зрения незаинтересованного эксперта.

Перечисленные медицинские аспекты консультирования требуют определенных норм профессионального поведения как врача медицинского учреждения, где находится ребенок, так и консультанта.

Правовые основы дистанционного консультирования и медицинской эвакуации

Подразделения региональных центров, занимающиеся консультированием врачей ЦРБ по вопросам интенсивной терапии и эвакуацией пациентов «на себя», могут носить различные названия: реанимационно-консультативные центры, отделения санитарной авиации, отделения консультативной помощи и т.д. В дальнейшем мы будем пользоваться обобщающим термином «реанимационно-консультативные центры». Независимо от названия эти подразделения представляют собой организационно-методические центры регионального значения и определяют стратегию медицины критических состояний в регионах, то есть могут принимать профессиональные решения, имеющие силу подзаконных актов [6]. Таким образом, как сами реанимационно-консультативные центры, так и вырабатываемые ими стратегические решения должны иметь определенное правовое обеспечение на трех уровнях: государство, региональный центр и медицинские учреждения, нуждающиеся в консультативной помощи и межгоспитальной транспортировке пациентов в специализированные лечебные учреждения более высокого уровня.

Государственный законодательный или подзаконный акт определяет необходимость создания региональных консультативных и эвакуационных структур и источники их финансирования. Такими актами в России являются Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статьи 14 и 35) и Приказ Минздрава России от 12.11.2012 № 909н «Порядок оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология».



Региональный законодательный акт определяет:

- головное учреждение, осуществляющее консультации, и структуру консультативного центра (права и обязанности, диспетчерская служба, кадры, штатное расписание, подчиненность, финансирование, транспорт);
- правила консультирования (своевременность, периодичность дистанционного наблюдения, виды тактических решений);
- ответственность главных врачей районных больниц за своевременность запроса консультации, качественное оформление консультации в истории болезни, точность выполнения терапевтических и хирургических решений, согласованных с консультантами; обоснование действий, не совпадающих с рекомендациями консультанта; материальное обеспечение лечебного процесса.

Локальные акты – приказы главных врачей районных больниц, отражающие конкретные аспекты выполнения законодательных актов.

Особенности дистанционного консультирования детей в критическом состоянии

1. Врач медицинского учреждения, в котором находится ребенок, должен поставить его на учет и проконсультировать в течение 1 часа с момента рождения или поступления в следующих ситуациях [4]:
 - состояние обозначено как тяжелое или критическое;
 - угроза утяжеления среднетяжелого состояния у новорожденных;
 - пациент диагностически неясен или абонент не имеет опыта лечения диагностированной патологии.
2. Консультация проводится обоими участниками (врачом медицинского учреждения, в котором находится ребенок, и консультантом) по стандартному плану. Затем обсуждаются вопросы, не входящие в стандарт.
3. Оба участника несут ответственность за полноту и обоснованность обсуждаемой информации. Разговор должен записываться.
4. Лечащий врач пациента отвечает за качество и исход лечения пациента. Консультант отвечает за обоснованность своих рекомендаций.
5. **NB!** Необходимость консультации не должна замедлять начало интенсивной терапии (инфузионную терапию, респираторную терапию, вазопрессорную и инотропную

поддержку гемодинамики) и/или экстренную хирургическую помощь (купирование источников кровотечения, устранение напряженного пневмоторакса).

Порядок консультирования

Правильная последовательность обсуждения не менее важна, чем содержание обсуждаемых вопросов, и особенно полезна для врачей-педиатров и специалистов с небольшим клиническим опытом. Действительно, привыкая задавать вопросы в нужной последовательности, врач дисциплинирует свой интеллект и нередко обнаруживает, что справился с проблемой и без консультанта. В этом случае смысл дистанционной консультации сводится к сравнению точек зрения участников на ситуацию. На основании собственного опыта мы рекомендуем следующий порядок дистанционной консультации:

1. Взаимное представление участников консультации.
2. Формулировка абонентом задач консультации: диагностический поиск, сомнения в правильности диагноза, необходимость согласования или коррекции интенсивной терапии, сомнения в правильности патогенетической терапии.
3. Предоставление абонентом информации по схеме: сознание; нарушения коагуляции; нарушения дыхания; артериальное давление, другие показатели гемодинамики; дисфункции пищеварительного тракта; темп диуреза (мл/кг/ч); кислотно-основное состояние (если определяется).
4. Оценка новорожденных по шкале NEOMOD (NEOnatal Multiple Organ Dysfunction) или, если не определяется кислотно-основное состояние, по aSOFA (Sequential Organ Failure Assessment, адаптированная к неонатальному периоду); оценка детей старше 3 месяцев по SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Ведущий синдром. Диагноз.
5. Принятые меры до начала консультации.
6. Рекомендации консультанта по экстренным и неотложным терапевтическим мероприятиям, необходимым экстренным диагностическим действиям.
7. Уточняющая информация по запросу консультанта.
8. Рекомендации по плановым мерам интенсивной и патогенетической терапии.
9. Разбор ошибок, допущенных врачом медицинского учреждения, в котором находится



ребенок. Коррекция ведущего синдрома, диагноза.

10. Тактическое решение консультанта (продолжать консультации, выезд на место, подготовка к эвакуации, снять с наблюдения). Согласование времени следующего сеанса связи.

Консультация может быть прервана для выполнения экстренных действий (п. 6) и продолжена после их выполнения.

Экстренные и неотложные диагностические и терапевтические действия:

- респираторная терапия: показания, вид (СРАР (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях), искусственная вентиляция легких (ИВЛ), высокочастотная ИВЛ), параметры, контроль, целевые показатели;
- коррекция эритронов и агрегатного состояния крови: трансфузия эритроцитов (показания, доза, целевые показатели), при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и кровоточивости – трансфузия криоплазмы (показания, доза, методика), при тромбофилии – низкомолекулярные фракции гепарина (показания, доза, методика, контроль);
- инотропная и/или вазопрессорная поддержка: показания, исходные и конечные диагностические точки, выбор инотропного препарата (милринон, левосимендан, добутамин), выбор вазопрессора (допамин, эпинефрин, норэпинефрин);
- экстренная регидратация: показания, объем, темп, базисный препарат.

Плановые мероприятия интенсивной и патогенетической терапии:

- парентеральное питание: расчет небелковой энергии; расчет соотношения «глюкоза: липиды», выбор липидной эмульсии или обоснование отказа от нее (применение катехоламинов), выбор и расчет аминокислотной смеси, целевые точки, контроль;
- антибактериальная и противовирусная терапия;
- фунгицидная терапия;
- восстановление и поддержание моторной функции гастроинтестинального тракта;
- энтеральное питание;
- уход;
- объем и целевые показатели обследования и мониторинга.

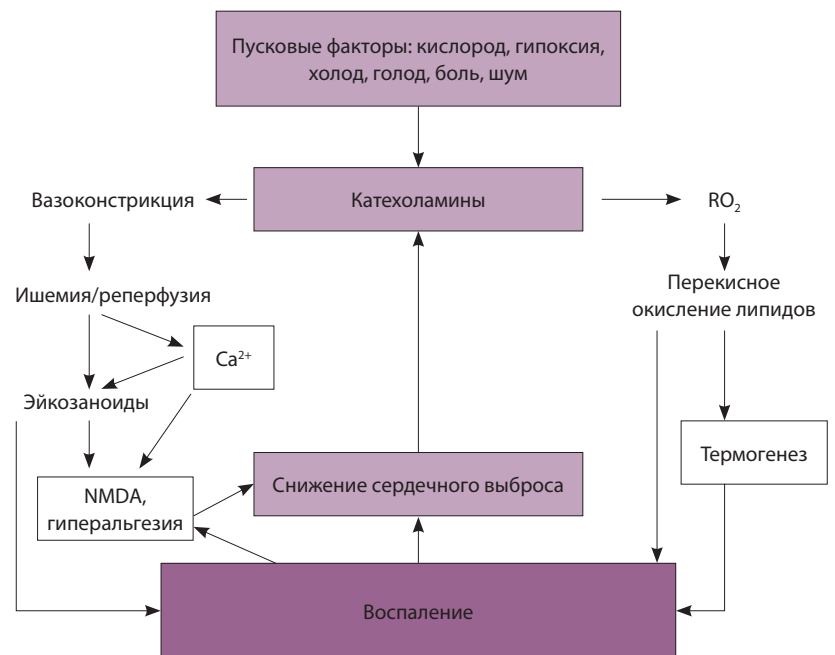
При обсуждении каждого компонента терапии полезно придерживаться следующей схемы:

- показания, возможные побочные эффекты, противопоказания;
- обоснование дозирования, вычисление доз;
- техника применения;
- ожидаемый результат.

Особенности межгоспитальной транспортировки детей в критическом состоянии на большие расстояния

Факторы риска транспортировки на большие расстояния

Транспортировка при времени в пути более 30 минут является стрессом, а время в пути более 60 минут рассматривается как полный аналог хирургического вмешательства, поскольку вредные факторы того и другого совпадают: травма, холод, боль. При транспортировке травмирующими факторами выступают ускорения (курсовые, боковые, тряска), эквивалентом боли может служить добавочный стрессор – шум, при этом следует учитывать и исходные параметры детей в критических состояниях (необходимость повышения концентрации кислорода в инспираторном газе, применения вазопрессоров, невозможность полной ликвидации гипоксемии). Таким образом, принципиальная схема эффектов вредных факторов транспортировки практически не отличается от схемы формирования системного воспалительного ответа (рисунок).



Неблагоприятные факторы транспортировки



Боль представляет собой универсальный и наиболее значимый вредный фактор транспортировки [7]. Лишение ребенка воды и нутриентов на время эвакуации можно считать незначимым фактором, если продолжительность эвакуации не превышает 6 часов.

Семь принципов безопасной эвакуации детей сформулировали В.Л. Ваневский и М.Д. Иванеев [8, 9]:

- 1) стабилизация гемодинамики;
- 2) прогнозирование вероятности ухудшения состояния в течение суток;
- 3) обеспечение венозного доступа;
- 4) обязательное обезболивание и/или седация;
- 5) обеспечение оптимальной температуры;
- 6) обеспечение газообмена;
- 7) запрет эвакуации неподготовленными бригадами.

Врач-консультант реанимационно-консультативного центра, принимая решение об эвакуации ребенка в тяжелом или критическом состоянии в региональный центр, должен руководствоваться только интересами пациента. Эвакуация предполагает, что в региональном центре (стационаре приема) будут обеспечены более высокие уровни диагностики, лечения и ухода, чем в стационаре вызова. Если это предположение обоснованно, необходимо определить: способность пациента перенести стресс транспортировки, риск повышения вероятности летального исхода в стационаре приема в результате этого стресса, то есть охарактеризовать транспортабельность; целесообразность транспортировки; риск летального исхода, создаваемый транспортировкой.

Определение транспортабельности ребенка в критическом состоянии

Транспортабельность – условное понятие, представляющее собой априорное утверждение о способности пациента перенести транспортировку без существенного ухудшения состояния. Определение транспортабельности является функцией врача анестезиолога-реаниматолога.

Пациент считается транспортабельным, если выполняются следующие требования:

- надежная управляемая седация;
- отсутствие гипотермии или возможность управления температурой тела физическими методами;
- нормогликемия или возможность корректировать уровень гликемии в пути;
- стабильные значения среднего и систолического артериального давления, не отклоняющиеся от средних возрастных величин более

чем на 10%, управляемые изменением скорости инфузии вазоактивных средств или не требующие их введения;

- функция дыхания не нуждается в протезировании или надежно протезируется методом объемной ИВЛ;
 - оксигенация достаточная или надежно управляемая изменением концентрации кислорода в инспираторном газе.
- Пациент нетранспортабелен, если:
- не выполняется любое положение из перечисленных в вышеприведенном маркированном списке;
 - имеется кровотечение, не купируемое хирургически;
 - констатировано терминальное состояние.

NB! Нетранспортабельность как существенный фактор танатогенеза может обсуждаться только при наступлении летального исхода в пределах 24 часов с момента окончания транспортировки.

Определение целесообразности эвакуации пациентов

Определение показаний к выезду реанимационно-консультативной бригады и осуществлению межгоспитальной транспортировки – одна из наиболее сложных задач в практике реаниматолога-консультанта регионального центра, особенно при наличии большого числа пациентов и ограниченном количестве ресурсов здравоохранения. Следует отметить, что данная проблема актуальна не только для Российской Федерации, но и для других стран. В работе М.Н. Stroud и соавт. (2008) была продемонстрирована необходимость пересмотра концепции «золотого часа» при ее использовании в работе выездных бригад, осуществляющих межгоспитальную транспортировку. Авторы утверждают, что использование принципа скорой помощи «хватай и беги», который широко применяется бригадами парамедиков в зарубежных странах, недопустимо, поскольку при оказании помощи пациенту на этапе межгоспитальной транспортировки все усилия должны быть направлены на стабилизацию состояния пациента и минимизацию рисков летального исхода как во время, так и в ближайшие часы после транспортировки [10]. E.L. Vorrows и соавт. (2010) установили, что независимыми факторами, влияющими на время стабилизации пациента на этапе межгоспитальной транспортировки, служат оценка по шкале PIM II (Paediatric Index of Mortality II – педиатрический индекс летальности II), основной диагноз, время с момента вызова

**Таблица 1.** Градации риска транспортировки (собственное предложение)

Уровень риска	Степень риска	Безопасное время транспортировки, ч	Риск 24-часовой летальности, %	Баллы ОРТ
Отсутствует	0	Неограниченное	< 1	7
Незначительный	I	До 6	1–5	8–10
Средний	II	До 4	6–10	11–15
Высокий	III	До 2	15–25	16–18
Крайне высокий	IV	≤ 1	50–70	19–28
Неприемлемый	V	≤ 0,5	> 70	> 28

Повышение степени риска на одну градацию за любой из факторов

Первые сутки послеоперационного периода; немедицинские показания к эвакуации

ОРТ – оценка риска транспортировки

до прибытия реанимационно-консультативной бригады в стационар и количество терапевтических манипуляций, выполняемых медицинским персоналом реанимационно-консультативной бригады. Выполнение даже одного незначительного вмешательства приводило к увеличению времени работы бригады на месте на десять минут [11].

Одной из наиболее острых проблем на этапе межгоспитальной транспортировки считается уточнение диагноза и тяжести состояния пациента, которое и служит основополагающим фактором, определяющим необходимость межгоспитальной транспортировки. Нельзя не отметить, что несоответствие диагнозов обращения и клинических диагнозов специализированных стационаров, куда переводится ребенок, характерно для консультативно-транспортных бригад всего мира, независимо от наличия или отсутствия ресурсов здравоохранения, хотя такие разночтения и не оказывают существенного влияния на показатели летальности [12].

Исходя из вышеизложенного, целесообразность изменения места лечения пациента или наблюдения за ним определяется медицинскими показаниями (признаками) или обстоятельствами непреодолимой силы (чрезвычайные ситуации, обоснованная угроза террористического акта). К медицинским признакам целесообразности эвакуации относятся:

- невозможность выполнения в стационаре вызова диагностических действий, способных уточнить патогенез заболевания и, вследствие этого, существенно улучшить тактику лечения;
- невозможность выполнения в стационаре вызова лечебных действий, манипуляций,

операций, необходимых для поддержания жизни или существенно улучшающих качество жизни пациента;

- возможность выполнения в стационаре назначения диагностических и лечебных действий, недоступных в стационаре вызова.

Оценка риска транспортировки

Риск транспортировки выражается в рангах, соответствующих продолжительности безопасного времени транспортировки (табл. 1), которое, в свою очередь, определяется оценкой риска транспортировки по созданной нами рабочей шкале «ОРТ» (табл. 2).

Превышение безопасного времени транспортировки требует обоснования: вероятная польза перевода больного в стационар более высокого уровня, чем стационар вызова, должна аргументированно перевешивать риск превышения безопасного времени транспортировки.

Безопасное время и риск транспортировки устанавливаются на основании подсчета баллов по шкале оценки риска транспортировки (см. табл. 2).

Шкалу функциональной активности ствола головного мозга новорожденных и грудных детей (ФАС) (табл. 3) мы первоначально разрабатывали для определения церебральной активности новорожденных (ЦАН) и использовали как рабочий инструмент оценки функций ствола головного мозга у детей до 3 месяцев. ФАС построена по принципу шкалы комы Глазго, оценки по этим шкалам количественно совпадают, но пользоваться ФАС у детей первого года жизни, очевидно, проще, чем шкалой комы Глазго; кроме того, ФАС в меньшей степени, чем шкала комы Глазго, зависит от уровня седации пациента.



Таблица 2. Шкала оценки риска транспортировки

Тест	Баллы по классам			
	1	2	4	8
SpO ₂ (%) при FiO ₂ = 0,21	> 94	90–94	81–89	< 80
FiO ₂ для SpO ₂ = 90%	0,21	≤ 0,4	> 0,4	SpO ₂ < 88 при FiO ₂ ≥ 0,8
Частота дыхания, мин ⁻¹ :				
взрослые	15–20	21–30	> 30	Периодическое, агональное, отсутствует
дети 1–7 лет	18–30	31–30	> 40	
дети 1–11 месяцев	31–40	41–50	> 50	
новорожденные	41–60	61–80	> 80	
Вазопрессор для САД, мм рт. ст.:				
взрослые и дети > 5 лет, 65	Нет	Допамин	Эпинефрин или норэпинефрин	Артериальное давление рефрактерно к катехоламинам
дети 1–5 лет, 60				
дети 1–11 месяцев, 50				
новорожденные, 40				
Мышечный тонус	Норма	Повышен	Гиперестезия или гипотония	Судороги или атония
Время наполнения капилляров, с	< 3	3–4	4–6	> 6
Сознание (ШКГ или ФАС)	15	14–9	8–6	5–3

САД – среднее артериальное давление, ШКГ – шкала комы Глазго, ФАС – шкала функциональной активности ствола головного мозга новорожденных и грудных детей

Риск транспортировки может быть уточнен в зависимости от следующих факторов: необходимости инфузии в пути, если инфузионная терапия является основным методом лечения (табл. 4); необходимости управления оксигенацией в пути, если риск смерти в пути определяется дефицитом оксигенирующей функции легких (табл. 5).

Дееспособные пациенты или законные представители недееспособных пациентов должны в присутствии свидетелей дать информированное согласие на транспортировку.

Подготовка пациента к транспортировке

Подготовка пациента к транспортировке начинается после принятия решения о его эвакуации [11–13]. Вид и объем предэвакуационной подготовки определяет врач анестезиолог-реаниматолог согласно протоколу предэвакуационной подготовки (протоколы подготовки и проведения эвакуации приведены ниже).

Мероприятия интенсивной терапии во время транспортировки

Во время эвакуации принципиально важно проводить ИВЛ во всех случаях, когда нет полной уверенности в адекватности спонтанного дыхания пациента потребностям его вентиляции и оксигенации. При необходимости поддержания

стабильного артериального давления проводится инфузия вазопрессора или вазодилатора [14–23]. При необходимости профилактики судорог или патологического возбуждения проводится инфузия седативных средств по выбору врача анестезиолога-реаниматолога (тиопентал натрия, натрия оксибутират, пропофол, фентанил, магния сульфат).

При необходимости купирования судорог вводятся болюсные дозы бензодиазепинов (диазепам или мидазолам).

Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси должна обеспечивать SpO₂ не менее 90%, желательное использовать FiO₂ ≤ 0,6.

Инфузия во время транспортировки – плановое мероприятие у всех пациентов. Противошоковая терапия и экстренная регидратация проводятся вынужденно, при начавшемся или усиливающемся кровотечении.

Универсальное положение пациента во время транспортировки – на щите в положении Фаулера (+ 15–30°) головой вперед (по направлению движения). Особенности лечения во время транспортировки изложены в Протоколе наблюдения, технического обеспечения и лечения во время эвакуации.

Наблюдение и уход во время транспортировки

На протяжении всего времени транспортировки проводится неинвазивный мониторинг

**Таблица 3.** Шкала функциональной активности ствола головного мозга

Тест	Градации	Оценка
Прямая фотореакция*	Быстрая симметричная	5
	Замедленная симметричная	3
	Асимметричная	2
	Отсутствует	1
Рефлексы: Бехтерева (орбикулопальпебральный), корнеальный, глоточный	Определяются все три	5
	Не определяется один	3
	Не определяются два	2
	Отсутствуют все	1
Мышечный тонус	Высокий, преимущественно флексорный	5
	Высокий, преимущественно разгибательный	3
	Гипотония, полуфлексия	2
	Атония	1

*Если для оценки фотореакций используется узкий луч света, продолжительность воздействия не должна превышать 1 секунды; при невозможности определения фотореакции выставляется оценка в 1 балл

Таблица 4. Градации риска транспортировки, определяемые необходимостью инфузии в пути

Инфузия в пути (метод, объем)	Степень риска
Не требуется	0
	I
	II
Продолжается инфузия по плану стационара вызова	III
Плановая инфузия в темпе более высоком, чем в стационаре вызова	IV
При любом темпе инфузии необходим норэпинефрин или фенилэфрин	V

артериального давления, пульсоксиметрия (SpO₂), термометрия (способ выбора – измерение в нижней трети пищевода), каждые 5–10 минут оценивается время наполнения капилляров. У пациентов, находящихся на ИВЛ, проводится постоянная капнометрия и графический мониторинг респираторной поддержки, особенно если длительность транспортировки превышает 2 часа [16].

В салоне санитарного транспорта поддерживается оптимальная температура воздуха, которая должна быть не менее 24 °С. Новорожденные

помещаются в транспортный кювез или термогнезда, при необходимости укрываются спасательным покрывалом. Для всех пациентов в коматозных состояниях важно следить за фиксацией головы.

Передача пациента врачу принимающего стационара

До начала транспортировки в стационар 3-го уровня врач-консультант реанимационно-консультативной бригады докладывает о пациенте врачу анестезиологу-реаниматологу принимающего стационара и детально сообщает о его состоянии и особенностях мероприятий интенсивной терапии.

Пациент транспортируется в отделение анестезиологии-реанимации, минуя приемное отделение, и передается врачу анестезиологу-реаниматологу вместе с сопроводительной документацией.

Выбор транспортного средства

Любой вид транспорта имеет достоинства и недостатки. На практике выбор транспорта определяется прежде всего финансовыми возможностями реанимационно-консультативного центра. Основные достоинства и недостатки транспортных средств представлены в табл. 6.



Таблица 5. Градации риска транспортировки, определяемые управляемостью оксигенацией

Тест управляемости оксигенацией	Условие управляемости	Баллы
Постоянная потребность в кислороде для поддержания $SpO_2 \geq 90\%$	$FiO_2 = 0,21$	0
	$FiO_2 \leq 0,4$	3
	$FiO_2 = 0,5-0,6$	4
	$FiO_2 > 0,6$	5
Снижение SpO_2 после санации трахеобронхиального дерева (≤ 10 с), %	> 94	0
	91–94	1
	88–90	2
	85–88	3
	80–84	4
	< 80	5
Время восстановления исходной SpO_2 при постоксигенации ($FiO_2 = 0,8-1,0$)	Не снизилась	0
	< 10 с	1
	10–20 с	2
	21–30 с	3
	31–60 с	4
	> 1 мин	5
Степень риска равна среднему арифметическому суммы баллов по 3 тестам		

В идеале медицинский транспорт должен отвечать следующим условиям: поддержание комфортной температуры в салоне (24–28 °С); возможность размещения оборудования и аппаратуры; электропитание (~ 220 В) и блок питания, адаптированный к бортовой электросети; комфортное размещение пациента и бригады.

Протокол предэвакуационной подготовки

Мероприятия интенсивной терапии до прибытия реанимационно-консультативной бригады

1. Приоритетным является определение показаний к ИВЛ на основании нижеперечисленных критериев:

- оценка уровня сознания ≤ 8 баллов по шкале комы Глазго (для детей до 3 месяцев внеутробной жизни – по шкале ЦАН);
- два и более эпизодов апноэ (≥ 15 с) или судорог в час;
- стонущее дыхание;
- повторная рвота без связи с объемом пищи на фоне угнетения сознания;
- мышечная гипертония в ответ на слабое раздражение кожи или стойкий разгибательный мышечный гипертонус;
- мышечная атония;
- необходимость потока $O_2 > 2$ л/мин (новорожденные) или 5 л/мин (дети и взрослые) для поддержания $SpO_2 = 89-94\%$;
- реальное или прогнозируемое снижение PaO_2/FiO_2 до 200 мм рт. ст. или SpO_2/FiO_2 до 245;

Таблица 6. Достоинства и недостатки транспортных средств

Вид транспорта	Достоинство	Недостаток
Авиация	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокая и постоянная скорость (нет ускорений и торможений) 2. Сокращается время транспортировки 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Большое количество перемещений пациента и оборудования, что создает дополнительный риск развития осложнений (спонтанная экстабуция, односторонняя вентиляция, пневмоторакс, нарушения сердечного ритма) 2. Ограничение дальности полета объемом заправки топливом 3. Зависимость от метеоусловий 4. Невозможность остановок в пути 5. Организационные затруднения (разрешение на полет) 6. Обязательное наличие взлетно-посадочной полосы для самолета 7. Высокая стоимость
Автомобиль	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мобильность (независимость от времени суток и погоды, возможность изменений маршрута и остановок в пути, возможность дозаправок топливом в пути) 2. Минимальное количество перемещений пациента и оборудования 3. Отсутствие специальных условий для использования 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Низкая скорость, увеличение времени транспортировки 2. Наличие прямого (при торможении и разгоне) ускорения, что приводит к колебаниям кровенаполнения черепа и головного мозга 3. Наличие бокового ускорения и вибрации. При боковой качке на скорости 70–80 км/ч создаются ускорения: на уровне колес $\approx 0,5$ м/с², на уровне носилок – 5 м/с², на уровне транспортного инкубатора – до 10 м/с² (причем направление ускорения быстро изменяется на противоположное), являющиеся причиной вторичной травматизации головного мозга 4. Риск аварии 5. Зависимость скорости от плотности движения



- обеднение кровотока в малом круге (персистирующая легочная гипертензия) или перегрузка объемом малого круга;
 - другие признаки нарастания гипоксии.
Любой из перечисленных признаков служит показанием к переводу на ИВЛ, если это не сделано ранее.
2. Для интубации трахеи методикой выбора признается назотрахеальная интубация. При сомнении в надежности фиксации оротрахеальной трубки следует выполнить назотрахеальную реинтубацию.
 3. Если в день планируемой транспортировки выполнялись интубация трахеи и/или катеризация верхней полой вены, необходима рентгенография органов грудной клетки в течение часа после манипуляции.
 4. На день планируемой транспортировки концентрация глюкозы крови при двукратном определении должна находиться в диапазоне 3,0–8,5 ммоль/л (новорожденные) или 5,0–10,0 ммоль/л (дети и взрослые). При возможности определения лактата в плазме его уровень не должен превышать 2,5 ммоль/л.
 5. Температура кожи должна находиться в пределах 36,0–37,5 °С; температура в нижней трети пищевода – 36,5–38,5 °С.
 6. Должен быть обеспечен надежный венозный доступ: периферический или центральный венозный катетер.
 7. Если в день транспортировки выполнялась гемотрансфузия, безопасная транспортировка возможна через 4 часа после ее окончания. За это время необходимо нормализовать температуру, убедиться в стабильности артериального давления и сердечного ритма, а также в приемлемости темпа диуреза, контролировать SpO₂ и убедиться в ее стабильности, дважды определить концентрацию гемоглобина в капиллярной крови. Если состояние пациента позволяет, желательно отложить начало транспортировки на 24 часа с момента окончания гемотрансфузии.
- Мероприятия интенсивной терапии, проводимые персоналом реанимационно-консультативной бригады
1. Определить риск транспортировки. Перевод на ИВЛ при степени риска транспортировки ≥ III, если это не сделано ранее.
 2. При наличии портативного газоанализатора – оценка газового состава и кислотно-основного состояния крови, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ [16].
 3. Анальгезия: тримеперидин 1 мг/кг внутримышечно пациентам, находящимся на ИВЛ; пациентам на спонтанном дыхании – седация: мидазолам 0,2–0,3 мг/кг внутримышечно.
 4. Проба на управляемость артериального давления (выполняется, если планируется транспортировка с инфузией вазопрессора). Варианты оценок: изменение темпа инфузии вазопрессора приводит к однонаправленному изменению артериального давления (проба положительная), не влияет на артериальное давление (проба отрицательная). Отрицательная проба повышает оценку по ОРТ на 1 балл.
 5. Проба на переключивание через 5 минут после анальгезии (седации):
 - измерение исходных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений;
 - переключивание на транспортную шину или щит;
 - повторное измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений и вычисление разности (проценты к исходным величинам);
 - интерпретация разности:
 - ✓ < 5% – динамики нет. Начать транспортировку;
 - ✓ 5–15% – умеренная лабильность. Провести пробу на ручную ИВЛ;
 - ✓ > 15% – резкая лабильность. Продолжить подготовку: нормализовать волемию, провести ревизию выполняемой интенсивной терапии, убедиться в адекватности ответа артериального давления на изменение скорости инфузии вазоконстриктора. Отложить транспортировку не менее чем на 12 часов.
 6. Проба на ручную ИВЛ:
 - на фоне привычного режима ИВЛ зафиксировать исходные показатели: SpO₂, SpO₂/FiO₂, время наполнения капилляров;
 - перевод со стационарного вентилятора на ручной дыхательный аппарат с прежней частотой и дотацией кислорода;
 - повторное определение SpO₂/FiO₂, времени наполнения капилляров и вычисление разности между исходными и повторными результатами в процентах от исходных значений при ухудшении показателей;
 - интерпретация разности:
 - ✓ < 5% – динамики нет, начать транспортировку;
 - ✓ 5–15% – умеренная лабильность, повысить FiO₂, оценить управляемость оксигенацией; при классе риска эвакуации IV–V оценить наличие жизненных показаний к эвакуации,



в случае их отсутствия продолжить интенсивную терапию на месте;

✓ >15% – провести ревизию выполняемой интенсивной терапии, отложить эвакуацию не менее чем на 12 часов.

7. Фиксация датчиков, контроль фиксации эндотрахеальной трубки, контроль функции назогастрального зонда.

8. Фиксация пациента к транспортному щиту или шине.

9. Транспортировка в санитарный транспорт.

10. Подключение пациента к инфузионным и контролирующим устройствам в санитарном транспорте, перевод с ручной ИВЛ на транспортный вентилятор (параметры транспортного вентилятора максимально приблизить к значениям, привычным для пациента).

11. Наблюдение в течение 2–3 минут, затем действовать следующим образом:

- если пациент адаптирован к условиям ИВЛ и жизнеобеспечения в санитарном транспорте – начать транспортировку;
- если отмечается ухудшение оксигенации или прогрессирует брадикардия – возврат в отделение анестезиологии-реанимации, выяснение возможной причины ухудшения состояния, попытка ее исправить, интенсивная терапия и наблюдение в течение 2 часов, повторная попытка начала транспортировки.

Если повторная попытка начала транспортировки не удалась, следует продолжить лечение на месте минимум в течение суток.

Протокол наблюдения, технического обеспечения и лечения во время эвакуации

Мониторинг во время межгоспитальной транспортировки

1. Обязательный: пульсоксиметрия, термометрия (желательно параллельное наблюдение за центральной и кожной температурой).

2. Дополнительный: электрокардиография, капнография, неинвазивное измерение артериального давления (интервалы не более 5 минут).

Физикальные наблюдения: наблюдение за цветом кожи, определение времени наполнения капилляров (не реже 1 раза в 5 минут), оценка диаметра зрачков и фотореакции (не реже 1 раза в 10 минут). Если для проверки прямой фотореакции используется направленный световой луч, время его применения не должно превышать 1 секунды.

NB! Важно оценивать время наполнения капилляров («симптом белого пятна»)

Таблица 7. Мониторинг и контроль функций пациента в пути

Методика	Частота
Обязательный контроль	
Пульсоксиметрия	Постоянно
Термометрия	Постоянно
Визуальный контроль колорита кожи	Постоянно
Время наполнения капилляров	Каждые 5 минут
Контроль пульса	Каждые 15 минут
Неинвазивное артериальное давление	Каждые 15 минут
Дополнительный контроль (по показаниям и при наличии технических возможностей)	
Электрокардиография	Постоянно
Капнометрия	Постоянно
Кислотно-основное состояние	В начале, середине, конце транспортировки длительностью более 4 часов
Аускультация легких	При подозрении на пневмоторакс

в стандартной точке, исключающей регистрацию ложных результатов. Такой точкой является середина лба, поскольку в этой зоне имеются ровное костное основание, стабильный тонкий слой жировой ткани, постоянная температура, хорошее кровоснабжение и стабильный тонус мелких сосудов. Время пальцевой компрессии составляет 5 секунд. Интерпретация: <1 секунды – гиперперфузия (возможна, например, гипердинамика в начальной фазе септического шока); 1–2 секунды – норма; до 3 секунд – норма для новорожденных первого часа внеутробной жизни, для остальных детей – угроза гипоперфузии; >3 секунд – дефицит капиллярной перфузии, гиподинамия. Схема транспортного мониторинга представлена в табл. 7.

Техническое обеспечение

Положение пациента во время транспортировки
За исключением специальных случаев функционально выгодно положение Фаулера (головной конец на 15–30° выше ножного), компенсирующее вредные влияния ускорений и торможений. Принципиально важно: пациент укладывается на щит во избежание любых диспозиций отдельных



сегментов тела и фиксируется к нему. Голова пациента фиксируется строго по оси тела.

Обеспечение температурного баланса

Температура в салоне на уровне пациента должна быть не менее 24 °С, оптимально 28 °С. Устройство выбора для согревания новорожденных – транспортный инкубатор. В отсутствие транспортного инкубатора оптимальным вариантом поддержания температурного гомеостаза считается термознездо. Во время переноса пациента из палаты интенсивной терапии в санитарный транспорт в зимнее время дополнительная термоизоляция обеспечивается укутыванием в спасательное покрывало или полиэтиленовую пленку.

Обязательно применение термовлагосберегающего фильтра на входе в коннектор интубационной трубки.

Дозирующие насосы

Во время эвакуации используются только шприцевые перфузионные насосы, сертифицированные для применения во время транспортировок. Начать инфузию и убедиться в ее адекватности следует до начала движения. Перезарядка шприца в перфузионный насос в пути требует обязательной остановки автомобиля и должна рассматриваться как внеплановое мероприятие. Не рекомендуется использовать более двух перфузионных насосов одновременно из соображений инфекционной безопасности пациента.

Дополнительные условия инфекционной безопасности

- избегать оротрахеальных интубаций;
- обязательно установить фильтр «три в одном»;
- новорожденным удалить катетер из пупочной вены;
- не переливать эритроцитсодержащие среды в день эвакуации.

Мероприятия интенсивной терапии

Анальгезия и седация

Анальгезия и седация должны быть осуществлены за 5–10 минут до начала движения. Для анальгезии в большинстве случаев используются наркотические анальгетики (тримеперидин, фентанил). У пациентов с сохраненным спонтанным дыханием тримеперидин назначается внутримышечно в дозе 0,5–0,75 мг/кг, при проведении ИВЛ – 1–2 мг/кг внутримышечно. Период полувыведения тримеперидина у взрослых составляет 3 часа, у новорожденных – 5–6 часов, поэтому

при планируемой длительности транспортировки более 3 часов после введения болюсной дозы рекомендуется поддерживающая инфузия: для детей на спонтанном дыхании 0,1–0,125 мг/кг/ч, для детей на ИВЛ – 0,3–0,5 мг/кг/ч. Фентанил применяется, если в пути требуется постоянная общая анестезия (например, при наличии травм или при подозрении на них). Доза насыщения составляет 5 мкг/кг, поддерживающая инфузия 2–4 мкг/кг/ч. При тенденции к брадикардии до введения болюсной дозы фентанила целесообразно ввести 0,1% раствор атропина в дозе 0,02 мг/кг внутривенно или внутримышечно.

Для седации чаще всего используются диазепам и мидазолам. Дозы препаратов приведены в табл. 8.

Купирование судорог

Судороги, поддающиеся купированию, не служат противопоказанием для начала транспортировки.

Препараты первой линии для купирования судорог – бензодиазепины. Внутривенно вводится мидазолам, максимальная общая доза составляет 0,5 мг/кг. В случае отсутствия эффекта от мидазолама внутривенно назначается тиопентал натрия. Доза насыщения – 5–10 мг/кг за 15–30 минут (до наступления наркоза), после наступления гипнотического сна и купирования судорог препарат вводится внутривенно микроструйно в поддерживающей дозе 2–5 мг/кг/ч с постепенным снижением. Если судороги не снимаются мидазоламом и тиопенталом натрия, транспортировка нецелесообразна.

NB! Тиопентал натрия необходимо укрывать от света.

Инфузионная терапия

Если эвакуация на фоне экстренной инфузионной регидратации необходима по жизненным показаниям, в пути следования продолжается инфузия: Стерофундин изотонический 10–30 мл/кг/ч и препараты желатина (Гелофузин) в дозе 5–10 мл/кг/ч (до 2 часов). Если время транспортировки превышает 2 часа, инфузия препаратов желатина прекращается, дальнейший темп инфузии солевого раствора не должен превышать 4 мл/кг/ч для новорожденных и грудных детей, 2 мл/кг/ч для детей остальных возрастных групп [21].

Если эвакуация пациента, которому проводится экстренная регидратация, проводится не по жизненным показаниям, следует закончить экстренную регидратацию в стационаре вызова,

**Таблица 8.** Характеристика лекарственных средств для седации

Препарат	Доза	Наступление эффекта, мин	Длительность действия, ч
Мидазолам	Перорально, ректально: 0,5–0,75 мг/кг Интраназально, сублингвально: 0,2–0,5 мг/кг Внутривенно: 0,2 мг/кг Внутривенно, микроструйно: 1–10 мкг/кг/мин	2–3	1–2
Диазепам	Перорально: 0,2–0,3 мг/кг, за 90 минут до манипуляции Внутривенно: 0,1–0,2 мг/кг Ректально: 0,2–0,4 мг/кг	60–90 1–3 2–10	6–8 6–8 6–8

а перед началом транспортировки начать поддерживающую инфузию Стерофундина изотонического в темпе 4 мл/кг/ч для новорожденных и грудных детей, 2 мл/кг/ч для детей остальных возрастных групп.

Вазопрессорная поддержка

Изменение темпа инфузии вазопрессора показано при изменении среднего артериального давления (по монитору) на 15% от исходного. При меньшем интервале колебаний среднего артериального давления изменять темп инфузии вазопрессора в пути не рекомендуется. Вазопрессоры не применяются, если не проводится инфузионная терапия [22].

Респираторная терапия

Основные параметры ИВЛ: соотношение «вдох: выдох» (i:e), положительное давление на вдохе (PIP), давление в конце выдоха (PEEP), частота дыханий (f), объем вдоха (Vt), фракция кислорода в инспираторном газе (FiO₂). Эти параметры желательно поддерживать в пределах, которые обеспечивали адекватную ИВЛ до начала транспортировки. Вместе с тем к началу транспортировки следует выяснить, можно ли привести эти параметры к безопасным значениям: i:e = 1:2; P_{insp} = 18–20 см H₂O (отсчет от величины PEEP); PEEP = 4–6 см H₂O; f = 45–65/мин (новорожденные) или 12–25/мин (дети остальных возрастных групп и взрослые); Vt = 7 мл/кг; FiO₂ не выше, чем необходимо для поддержания SpO₂ = 90–95%.

Если транспортный вентилятор не обеспечивает управление всеми перечисленными параметрами, подбирается рабочий поток или давление на вдохе таким образом, чтобы экскурсия грудной клетки была минимально достаточна для нормальной оксигенации (по SpO₂). Если транспортировка осуществляется на ручной ИВЛ, аппарат должен быть оснащен клапаном положительного

давления в конце выдоха и устройством для подачи кислорода.

Если пациент не нуждается в ИВЛ, но требуется дотация кислорода, кислород подается в носовой катетер со скоростью не более 2 л/мин для новорожденных, 3 л/мин для детей до 7 лет и 5 л/мин для детей старше 7 лет (если эта скорость недостаточна, необходим перевод на ИВЛ). Методики неинвазивного СРАР или неинвазивной ИВЛ во время транспортировки противопоказаны (риск компрессии желудка).

Дополнительная анальгезия и/или седация

Эти мероприятия являются вынужденными, выполняются по неотложным показаниям, требуют остановки автомобиля.

Все остальные назначения должны быть отсрочены до передачи пациента в стационар приема.

Постэвакуационный период

Маркерами неблагоприятного течения пост-агрессивного периода (в том числе после операции или длительной эвакуации) служат разность пищеводной и кожной температур (Δt°), гликемия, концентрация лактата в плазме. Критическая точка – 6 часов с момента перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Следует ожидать осложненного течения болезни и углубления ведущего синдрома в последующие 24 часа, если к 6 часам пребывания в ОРИТ не достигнуты следующие показатели: Δt° = 0,2–0,8 °С; гликемия у новорожденных = 3,0–8,5 ммоль/л, у детей остальных возрастных групп = 5,0–10,0 ммоль/л; концентрация лактата в плазме < 2,5 ммоль/л. Для определения Δt° мы измеряем температуру кожи в точке желчного пузыря. Особенность регистрации Δt° у новорожденных заключается в том, что на время измерения выключается источник инфракрасного излучения в открытой реанимационной системе,

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа не имела спонсорской поддержки.



у детей в инкубаторе с $t^{\circ} > 35^{\circ} \text{C}$ определение невозможно. Значения Δt° более 1°C косвенно указывают на скрытую гиповолемию, а показатель менее $0,2^{\circ} \text{C}$ свидетельствует о невозможности дополнительного термогенеза, то есть об истощении мобилизуемых резервов энергии.

Как состояние гипозергоза следует рассматривать и гипогликемию, считая, что это

состояние всегда требует коррекционной дотации глюкозы в инфузии. Гипергликемия может быть связана с гиперфункцией гипоталамуса (энцефалопатии, травма, инсульт, постреанимационное состояние), поэтому инсулин в темпе $0,0125\text{--}0,025 \text{ ЕД/кг/ч}$ назначается, если гипергликемия сохраняется после углубления седации. ☺

Литература

1. Александрович ЮС, Гвак ГВ, Кузнецова ИВ, Пшениснв КВ, Рипп ЕГ, Тарасевич АФ, Шмаков АН. Проблемные вопросы оказания реаниматологической помощи новорожденным. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009;6(2):23–8.
2. Иванов ДО, Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. 2-е изд. СПб.: Человек; 2009. 612 с.
3. Байбарина ЕН, Дегтярева ДН, Широкова ВИ, ред. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: методическое письмо. М.; 2011. 70 с.
4. Шмаков АН, Кохно ВН. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации): монография. Новосибирск; 2007. 168 с.
5. Иванов ДО, ред. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015. 1216 с.
6. Альбицкий ВЮ, Ахунзянов АА, Волгина СЯ. Этико-правовые проблемы неотложных состояний у детей. Российский педиатрический журнал. 2002;(2):39–41.
7. Edge WE, Kanter RK, Weigle CG, Walsh RF. Reduction of morbidity in interhospital transport by specialized pediatric staff. Crit Care Med. 1994;22(7):1186–91.
8. Ваневский ВЛ, Иванеев МД. Межгоспитальная транспортировка детей, находящихся в критическом состоянии, в условиях Ленинградской области. Анестезиология и реаниматология. 1989;(6):60–2.
9. Иванеев МД, Паршин ЕВ. Организация межгоспитальной транспортировки новорожденных на продленной ИВЛ: материалы VI Конгресса педиатров России. М.; 2000. 118 с.
10. Stroud MH, Prophan P, Moss MM, Anand KJ. Redefining the golden hour in pediatric transport. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(4):435–7. doi: 10.1097/PCC.0b013e318172da62.
11. Borrows EL, Lutman DH, Montgomery MA, Petros AJ, Ramnarayan P. Effect of patient- and team-related factors on stabilization time during pediatric intensive care transport. Pediatr Crit Care Med. 2010;11(4):451–6. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e30ce7.
12. Philpot C, Day S, Marcadante K, Gorelick M. Pediatric interhospital transport: diagnostic discordance and hospital mortality. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(1):15–9. doi: 10.1097/01.PCC.0000298658.02753.C1.
13. Странджод ТП. Транспортировка больных детей в клиники или специализированные центры. В: Странджод ТП, Килиан К. Интенсивная терапия в педиатрии. М.: Медицина; 1995. 670 с.
14. McCloskey KA, Orr RA. Pediatric Transport Medicine. St. Louis: Mosby; 1995. 342 p.
15. Шмаков АН, ред. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии: учебное пособие. СПб.: Элби-СПб; 2014. 384 с.
16. Hansen G, Vallance JK. Ventilation monitoring for severe pediatric traumatic brain injury during interfacility transport. Int J Emerg Med. 2015;8(1):41. doi: 10.1186/s12245-015-0091-2.
17. Александрович ЮС, Пшениснв КВ, Паршин ЕВ, Нурмагамбетова БК. Прединдикторы полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. Скорая медицинская помощь. 2008;9(4):29–34.
18. Александрович ЮС, Пшениснв КВ, Паршин ЕВ, Нурмагамбетова БК, Череватенко РИ. Межгоспитальная транспортировка новорожденных с полиорганной недостаточностью. Скорая медицинская помощь. 2009;10(1):9–13.
19. Александрович ЮС, Пшениснв КВ, Череватенко РИ, Копылов ВВ, Андреев ВВ, Паршин ЕВ. Особенности оказания реанимационной помощи детям на этапе межгоспитальной транспортировки. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011;(3):9–15.
20. Александрович ЮС, Пшениснв КВ. Интенсивная терапия новорожденных. СПб.: Н-Л, 2013. 672 с.
21. Александрович ЮС, Гордеев ВИ, Пшениснв КВ. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011;(3):54–8.
22. Александрович ЮС, Пшениснв КВ. Применение инотропных и вазоактивных препаратов при критических состояниях у новорожденных. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011;(3):106–13.
23. Stroud MH, Sanders RC Jr, Moss MM, Sullivan JE, Prophan P, Melguizo-Castro M, Nick T. Goal-Directed Resuscitative Interventions During Pediatric Interfacility Transport. Crit Care Med. 2015;43(8):1692–8. doi: 10.1097/CCM.0000000000001021.

References

1. Aleksandrovich YuS, Gvak GV, Kuznetsova IV, Pshenisnov KV, Ripp EG, Tarasevich AF, Shmakov AN. Area of concern in neonatal resuscitation. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2009;6(2):23–8. Russian.
2. Ivanov DO, Evtuykov GM. Intensive care and transport of newborns. 2nd ed. Saint Petersburg: Chelovek; 2009. 612 p. Russian.
3. Baybarina EN, Degtyareva DN, Shirokova VI, editors. Intensive therapy and principles of nursing children with extremely low and very low birth weight: Methodological Recommendations. Moscow; 2011. 70 p. Russian.
4. Shmakov AN, Kokhno VN. Critical condition of newborns (technology of remote counselling and evacuation): a monograph. Novosibirsk; 2007. 168 p. Russian.
5. Ivanov DO, editor. Guidance on perinatology. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1216 p. Russian.
6. Al'bitskiy VYu, Akhunzyanov AA, Volgina SYa. Ethic and legal problems of medical emergencies at children. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2002;(2):39–41. Russian.
7. Edge WE, Kanter RK, Weigle CG, Walsh RF. Reduction of morbidity in interhospital transport by specialized pediatric staff. Crit Care Med. 1994;22(7):1186–91.
8. Vanevskiy VL, Ivaneev MD. Interhospital transportation of the children who are in critical



- condition in the conditions of the Leningrad Region. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1989;(6):60–2. Russian.
9. Ivaneev MD, Parshin EV. The organization of interhospital transfer of neonate on the prolonged CMV: Materials of the VI Congress of Russian pediatricians. Moscow; 2000. 118 p. Russian.
 10. Stroud MH, Prodhan P, Moss MM, Anand KJ. Redefining the golden hour in pediatric transport. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(4):435–7. doi: 10.1097/PCC.0b013e318172da62.
 11. Borrowes EL, Lutman DH, Montgomery MA, Petros AJ, Ramnarayan P. Effect of patient- and team-related factors on stabilization time during pediatric intensive care transport. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(4):451–6. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e30ce7.
 12. Philpot C, Day S, Marcdante K, Gorelick M. Pediatric interhospital transport: diagnostic discordance and hospital mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(1):15–9. doi: 10.1097/01.PCC.0000298658.02753.C1.
 13. Strandjord TP, Kilian C. Transportation of sick children in clinics or the specialized centers. Moscow: Meditsina; 1995. 670 p.
 14. McCloskey KA, Orr RA. *Pediatric Transport Medicine*. St. Louis: Mosby; 1995. 342 p.
 15. Shmakov AN, editor. *Clinical physiology in paediatric intensive care: a manual*. Saint Petersburg: Elbi-SPB, 2014. 384 p. Russian.
 16. Hansen G, Vallance JK. Ventilation monitoring for severe pediatric traumatic brain injury during interfacility transport. *Int J Emerg Med*. 2015;8(1):41. doi: 10.1186/s12245-015-0091-2.
 17. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Parshin EV, Nurmagametova BK. Predictors of multisystem organ failure at the newborns requiring interhospital transportation. *Emergency Medical Care*. 2008;9(4):29–34. Russian.
 18. Alexandrovich YC, Pshenisov KB, Parshin EV, Nurmagametova BK, Cherevatenko RI. Hospital-to-hospital transportation of the newborns with multiple organ insufficiency. *Emergency Medical Care*. 2009;10(1):9–13. Russian.
 19. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Cherevatenko RI, Kopylov VV, Andreev VV, Parshin EV. Features of intensive care for children at transhospital transportation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2011;(3):9–15. Russian.
 20. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Intensive care of neonate. Saint Petersburg: N-L; 2013. 672 p. Russian.
 21. Aleksandrovich YS, Gordeev VI, Pshenisnov KV. Modern principles of infusion therapy in pediatric. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2011;(3):54–8. Russian.
 22. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Application inotropic and vasoactive drugs in critical conditions newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2011;(3):106–13. Russian.
 23. Stroud MH, Sanders RC Jr, Moss MM, Sullivan JE, Prodhan P, Melguizo-Castro M, Nick T. Goal-Directed Resuscitative Interventions During Pediatric Interfacility Transport. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1692–8. doi: 10.1097/CCM.0000000000001021.

Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft)

A.N. Shmakov¹ • Yu.S. Aleksandrovich² • K.V. Pshenisnov² • D.V. Zabolotskiy^{2,3} • S.A. Razumov⁴

The article presents a draft of clinical guidelines for intensive care of children, who require interhospital transport; it was elaborated with consideration of territorial characteristics of the Russian Federation. Legal aspects of organization of interhospital transport service and possible side effects of transportation are considered in detail. General description and the main advantages and disadvantages of the air transport and ground ambulance transport are presented. A system for transport risk assessment is proposed, based on ranks that correspond to the duration of safe transport time. Original scales to assess the transportation risk based on the necessity of emergency rehydration, inotropic, vasopressor and respiratory support are presented. Special attention is focused on the preparation of critically ill children to interhospital transport, with detailed protocol for intensive

care, monitoring and caring activities while transporting. The goal parameters for patient stabilization in the next six hours after transport are described. The use of proposed key principles of safe transport would significantly improve the quality of medical care for children, who require transportation to specialized units.

Key words: interhospital transport, children, critical condition, risk, intensive care

For citation: Shmakov AN, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Zabolotskiy DV, Razumov SA. Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):94–108. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108.

Received 17 April 2018; accepted 28 April 2018

Aleksey N. Shmakov – MD, PhD, Professor, Chair of Anesthesiology and Reanimatology, Medical Department¹

Yuriy S. Aleksandrovich – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics, Faculty of Qualification Improvement²

Konstantin V. Pshenisnov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics, Faculty of Qualification Improvement²

✉ 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 265 82 00. E-mail: Psh_K@mail.ru

Dmitriy V. Zabolotskiy – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics³; Senior Research Fellow³

Sergey A. Razumov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Anesthesiology and Reanimatology⁴

¹ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630091, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

³ The Turner Scientific Research Institute For Children's Orthopedics; 64–68 Parkovaya ul., Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russian Federation

⁴ Astana Medical University; 49A Beibitshilik str., Astana, 010000, Kazakhstan

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Оригинальная статья

Возрастная динамика продукции короткоцепочечных жирных кислот кишечной микробиотой у пациентов, не имеющих гастроэнтерологических заболеваний

Затевалов А.М.¹ • Селькова Е.П.¹ • Гудова Н.В.¹ • Оганесян А.С.¹

Затевалов Александр Михайлович – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний¹

✉ 143985, Московская область, г. Балашиха, мкр. Саввино, ул. Детская, 11–5, Российская Федерация.
Тел.: +7 (905) 714 91 14.
E-mail: 89057149114@mail.ru

Селькова Евгения Петровна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний, гл. науч. сотр.¹

Гудова Наталия Владимировна – науч. сотр. лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний¹

Оганесян Арпине Степановна – науч. сотр. лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний¹

Актуальность. Многочисленные биологические эффекты короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и возможность влиять на их состав с помощью пробиотиков и пребиотиков привлекает повышенное внимание научных исследователей и клиницистов. Однако отсутствуют крупные исследования, посвященные изучению всего спектра КЖК, продуцируемых кишечной микробиотой, а также расчетные индексы, характеризующие их относительное содержание.

Цель – определение статистических характеристик концентраций и соотношений фекальных КЖК (функциональной активности микробиоты кишечника) в зависимости от возраста у пациентов, не имеющих гастроэнтерологических заболеваний. **Материал и методы.** Исследованы концентрации КЖК в фекалиях методом газожидкостной хроматографии у 6836 пациентов в возрасте от 1 месяца до 85 лет, не имеющих функциональной или хронической гастроэнтерологической патологии, инфекционных заболеваний или ожирения. Временные промежутки с однородными значениями показателей были определены путем выявления постоянных тенденций средних (медианных) значений с точностью до месяца у детей младше 5 лет и с точностью до года у пациентов старше года. Полученные выборки показателей для определенных временных интервалов сравнивали по критерию Манна – Уитни для порога значимости 95% ($p < 0,05$). **Результаты.** Проведена описательная статистика абсолютного и относительного содержания КЖК и структурных индексов.

Установлено, что показатели, отражающие функциональную активность кишечной микрофлоры, характеризовались различными критическими этапами динамических возрастных изменений. Для каждого показателя регистрировалось 2–3 этапа изменений, происходящих в раннем возрасте, в основном до 2 лет. Окончательная структура КЖК устанавливалась в 2 года 5 месяцев. Суммарная концентрация КЖК достигала уровня взрослых в 12 лет. Структурный индекс был наиболее чувствительным к интегральному изменению структуры микробиоты. **Заключение.** При проведении клинических исследований эффективности терапевтических вмешательств и при оценке показателей у конкретного пациента для выбора терапии необходимо учитывать возрастные особенности кишечной микробиоты.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), кишечная микробиота, возрастная динамика КЖК, дети, взрослые

Для цитирования: Затевалов АМ, Селькова ЕП, Гудова НВ, Оганесян АС. Возрастная динамика продукции короткоцепочечных жирных кислот кишечной микробиотой у пациентов, не имеющих гастроэнтерологических заболеваний. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):109–17. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-109-117.

Поступила 02.05.2018;
принята к публикации 10.05.2018

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, Российская Федерация

За последние годы научный интерес к метаболической функции кишечной микробиоты и, в частности, продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) значительно вырос. Это объясняется определением их разнообразных специфических биологических функций, поддерживающих здоровье человека на системном уровне, и появившимися возможностями влиять на их концентрации с терапевтическими и профилактическими целями. Биологические эффекты конечных метаболитов симбионтных бактерий (КЖК) весьма разнообразны, специфичны для каждого конкретного метаболита, но определяются источником субстрата, концентрацией, местом продукции, соотношением различных КЖК, кроссфиндинг-взаимодействиями микробного сообщества, скоростью всасывания и экспрессией транспортеров [1–5].

Спектр патологических состояний, при которых изучается эффективность терапевтических вмешательств, модулирующих молекулярный и метаболический состав микробиоты, существенно расширился – от лечения функциональных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до разработки новых стратегий управления заболеваемостью кишечными и респираторными инфекциями (в основном у детей), аппетитом, ожирением, нейрорпсихическими расстройствами, аутоиммунными заболеваниями, канцерогенезом, сепсисом и болезнью отторжения трансплантата [6–11].

Исследование продукции КЖК привлекает внимание не только с точки зрения изучения патогенеза актуальных для современного человека заболеваний, но и в качестве маркера состояния слизистой оболочки кишечника, а также функциональной активности, структуры и динамических изменений микробиоты под влиянием терапевтических вмешательств, главным образом, с использованием пробиотиков, пребиотиков, диетических волокон и антибиотиков. В настоящее время определение КЖК в фекалиях доступно для практического применения в качестве метода диагностики функционального состояния ЖКТ у конкретного пациента.

Хорошо известно, что микробиота ребенка, ее популяционный состав, экспрессия генов, ответственных за ферментацию тех или иных субстратов, критически отличается у детей и взрослых [12–14]. Значительные различия касаются и величины продукции КЖК, а также их соотношений [13, 14]. Вместе с тем как в клинических исследованиях, так и при практическом

использовании метода определения КЖК, как правило, не учитываются возрастные особенности их продукции, что может привести к ошибочным выводам относительно эффективности терапевтических вмешательств и неадекватному выбору оптимальной терапии. В настоящее время отсутствуют крупные клинические исследования, которые были бы посвящены определению динамических изменений содержания и соотношений КЖК в фекалиях в зависимости от возраста. Несмотря на метаболические различия состава просветных КЖК и КЖК в фекалиях, практика научных исследований показала, что метод их определения в фекалиях доступен, неинвазивен, недорог, косвенно отражает интенсивность бактериального роста и состояние всего кишечного микробно-тканевого комплекса, а также может быть использован для диагностики различных патологических состояний [14, 15].

Целью данной работы было определение статистических характеристик концентраций и соотношений КЖК в фекалиях (функциональной активности микробиоты кишечника (ФАМК)) в зависимости от возраста у пациентов, не имеющих гастроэнтерологических заболеваний.

Материал и методы

Проведено наблюдательное исследование образцов фекалий (из биологического банка данных ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора) 6836 пациентов в возрасте от 1 месяца до 85 лет. В исследование включены образцы фекалий, собранные у пациентов, обратившихся в консультативно-диагностический центр вышеназванного учреждения в течение 2011–2018 гг. Исследование одобрено независимым этическим комитетом. Перед обследованием пациенты или законные представители несовершеннолетних пациентов подписали добровольное согласие на обработку персональных данных и были информированы о правилах сбора и доставки фекалий в лабораторию. Фекалии собирались после самопроизвольной дефекации (без применения клизм и слабительных) из различных участков порции и доставлялись в лабораторию не позже 12 часов после сбора при условии хранения при температуре +4–6 °С. Фекалии осматривались визуально для определения примеси мочи и менструальной крови, патологических примесей (слизи, крови, гноя). Пациенты собирали образцы самостоятельно и гарантировали правильность сбора. Для исключения вероятного воспалительного процесса в качестве



скринингового теста был выполнен копрологический анализ с подсчетом полиморфноядерных лейкоцитов и определением количественно-качественных характеристик фекалий с использованием полифункциональных диагностических тест-полосок Dekaphan Leuco (PHAN Erba Lachema s.r.o., Чехия).

В исследование включались образцы, которые были характеризованы по Бристольской шкале как 3-й и 4-й тип, у детей первых месяцев жизни – дополнительно как 5-й тип. При наличии патологических примесей, полиморфноядерных лейкоцитов в фекалиях более 5–6 в поле зрения или воспалительного белка, обнаруженных при копрологическом исследовании, образцы отбраковывались. Критериями включения образца в исследование были отсутствие у пациента функциональной или хронической патологии ЖКТ, острых инфекционных заболеваний любых органов и систем, ожирения, что было установлено по клинико-anamnestическим данным, зафиксированным в карте пациента. Гендерные различия не учитывались.

Концентрации КЖК в кале определены методом газо-жидкостной хроматографии подкисленного супернатанта копрофильтрата. Хроматография проводилась на газовом хроматографе Кристалл 5000.2 методом прямого ввода подкисленного супернатанта копрофильтрата в испаритель. Использовалась капиллярная кварцевая металлизированная колонка с неподвижной фазой FFPA. Диаметр колонки 0,3 мм, длина 30 метров. Газ-носитель – азот. Детектор – пламенно-ионизационный. Режим изотерма 150 °С. Расчет концентраций проводился по методу внутреннего стандарта (α -диметилмасляная кислота). Идентификация КЖК проводилась по временам удержания пиков [16].

Метод прямого ввода пробы в испаритель хроматографа позволяет определить спектр КЖК, состоящий из концентраций уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров. Из всего набора вышеперечисленных КЖК 90% массы приходится на уксусную, пропионовую и масляную кислоты. Соотношение концентраций уксусной, пропионовой, масляной кислот в их сумме – важный индикатор целостности микробного сообщества кишечника [17]. Характеристикой функциональной активности симбионтной микробиоты служит структурный индекс, который рассчитывается как отношение суммы концентраций пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изомеров к концентрации уксусной кислоты

[18]. Протеолитическая активность микробиоты кишечника оценивается по индексу изокислот, который рассчитывается как отношение суммы концентраций изомасляной, изовалериановой, изокапроновой кислот к сумме концентраций масляной, валериановой, капроновой кислот в кале [18].

Статистический анализ. Полученные результаты определения концентраций и соотношений КЖК (ФАМК) были ранжированы по возрасту. Для пациентов в возрасте до 5 лет временные промежутки с однородными значениями показателей были определены путем выявления постоянных тенденций средних (медианных) значений, усредненных для пациентов одного возраста с точностью до месяца, для пациентов старше 5 лет – с точностью до 1 года. Для каждой группы по каждому показателю рассчитали среднее медианное значение и нанесли на графики по возрастам. В результате анализа графиков были выделены области, в которых по медианным значениям определяется тенденция и определенный уровень исследуемого показателя. Далее каждую последующую выборку сравнивали с предыдущей по U-критерию Манна – Уитни для порога значимости 95% ($p < 0,05$). Если показатель p был более 0,05, временные интервалы объединяли и рассматривали как один временной интервал. Описательная статистика по показателям абсолютной концентрации КЖК, расчетных индексов представлена в виде среднего, нижнего и верхнего квартилей, стандартного отклонения, стандартной ошибки и дисперсии.

Результаты

Показатели функциональной активности фекальной микробиоты для различных возрастных групп даны в таблице.

Результаты исследований показали, что изменение средних значений для суммарной концентрации летучих жирных кислот характеризовалось незначительным снижением показателя с 67,34 до 63,51 ммоль/г для возрастной группы старше 12 лет.

Однако для каждого показателя ФАМК были характерны различные периоды изменения значений. Изменения значений показателей ФАМК наблюдались в первые 2 года жизни, за исключением концентрации валериановой кислоты, которая увеличивалась первый раз в 14 месяцев, а второй раз в возрасте 29 месяцев (2 года 5 месяцев). Изменения показателей ФАМК для возрастных групп старше 2 лет 5 месяцев достоверно не

различались, а средние (погодные) значения не имели тенденции к росту или снижению.

Концентрации КЖК имели общую тенденцию к увеличению значений с возрастом, за исключением концентрации уксусной кислоты, которая имела максимальное значение в возрастной группе 0–14 месяцев, а после 14 месяцев достоверно снижалась на 10 мкмоль/г кала. При оценке доли концентрации уксусной кислоты в общем пуле летучих жирных кислот можно отметить первое достоверное снижение значения концентрации на 3% в возрасте 4 месяцев, а второе снижение значений на 10% в возрасте 14 месяцев.

Из таблицы видно, что первый порог повышения концентрации пропионовой и масляной кислот наблюдался в возрасте 6 месяцев. Наиболее значительное повышение отмечено для концентрации пропионовой кислоты на 3 мкмоль/г при повышении концентрации масляной кислоты на 1 мкмоль/г. Синхронное повышение концентрации масляной кислоты на 2 мкмоль/г (на 3%) и снижение уксусной на 10 мкмоль/г (на 10%) происходило в возрасте 14 месяцев. В последующие временные промежутки концентрации и соотношения уксусной и масляной кислот не менялись. Формирование относительно стабильной структуры ФАМК характеризовалось установлением постоянных концентраций и соотношений уксусной, пропионовой и масляной кислот в возрасте 2 лет с увеличением концентрации пропионовой кислоты на 2 мкмоль/г (на 2%). Соотношение концентраций уксусной, пропионовой, масляной кислот для детей старше 2 лет и взрослых равно 70:18:12% соответственно.

Пороговые изменения концентрации уксусной и масляной кислот, а также пропионовой кислоты повлияли на изменения значений структурного индекса. С ростом активности анаэробных бактерий увеличивалось значение структурного индекса с 0,29 до 0,37 в первые 6 месяцев; с 0,37 до 0,5 в возрасте 14 месяцев и с 0,5 до 0,55 с 2 лет и старше.

С увеличением концентраций масляной и пропионовой кислот повышалось содержание изокилот и кислот с большой длиной углеродной цепи. В первые 4 месяца жизни увеличивалась концентрация и доля изомасляной кислоты с 0,54 до 0,85 мкмоль/г (с 0,96 до 1,34%), что повлияло на изменение параметра протеолитической активности (индекса изокилот – соотношение концентраций изомеров и линейных форм), который увеличился с 0,25 до 0,36 ед. Дальнейший рост концентраций изокилот и КЖК с большой длиной цепи

наблюдался в возрасте 6 месяцев для изовалериановой кислоты, в возрасте 14 месяцев для валериановой кислоты, в возрасте 18 месяцев для изокапроновой и изовалериановой кислот, в 29 месяцев для валериановой кислоты (см. таблицу). Концентрации капроновой и изокапроновой кислот с возрастом достоверно не изменялись и были зафиксированы на уровне 0,01 и 0,02 мкмоль/г кала соответственно.

Обсуждение

Настоящая публикация отражает результаты первого крупного исследования концентраций всего спектра КЖК в фекалиях, включая изоформы и кислоты с большой длиной углеродной цепи. Дополнительным его преимуществом считаем определение относительного содержания КЖК и расчетных индексов (структурный, индекс изокилот), характеризующих структуру бактериального сообщества кишечника [17, 18].

Результаты детального статистического анализа, дополнительно к известным ранее данным подтвердили, что динамическое развитие младенческой микрофлоры происходит с двумя критическими этапами – в 6 месяцев, после введения прикорма, и после 14–24 месяцев с расширением рациона питания и снижением в нем доли молока, отъемом от груди. Несмотря на широкую вариабельность показателей у пациентов старше 2 лет, не было выявлено статистических различий концентраций КЖК и расчетных индексов во всех возрастных группах, включая пациентов старше 65 лет.

Действительно, микробиота младенца развивается поэтапно в зависимости от характера питания и созревания иммунной системы, а также под влиянием колонизации бактериями и вирусами из ближайшего окружения и вследствие расширения контактов ребенка. Микробиота кишечника младенцев обладает низкой ферментирующей способностью, так как компоненты грудного молока легко всасываются и не требуют обработки микробиотой. Высокая концентрация уксусной кислоты является следствием ферментации олигосахаридов *Bifidobacterium*. Динамические изменения концентраций КЖК по мере взросления ребенка отражают развитие микробиоты от доминирования *Bifidobacterium*, продуцирующих ацетат и лактат, до более сложной структуры с повышением количества *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (образующих ацетат, пропионат и бутират в качестве основных конечных продуктов деградации крахмала и мукополисахаридов) и повышением отношения



Показатели абсолютного содержания и соотношения короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях у пациентов различных возрастных групп

Показатель/возраст	Количество исследований	Среднее (интерквартильный разброс)	Дисперсия	Стандартная ошибка среднего	Стандартное отклонение
Общий уровень, ммоль/г					
0–12 лет	1672	67,34 (43,66–101,59)	2639,54	1,26	51,38
12–85 лет	5176	63,51 (41,45–98,65)	2692,8	0,72	51,89
Структурный индекс, ед.					
0–6 мес.	281	0,29 (0,17–0,43)	0,05	0,01	0,22
6–14 мес.	177	0,37 (0,26–0,49)	0,05	0,02	0,23
14–24 мес.	228	0,5 (0,36–0,66)	0,08	0,02	0,29
2–85 лет	6162	0,55 (0,43–0,71)	1338,95	0,47	36,59
Индекс изокислот, ед.					
0–4 мес.	206	0,25 (0,13–0,47)	0,56	0,05	0,75
4 мес. – 85 лет	6642	0,36 (0,21–0,55)	0,71	0,01	0,84
Уксусная кислота, ммоль/г					
0–14 мес.	458	50,21 (32,67–76,09)	1650,81	1,9	40,63
14 мес. – 85 лет	6390	40,37 (26,95–61,59)	1084,2	0,41	32,93
Пропионовая кислота, ммоль/г					
0–6 мес.	281	5,95 (2,86–13,05)	73,41	0,51	8,57
6–24 мес.	405	8,75 (5,16–14,46)	124,66	0,55	11,17
2–85 лет	6162	10,47 (6,11–17,56)	118,14	0,14	10,87
Изомасляная кислота, ммоль/г					
0–4 мес.	206	0,54 (0,24–1,24)	0,83	0,06	0,91
4–18 мес.	341	0,85 (0,47–1,43)	1,66	0,07	1,29
18 мес. – 85 лет	6301	1,28 (0,79–2,11)	3,71	0,02	1,93
Масляная кислота, ммоль/г					
0–6 мес.	281	3,92 (1,99–7,46)	45,97	0,4	6,78
6–14 мес.	177	5 (2,53–9,54)	73,94	0,65	8,6
14 мес. – 85 лет	6390	7,27 (3,75–13,61)	86,95	0,12	9,32
Изовалериановая кислота, ммоль/г					
0–6 мес.	281	0,44 (0,18–0,76)	0,43	0,04	0,65
6–18 мес.	266	0,78 (0,38–1,36)	1,79	0,08	1,34
18 мес. – 85 лет	6301	1,3 (0,78–2,24)	7,45	0,03	2,73
Валериановая кислота, ммоль/г					
0–14 мес.	458	0,2 (0,08–0,39)	0,53	0,03	0,73
14–29 мес.	301	0,42 (0,21–1,04)	0,83	0,05	0,91
29 мес. – 85 лет	6089	1,08 (0,57–1,88)	1,48	0,02	1,22
Изокапроновая кислота	6848	0,01 (0,01–0,02)	0,02	0	0,16
Капроновая кислота	6848	0,02 (0,01–0,21)	0,27	0,01	0,52
Доля уксусной кислоты в сумме «уксусная, пропионовая, масляная кислота», %					
0–8 мес.	326	79,4 (72,89–87,31)	109,35	0,58	10,46
8–14 мес.	132	75,03 (66,91–80,49)	106,61	0,9	10,33
14 мес. – 85 лет	6390	69,4 (63,36–75,11)	85,48	0,12	9,25
Доля пропионовой кислоты в сумме «уксусная, пропионовая, масляная кислота», %					
0–8 мес.	326	11,52 (5,72–17,58)	68,53	0,46	8,28
8–24 мес.	360	15,01 (10,65–20,69)	55,11	0,39	7,42
2–85 лет	6162	17,64 (14,4–21,19)	33,1	0,07	5,75



Доля масляной кислоты в сумме «уксусная, пропионовая, масляная кислота», %

0–8 мес.	326	6,05 (3,25–11,62)	49,43	0,39	7,03
8–14 мес.	132	9,66 (5,82–13,7)	54,67	0,64	7,39
14 мес. – 85 лет	6390	12,11 (8,75–16,37)	39,9	0,08	6,32

Уксусная кислота, %

0–4 мес.	206	77,19 (69,47–86,47)	138,71	0,82	11,78
4–14 мес.	252	74,34 (68,16–81,14)	118,64	0,69	10,89
14 мес. – 85 лет	6390	64,61 (58,49–70,23)	87,99	0,12	9,38

Пропионовая кислота, %

0–6 мес.	281	10,4 (5,37–17,37)	69,8	0,5	8,35
6–24 мес.	405	14,09 (10,08–19,15)	45,16	0,33	6,72
2–85 лет	6162	16,33 (13,44–19,58)	27,51	0,07	5,24

Изомасляная кислота, %

0–4 мес.	206	0,96 (0,43–1,68)	1,1	0,07	1,05
4–18 мес.	341	1,34 (0,72–2,1)	2,08	0,08	1,44
18 мес. – 85 лет	6301	2,11 (1,45–2,92)	2,86	0,02	1,69

Масляная кислота, %

0–6 мес.	281	5,74 (3,14–10,93)	49,07	0,42	7
6–14 мес.	177	8,53 (5,09–12,89)	44,47	0,5	6,67
14 мес. – 85 лет	6390	11,27 (8,2–15,18)	34,17	0,07	5,85

Изовалериановая кислота, %

0–6 мес.	281	0,6 (0,32–1,05)	0,96	0,06	0,98
6–18 мес.	266	1,39 (0,57–2,27)	2,08	0,09	1,44
18 мес. – 85 лет	6301	2,24 (1,38–3,34)	2,94	0,02	1,71

Валериановая кислота, %

0–14 мес.	458	0,36 (0,11–0,61)	0,5	0,03	0,7
14–29 мес.	301	0,76 (0,31–1,62)	2,17	0,08	1,47
29 мес. – 85 лет	6089	1,8 (1,21–2,37)	1,21	0,01	1,1

Выборки соседних повозрастных подгрупп для каждого показателя статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни)

Firmicutes / Bacteroidetes [13, 14, 19, 20]. Интересно, что суммарная концентрация КЖК отличается у детей младше 12 лет от подростков и взрослых. Ранее было показано, что в составе микробиоты подростков концентрация *Bifidobacterium* и *Clostridium* выше, чем у взрослых, а преобладание группы *Bacteroides – Prevotella – Porphyromonas* достигается в позднем подростковом возрасте [21, 22].

Адаптация микробиоты после смены рациона питания или изменений, связанных со становлением иммунной системы, требует некоторого времени. Доминирующие до этого группы микроорганизмов теряют субстратное преимущество и уступают его другим видам. Для реализации смены доминирующих штаммов должно пройти какое-то время, чем и объясняется отставание изменений ФАМК от сроков физиологических изменений. Становление способности микрофлоры к деградации муцина и других белковых субстратов

также происходит медленно: возникает после 3 месяцев жизни и достигает примерного уровня взрослых после 20 месяцев [23, 24] по мере расширения в рационе твердой белковой пищи и повышения микробного разнообразия. Способностью к продукции изомасляной, изовалериановой и валериановой кислот обладают различные бактерии (*Bacteroides, Peptococcus, Ruminococcus*) [24, 25], поэтому рост их концентраций к 14–18 месяцам отражает увеличение микробиологического разнообразия кишечника ребенка.

В целом, полученные результаты соответствуют опубликованным данным о сроках становления и продукции основных КЖК в раннем детстве с относительно стабильными показателями на протяжении всей жизни. Исключение составляет исследование С.И. Gill и соавт., которое показало, что у пожилых европейцев концентрации уксусной, масляной и пропионовой кислот были ниже, чем у молодых взрослых [26].



В качестве ограничения настоящего исследования следует упомянуть отсутствие сравнительных данных в зависимости от характера вскармливания детей первых месяцев жизни (грудное или искусственное). Однако отметим: именно разница между данными категориями пациентов изучена наиболее полно [13, 14]. Кроме того, в связи с отсутствием данных не учитывались другие заболевания у взрослых, в том числе вероятная кардиоваскулярная патология у пожилых пациентов, что теоретически могло оказать влияние на результаты. Распространенность данной патологии у пациентов старше 65 лет достаточно велика, что следует учитывать при оценке результатов.

Авторы поддерживают следующее мнение К.А. Verbeke и соавт.: поскольку микробиота характеризуется значительной степенью функциональной избыточности, иными словами, различные бактерии способны выполнять аналогичные функции, метаболизировать одни и те же субстраты и продуцировать подобные метаболиты, изучение ферментативной активности микробиоты, а не ее состава, может быть более

актуальным для оценки результативности терапевтических вмешательств [19].

Выводы

- Концентрации КЖК, их относительное содержание и структурные индексы, отражающие ФАМК, характеризуются различными критическими этапами динамических возрастных изменений. Для конкретных показателей регистрируются 2–3 этапа изменений, происходящих в раннем возрасте, в основном до 2 лет.
- Окончательная структура ФАМК устанавливается в 2 года 5 месяцев.
- Суммарная концентрация КЖК достигает уровня взрослых в 12 лет.
- Структурный индекс наиболее чувствителен к интегральному изменению структуры микробиоты.
- Возрастные особенности кишечной микробиоты следует учитывать при проведении клинических исследований эффективности терапевтических вмешательств и при оценке показателей у конкретного пациента для выбора терапии. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Havenaar R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: a review. *Benef Microbes*. 2011;2(2):103–14. doi: 10.3920/BM2011.0003.
2. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014;121:91–119. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
3. Cavaliere M, Feng S, Soyer OS, Jiménez JI. Cooperation in microbial communities and their biotechnological applications. *Environ Microbiol*. 2017;19(8):2949–63. doi: 10.1111/1462-2920.13767.
4. Li M, van Esch BCAM, Henricks PAJ, Garsen J, Folkerts G. Time and concentration dependent effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -induced endothelial activation. *Front Pharmacol*. 2018;9:233. doi: 10.3389/fphar.2018.00233.
5. Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V. Short-chain fatty acid transporters: role in colonic homeostasis. *Compr Physiol*. 2017;8(1):299–314. doi: 10.1002/cphy.c170014.
6. Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
7. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Berthoud HR. Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):214–23. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.014.
8. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Laiola M, Paparo L, Calignano A, De Caro C, Coretti L, Chiariotti L, Gilbert JA, Ercolini D. Specific Signatures of the Gut Microbiota and Increased Levels of Butyrate in Children Treated with Fermented Cow's Milk Containing Heat-Killed *Lactobacillus paracasei* CBA L74. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(19). pii: e01206–17. doi: 10.1128/AEM.01206-17.
9. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):792–800. doi: 10.1002/oby.22175.
10. Yoshioka K, Kakihana K, Doki N, Ohashi K. Gut microbiota and acute graft-versus-host disease. *Pharmacol Res*. 2017;122:90–5. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.028.
11. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Yamakawa K, Hamasaki T, Nakahori Y, Ohnishi M, Kuwagata Y, Shimazu T. Rapid and sustained long-term decrease of fecal short-chain fatty acids in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(5):569–77. doi: 10.1177/0148607114529596.
12. Guarino A, Canani RB. Probiotics in childhood diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
13. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
14. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ, Subbarao P, Turvey SE, Sears MR, Scott JA, Wishart DS, Kozyrskyj AL; CHILD Study Investigators. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Front Nutr*. 2017;4:11. doi: 10.3389/fnut.2017.00011.
15. Martin FP, Moco S, Montoliu I, Collino S, Da Silva L, Rezzi S, Prieto R, Kussmann M, Inostroza J, Steenhout P. Impact of breast-feeding and high- and low-protein formula on the metabolism and growth of infants from overweight and obese mothers. *Pediatr Res*. 2014;75(4): 535–43. doi: 10.1038/pr.2013.250.
16. Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011;17(6):490–5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.05.009.
17. Ардатская МД, Дубинин АВ, Минускин ОН. Дисбактериоз кишечника: современные



аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2001;(2):67–72.

18. Затевалов АМ, Киселева ИА, Копанев ЮА, Аleshкин АВ, Афанасьев СС, Селькова ЕП. Влияние бактериофагов на микрофлору толстой кишки. В: *Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности»*, Ульяновск, 23–25 апреля 2013 г. Т. 2. Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина; 2013. с. 9–14.
19. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
20. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
21. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011;77(2):404–12. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x.
22. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, Chittaranjan SP, Ramakrishna BS. Bacterial succession in the colon during childhood and adolescence: molecular studies in a southern Indian village. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1643–7. doi: 10.3945/ajcn.2008.26511.
23. Midtvedt AC, Carlstedt-Duke B, Midtvedt T. Establishment of a mucin-degrading intestinal microflora during the first two years of human life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(3):321–6.
24. Derrien M, van Passel MW, van de Bovenkamp JH, Schipper RG, de Vos WM, Dekker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes*. 2010;1(4):254–68. doi: 10.4161/gmic.1.4.12778.
25. Lagkouvardos I, Kläring K, Heinzmann SS, Platz S, Scholz B, Engel KH, Schmitt-Kopplin P, Haller D, Rohn S, Skurk T, Clavel T. Gut metabolites and bacterial community networks during a pilot intervention study with flaxseeds in healthy adult men. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(8):1614–28. doi: 10.1002/mnfr.201500125.
26. Gill CI, Heavey P, McConville E, Bradbury I, Fässler C, Mueller S, Cresci A, Dore J, Norin E, Rowland I. Effect of fecal water on an in vitro model of colonic mucosal barrier function. *Nutr Cancer*. 2007;57(1):59–65. doi: 10.1080/01635580701268220.
1. Havenaar R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: a review. *Benef Microbes*. 2011;2(2):103–14. doi: 10.3920/BM2011.0003.
2. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014;121:91–119. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
3. Cavaliere M, Feng S, Soyer OS, Jiménez JI. Cooperation in microbial communities and their biotechnological applications. *Environ Microbiol*. 2017;19(8):2949–63. doi: 10.1111/1462-2920.13767.
4. Li M, van Esch BCAM, Henricks PAJ, Garssen J, Folkerts G. Time and concentration dependent effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -induced endothelial activation. *Front Pharmacol*. 2018;9:233. doi: 10.3389/fphar.2018.00233.
5. Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V. Short-chain fatty acid transporters: role in colonic homeostasis. *Compr Physiol*. 2017;8(1):299–314. doi: 10.1002/cphy.c170014.
6. Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
7. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Berthoud HR. Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):214–23. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.014.
8. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Laiola M, Paparo L, Calignano A, De Caro C, Coretti L, Chiariotti L, Gilbert JA, Ercolini D. Specific Signatures of the Gut Microbiota and Increased Levels of Butyrate in Children Treated with Fermented Cow's Milk Containing Heat-Killed *Lactobacillus paracasei* CBA L74. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(19). pii: e01206–17. doi: 10.1128/AEM.01206-17.
9. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):792–800. doi: 10.1002/oby.22175.
10. Yoshioka K, Kakihana K, Doki N, Ohashi K. Gut microbiota and acute graft-versus-host disease. *Pharmacol Res*. 2017;122:90–5. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.028.
11. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Yamakawa K, Hamasaki T, Nakahori Y, Ohnishi M, Kuwagata Y, Shimazu T. Rapid and sustained long-term decrease of fecal short-chain fatty acids in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(5):569–77. doi: 10.1177/0148607114529596.
12. Guarino A, Canani RB. Probiotics in childhood diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
13. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
14. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ, Subbarao P, Turvey SE, Sears MR, Scott JA, Wishart DS, Kozyskyj AL; CHILD Study Investigators. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Front Nutr*. 2017;4:11. doi: 10.3389/fnut.2017.00011.
15. Martin FP, Moco S, Montoliu I, Collino S, Da Silva L, Rezzi S, Prieto R, Kussmann M, Inostroza J, Steenhout P. Impact of breast-feeding and high- and low-protein formula on the metabolism and growth of infants from overweight and obese mothers. *Pediatr Res*. 2014;75(4):535–43. doi: 10.1038/pr.2013.250.
16. Shenderov BA. Probiotic (synbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011;17(6):490–5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.05.009.
17. Ardatskaya MD, Dubinin AV, Minushkin ON. Intestinal dysbiosis: the state-of-the-art, principles of diagnosis and treatment. *Terapevticheskij arkhiv*. 2001;(2):67–72. Russian.
18. Zatevalov AM, Kiseleva IA, Kopanев YuA, Aleshkin AV, Afanasev SS, Selkova EP. Effects of bacteriophages on the colon microbiome. In: *Proceedings of the International Research and Practice Conference “Bacteriophages: theoretical and practical aspects of their use in human and veterinary medicine and food industry”*; Ulyanovsk, 23–25 April 2013. Vol. 2. Ulyanovsk: UGSKHA im. P.A. Stolypina; 2013. p. 9–14. Russian.
19. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
20. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human



- microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
21. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol.* 2011;77(2):404–12. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x.
22. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, Chit-taranjan SP, Ramakrishna BS. Bacterial suc-cession in the colon during childhood and adoles-cence: molecular studies in a southern Indian village. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1643–7. doi: 10.3945/ajcn.2008.26511.
23. Midtvedt AC, Carlstedt-Duke B, Midtvedt T. Es-tablishment of a mucin-degrading intestinal microflora during the first two years of human life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(3): 321–6.
24. Derrien M, van Passel MW, van de Boven-kamp JH, Schipper RG, de Vos WM, Dek-ker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes.* 2010;1(4):254–68. doi: 10.4161/gmic.1.4.12778.
25. Lagkouvardos I, Kläring K, Heinzmann SS, Platz S, Scholz B, Engel KH, Schmitt-Kop-plin P, Haller D, Rohn S, Skurk T, Clavel T. Gut metabolites and bacterial community net-works during a pilot intervention study with flaxseeds in healthy adult men. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(8):1614–28. doi: 10.1002/mnfr.201500125.
26. Gill CI, Heavey P, McConville E, Bradbury I, Fässler C, Mueller S, Cresci A, Dore J, Norin E, Rowland I. Effect of fecal water on an in vi-tro model of colonic mucosal barrier func-tion. *Nutr Cancer.* 2007;57(1):59–65. doi: 10.1080/01635580701268220.

Age-related changes in production of short-chain fatty acids by gut microbiome in patients without gastroenterological diseases

A.M. Zatevalov¹ • E.P. Selkova¹ • N.V. Gudova¹ • A.S. Oganessian¹

Rationale: Multiple biological effects of short chain fatty acids (SCFA) and the possibility to modify their composition by probiotics and prebiotics is in the focus of attention of researchers and clinicians. However, big studies with assessment of the whole spectrum of SCFA produced by gut microbiome and calculated indexes of their relative content are lacking. **Aim:** To determine concentrations and ratios of fecal SCFA (functional activity of the gut microbiome) depending on the age of patients without gastrointestinal disorders. **Materials and methods:** SCFA fecal concentrations were measured by gas liquid chromatography in 6836 patients aged from 1 month to 85 years without any functional or chronic gastrointestinal pathology, infectious diseases and/or obesity. The time periods with homogenous values of the parameters were determined by identification of constant trends of their means (medians) with 1-month accuracy in children below 5 years of age and with 1-year accuracy in the patients above 1 years of age. The results obtained for the chosen time intervals were compared with Mann-Whitney's test at 95% significance level ($p < 0.05$). **Results:** We performed descriptive statistics for absolute and relative content of SCFA and their structural indexes. It was shown that the parameters

characterizing functional activity of gut microbiome have different critical stages in their age-related changes. For each parameter, 2 or 3 stages of changes were identified that occurred at early age, mainly before the age of two. The final SCFA structure was stable by 2 years and 5 months of age. Total SCFA levels reached those typical for adults by the age of 12. The structural index was most sensitive to integrated changes of the microbiome structure. **Conclusion:** Age-related characteristics of gut microbiome should be taken into account when performing clinical studies on effectiveness of therapeutic interventions and assessing the parameters in a given patient.

Key words: short chain fatty acids (SCFA), gut microbiome, age-related SCFA changes, children, adults

For citation: Zatevalov AM, Selkova EP, Gudova NV, Oganessian AS. Age-related changes in production of short-chain fatty acids by gut microbiome in patients without gastroenterological diseases. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):109–17. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-109-117.

Received 2 May 2018; accepted 10 May 2018

Alexander M. Zatevalov – PhD, Doctor of Biol. Sci., Chief Research Fellow, Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases¹

✉ 11–5 Detskaya ul., Zheleznodorozhny town, Moscow Region, 143985, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 714 91 14. E-mail: 89057149114@mail.ru

Eugenia P. Selkova – MD, PhD, Head of the Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases, Chief Research Fellow¹

Natalia V. Gudova – Research Fellow, Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases¹

Arpine S. Oganessian – Research Fellow, Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹Gabricevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 10 Admirala Makarova ul., Moscow, 125212, Russian Federation



Оригинальная статья

Эффективность пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики повторных респираторных инфекций у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта

Мескина Е.Р.¹ • Медведева Е.А.¹ • Феклисова Л.В.¹

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) признаны существенной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с высокой заболеваемостью и отсутствием специфической профилактики для большинства инфекций. В систематических обзорах показана возможность применения пробиотиков для профилактики ОРЗ у детей. Вместе с тем отдельно не исследовалась профилактическая эффективность штамма *B. bifidum* 1 у пациентов с повторными ОРЗ на фоне сопутствующей гастроинтестинальной патологии, которая может влиять на эффективность пробиотической терапии. **Цель** – оценить эффективность и безопасность применения сорбированного пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики ОРЗ у детей 7–11 лет с функциональными кишечными расстройствами или гастритом/гастродуоденитом. **Материал и методы.** Проведено проспективное рандомизированное открытое исследование. Исследование завершили 44 ребенка, распределенных на две параллельные группы – получавших и не получавших сорбированные *B. bifidum* 1 в течение 21 дня по 5×10^7 КОЕ трижды в день в составе

комплексного санаторного лечения, назначенного по поводу повторных ОРЗ. Дети наблюдались в течение 3 месяцев после окончания лечения в зимнем сезоне с оценкой частоты, тяжести и продолжительности эпизодов ОРЗ. **Результаты.** Использование *B. bifidum* 1 у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта сокращало частоту инфекций верхних дыхательных путей (сокращение относительного риска 0,48; 95% доверительный интервал 0,15–0,68), среднюю продолжительность респираторных заболеваний на 2,26 дня (95% доверительный интервал 0,23–4,27), уменьшало величину лихорадки, частоту случаев с кашлем и назначения антибактериальной терапии. Эффективность получена за счет уменьшения количества детей, болевших ОРЗ более 1 раза в течение 3 месяцев зимнего сезона. **Заключение.** Результаты применения пробиотиков целесообразно оценивать с учетом фоновых заболеваний и состояний пациентов, что может более четко обозначить размер эффекта препарата. Применение пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний,

включая респираторные инфекции, у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта может быть перспективным направлением снижения общей заболеваемости и заслуживает дальнейших исследований.

Ключевые слова: дети, пробиотики, *B. bifidum* 1, сорбированные на активированном угле, профилактика, повторные острые респираторные заболевания, функциональные кишечные расстройства

Для цитирования: Мескина ЕР, Медведева ЕА, Феклисова ЛВ. Эффективность пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики повторных респираторных инфекций у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):118–25. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-118-125.

Поступила 03.04.2018;
принята к публикации 18.04.2018

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) считаются одной из основных проблем педиатрии в связи с широкой распространенностью, высокими показателями заболеваемости, разнообразной этиологической структурой, отсутствием патогномичной клинической картины и специфических мер профилактики большинства инфекций [1–3]. Затраты на лечение ОРЗ представляют собой весомое бремя для здравоохранения всех стран мира и, как предполагается, будут расти по меньшей мере в течение 20 лет [4–6]. Респираторным инфекциям наиболее подвержены дети раннего и дошкольного возраста [6, 7], но повторная заболеваемость

у школьников имеет не меньшее медико-социальное значение, так как сопряжена с пропусками занятий в школе, психологическими проблемами и нарушением качества жизни [8, 9].

Большинство пациентов с повторными ОРЗ не имеют какой-либо определенной патологии, но характеризуются временной неспецифической дисфункцией иммунной системы вследствие ее незрелости (у детей раннего возраста) или влияния экстремальных физических и психологических нагрузок, стресса и инфекционных заболеваний (у детей любого возраста) [10]. Именно поэтому краеугольным камнем клинического управления заболеваемостью признаны профилактические



стратегии. Использование иммуномодуляторов в качестве профилактического средства обеспечивает прерывание порочного цикла повторных респираторных инфекций за счет восстановления первой линии иммунной защиты и адекватного иммунного ответа [9].

Принимая во внимание значимую роль кишечной экосистемы в формировании и поддержании функций иммунной системы, а также доказанный иммуностропный эффект пробиотиков, их использование в качестве профилактического средства различных заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных, привлекает все больше внимания. В настоящее время их эффективность и безопасность в лечении и профилактике ОРЗ у детей обобщены в нескольких системных обзорах и обзорах литературы [11–16]. Проведенный в них анализ результатов клинических исследований показал: пробиотики с определенным штаммовым составом по сравнению с плацебо умеренно сокращают частоту эпизодов ОРЗ, их осложнений, необходимость использования антибактериальной терапии и демонстрируют высокий профиль безопасности. Профилактическая эффективность пробиотиков исследовалась главным образом у пациентов раннего возраста. Вместе с тем, по некоторым данным, определенные пробиотики не снижали частоту ОРЗ и количество пропущенных дней посещения детских коллективов [17, 18]. Но имея в виду гетерогенность детской популяции, включенной в исследования, отсутствие учета дополнительных клинических факторов, влияющих на восприимчивость к ОРЗ, а также использование различных пробиотических штаммов, следует признать необходимость проведения дальнейших исследований [13, 16]. Особого внимания заслуживают дети школьного возраста с отягощенным преморбидным состоянием, поскольку у данной категории пациентов эффективность пробиотиков в качестве средства профилактики ОРЗ не оценивалась.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения сорбированного пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики ОРЗ у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы

В открытое рандомизированное проспективное исследование были включены 50 детей 7–11 лет, получавшие санаторное лечение по поводу повторных ОРЗ в течение зимнего сезона.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: повторные респираторные инфекции в анамнезе (более 4 эпизодов в год),

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, заведующая детским инфекционным отделением¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 121 61 72.
 E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Медведева Евгения Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (926) 264 93 30.
 E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Феклисова Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей¹

наличие хронической патологии ЛОР-органов и/или функциональной (функциональная абдоминальная боль, функциональный запор, дисфункция сфинктера Одди) или хронической (хронический гастрит/гастродуоденит) патологии ЖКТ, длительность функциональных гастроинтестинальных расстройств 3 месяца и более, ранее установленный диагноз хронического гастрита/гастродуоденита, письменное информированное согласие законных представителей на участие в исследовании. Диагностика функциональных гастроинтестинальных расстройств осуществлялась в соответствии с Римскими критериями III (исследование было инициировано до принятия согласительного документа Римских критериев IV).

В качестве критериев невключения были приняты: документально подтвержденный иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, врожденный иммунодефицит); проведение вакцинации, прием иммуномодуляторов, витаминно-минеральных комплексов, пробиотиков в течение предшествующего месяца до начала исследования; сопутствующие заболевания – аллергические (аллергический ринит, астма, атопический дерматит), эндокринные, психоневрологические, аутоиммунные вне зависимости от фазы процесса; аномалии и пороки развития органов и систем.

Включенные в исследование пациенты не были привиты против пневмококковой, гемофильной инфекций и не получили сезонную вакцинацию против гриппа. Скрининг пациентов и включение их в исследование проводили в день поступления в санаторий. Из исследования исключались пациенты, отозвавшие согласие на участие в исследовании, нарушившие его протокол, выбывшие из санатория до окончания курса лечения. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике (протокол № 4 от 17.10.2013).

Все пациенты в течение периода оздоровления в санатории (21 день) получали однотипное лечение: диетотерапию, фитотерапию, аппаратную физиотерапию, бальнеолечение, лечебную физкультуру, классический и аппаратный массаж. Какие-либо препараты, оказывающие иммуностропное действие, и пребиотики не использовались.

Пациенты были рандомизированы (методом конвертов) на две группы (основную и контрольную) по 25 детей в каждой. Не позднее 36 часов от момента поступления в санаторий детям основной группы назначался пробиотик в виде капсул, содержащий *B. bifidum* 1, сорбированные на частицах активированного угля (в одной капсуле содержится 5×10^7 КОЕ *B. bifidum* № 1, лактоза 0,2 г). Пробиотик назначался по 1 капсуле 3 раза в день

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



натошак в течение 21 дня (на весь период наблюдения в санатории). Пациенты глотали капсулы, не разжевывая. Пациенты группы контроля получали аналогичное лечение без каких-либо пробиотиков. Обе группы детей получали одинаковое питание в санатории, включая йогурт и кефир, без индивидуальной коррекции диеты.

Дети наблюдались в санатории и еще в течение 3 месяцев после выписки из санатория. Во время катамнеза дополнительный прием пробиотиков, иммуномодуляторов (включая препараты интерферона и его индукторы) был запрещен. Законные представители ребенка вели дневник с фиксацией всех случаев заболеваний ОРЗ. Эпизодом ОРЗ считали любое острое появление каких-либо катаральных симптомов (ринита, конъюнктивита, кашля, боли в горле), сопровождавшихся или не сопровождавшихся повышением температуры тела и недомоганием.

В качестве первичной конечной точки эффективности пробиотика было принято число заболевших детей за период катамнеза (3 месяца) после окончания санаторного лечения. Кроме того, оценивали частоту инфекций верхних (ИВДП) и нижних дыхательных путей (ИНДП), назначений антибактериальной терапии и госпитализаций по поводу ОРЗ, количество эпизодов ОРЗ на одного ребенка, среднюю длительность ОРЗ. Вторичными точками эффективности считали динамику клинического состояния пациентов за период наблюдения в санатории.

Из исследования выбыли 6 (12%) пациентов, в том числе два – в связи с досрочной выпиской из санатория. Четыре пациента нарушили протокол исследования, так как принимали препараты интерферона или другие иммуномодуляторы в течение первого месяца после выписки из санатория.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки ($M \pm m$), а для совокупностей, отличных от нормальных, – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Дискретные признаки даны в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). При нормальном распределении количественных переменных проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t -критерия Стьюдента (для двух независимых групп). Если распределения отличались от нормального, были применены непараметрические методы: U -тест

Манна – Уитни (сравнение независимых переменных двух групп). При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение об их значимости проведено с помощью 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффекта терапии использованы критерии риска пользы и вреда: сокращение относительного риска (СОР), отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах.

Результаты

Наблюдавшиеся дети в большинстве случаев предъявляли активные жалобы, гастроинтестинальные (боль и дискомфорт в животе, усиливающиеся после еды или не зависящие от приема пищи, отрыжка, тошнота, снижение аппетита), а также на затрудненное дыхание через нос, повышенную утомляемость, головные боли (табл. 1). Статистических различий между группами перед началом вмешательства не выявлено.

Первичные точки эффективности

В табл. 2 приведены критерии эффективности применения *B. bifidum* 1, сорбированного на угле. Отмечена статистическая разница между группами с преимуществами применения *B. bifidum* 1: меньшее количество заболевших ОРЗ, случаев, протекавших с кашлем или требующих назначения антибиотиков по поводу ОРЗ в течение 3 месяцев после периода санаторного лечения, причем количество заболевших детей в группе вмешательства было меньшим на втором месяце катамнеза.

В сравниваемых группах было зарегистрировано 13 и 20 эпизодов ОРЗ соответственно, или $0,53 \pm 0,15$ и $1,1 \pm 0,2$ на одного ребенка соответственно ($p = 0,038$). Разница между группами составила 0,58 (95% ДИ -1,38–2,54) эпизода. Количество однократно заболевших ОРЗ было почти равным, преимущества вмешательства были определены за счет снижения числа пациентов с повторными эпизодами ОРЗ за период наблюдения (см. табл. 2).

В группе приема *B. bifidum* 1 средняя величина лихорадки у заболевших была субфебрильной ($37,2 \pm 0,15$ °C) против фебрильной ($38 \pm 0,13$ °C, $p = 0,003$) в группе контроля, а продолжительность заболеваний составила $5,8 \pm 0,25$ против $8,1 \pm 0,4$ дня соответственно ($p = 0,018$). Средняя продолжительность ОРЗ в группе приема *B. bifidum* 1 была короче на 2,26 дня (95% ДИ 0,23–4,27).

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов, получавших и не получавших *B. bifidum* 1

Показатель	<i>B. bifidum</i> 1 (n = 25)	Группа сравнения (n = 19)
Средний возраст, годы (Ме [нижний – верхний квартили])	8 [7–9]	8 [7–9]
Отягощенный анамнез на первом году жизни, абс. (%)	7 (28)	6 (31,6)
Сопутствующая патология, абс. (%):	25 (100)	19 (100)
вегетососудистая дистония	9 (36)	9 (47,4)
хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов	18 (72)	11 (57,9)
хронический гастрит / гастродуоденит	13 (52)	7 (36,8)
функциональные гастроинтестинальные расстройства	12 (48)	12 (63,2)
Жалобы на момент скрининга, абс. (%):	18 (72)	13 (68,4)
повышенная утомляемость	5 (20)	3 (15,8)
нарушение дыхания через нос	11 (44)	9 (47,4)
головные боли	8 (32)	5 (26,3)
абдоминальные боли	11 (44)	6 (31,6)
Болели ОРЗ за 2 месяца до исследования, абс. (%)	8 (32)	5 (26,3)
в том числе получали антибиотики	4 (16)	2 (10,5)
Обострения хронических заболеваний за 2 месяца до исследования, абс. (%)	6 (24)	2 (10,5)
Средняя продолжительность диспансерного учета у специалистов, мес. (M ± m)	18,5 ± 1,5	14,9 ± 2,8
Среднее число случаев ОРЗ за предшествующий год, раз (M ± m)	4,7 ± 0,11	4,3 ± 0,05

ОРЗ – острое респираторное заболевание

При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 , количественных – Стьюдента; по всем сравниваемым показателям $p > 0,05$

Вторичные точки эффективности

За период наблюдения в санатории у пациентов обеих сравниваемых групп отмечено улучшение самочувствия и снижение частоты активных жалоб, но к 21-му дню применения пробиотика (в отличие от группы контроля) не регистрировались какие-либо жалобы, включая жалобы на абдоминальные боли, тогда как в группе контроля они сохранялись у 26,3% наблюдавшихся ($p=0,05$). У получавших пробиотик реже отмечались катаральные симптомы (4 против 31,6% в сравниваемых группах соответственно, $p=0,051$).

У детей 7–11 лет с сопутствующей патологией ЖКТ не выявлено каких-либо нежелательных явлений, связанных с использованием в течение 21 дня сорбированных на активированном угле *B. bifidum* 1, включая аллергические реакции и нарушения характера стула.

Обсуждение

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что клиническая эффективность пробиотиков определяется штаммовым составом, возрастом пациента, состоянием кишечной экосистемы в момент лечения [19].

Сегодня в качестве средства профилактики ОРЗ у детей и подростков в основном

исследована эффективность штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri* 55730, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus casei* CRL 431, *Lactobacillus rhamnosus* CRL 1505 и CRL 1506, *Lactobacillus helveticus* MIMLh5, *Streptococcus salivarius* ST3, *Streptococcus salivarius* 24SMB, *Lactobacillus acidophilus* NCFM или их сочетаний [16, 20]. В целом эффективность *Lactobacillus* изучена значительно шире, чем *Bifidobacterium*, при этом наибольшая выгода была получена при использовании *Lactobacillus rhamnosus* GG [21]. Настоящее исследование первым демонстрирует эффективность российского штамма *B. bifidum* 1 в этой области.

Выбор пробиотических бактерий для терапевтических целей определяется не только спектром их полезных для хозяина свойств, но и способностью функционировать и выживать в периоде желудочно-кишечного транзита [22, 23]. Несмотря на то что количество бифидобактерий в кишечнике значительно больше, чем лактобацилл, их толерантность к окислительному стрессу и воздействию желчи (за исключением *B. lactis*) низкая [22]. Это важный для коммерческих препаратов фактор, который определяет спектр доступных для практики пробиотиков. Сорбция *B. bifidum* 1

**Таблица 2.** Частота (%) регистрации симптомов в динамике наблюдения в санатории у детей, получавших и не получавших *B. bifidum* 1

Критерий эффективности	<i>B. bifidum</i> 1, абс. (%) (n = 25)	Группа сравнения, абс. (%) (n = 19)	<i>B. bifidum</i> 1 против группы сравнения		φ	P
			сокращение относительного риска (95% ДИ)	отношение шансов (95% ДИ)		
Число заболевших ОРЗ за первый месяц катамнеза	5 (20)	5 (26,3)	0,24 (-1,25–0,74)	0,7 (0,17–2,88)	0,075	0,621
Число заболевших ОРЗ за второй месяц катамнеза	4 (16)	10 (52,6)	0,7 (0,18–0,89)	0,17 (0,04–0,69)	0,390	0,01
Число заболевших ОРЗ за третий месяц катамнеза	4 (16)	6 (31,6)	0,49 (-0,55–0,83)	0,41 (0,1–1,75)	0,184	0,222
Общее число заболевших ОРЗ за три месяца катамнеза (всего)	9 (36)	13 (68,4)	0,47 (0,4–0,71)	0,26 (0,07–0,92)	0,321	0,034
Число заболевших однократно	5 (20)	5 (26,3)	0,24 (-1,25–0,74)	0,7 (0,17–2,88)	0,075	0,621
Число заболевших двукратно	4 (16)	8 (42,1)	0,62 (-0,08–0,87)	0,26 (0,06–1,07)	0,290	0,055
ИВДП	11 (44)	16 (84,2)	0,48 (0,15–0,68)	0,15 (0,03–0,64)	0,409	0,007
ИНДП	2 (8)	5 (26,3)	0,7 (-0,4–0,93)	0,24 (0,04–1,43)	0,248	0,1
Число ОРЗ с кашлем	6 (24)	12 (63,2)	0,62 (0,17–0,83)	0,18 (0,05–0,68)	0,394	0,009
Отит, синусит	–	2 (10,5)	–	–	–	–
Число случаев антибактериальной терапии	3 (12)	9 (47,4)	0,75 (0,19–0,92)	0,15 (0,03–0,68)	0,393	0,01
Госпитализации по поводу ОРЗ	–	2 (10,5)	–	–	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОРЗ – острое респираторное заболевание, ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей, ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

на частицах активированного угля является мерой, повышающей способность бифидобактерий противостоять кислой среде и одновременно колонизировать кишечник. Надежная кинетика штамма повышает его пробиотическую ценность и позволяет снижать дозу пробиотических бактерий [24], рекомендованную экспертами (10^9 КОЕ) [16, 19, 20].

Несмотря на определенную противоречивость, полученные ранее клинические данные свидетельствуют, что пробиотики могут снижать частоту, тяжесть и продолжительность главным образом ИВДП, риск повторных ОРЗ и необходимость использования антибактериальной терапии [11–16, 20]. Наибольшие преимущества, по имеющимся данным, вероятно, получают дети младших возрастных групп с повторными ОРЗ в зимний сезон [20]. Однако в проведенных клинических исследованиях пациенты, как правило, не были стратифицированы по сопутствующим состояниям и фоновым заболеваниям, которые могут определять структурные характеристики

микробиоты и иммунной системы и тем самым влиять на эффективность пробиотиков [25, 26]. Настоящее исследование проведено у детей 7–10 лет с фоновой функциональной или хронической патологией ЖКТ и повторными ОРЗ. Сокращение частоты, длительности и выраженности клинических проявлений ОРЗ в течение 3 месяцев после лечения у получавших *B. bifidum* 1 ассоциировалось с ликвидацией (в отличие от группы контроля) гастроинтестинальных жалоб. Эта ассоциация может обсуждаться как значимый клинический фактор, поскольку дети обеих групп в санатории не получали специального лечения по поводу гастроэнтерологической патологии. Максимальное различие частоты эпизодов ОРЗ между сравниваемыми группами за второй месяц катамнеза свидетельствует о кратковременном эффекте общепринятых оздоровительных мероприятий, направленных на уменьшение заболеваемости ОРЗ, у данной категории пациентов. Включение пробиотика в комплекс оздоровительных мероприятий позволило обеспечить



более долгосрочный результат до конца зимнего сезона. Действительно, тесные функциональные связи кишечной микробиоты и иммунной системы, а также иммуностропные эффекты пробиотиков хорошо известны [14, 19, 20].

Данное исследование имеет определенные ограничения из-за небольшого количества пациентов в сравниваемых группах, что не позволяет определенно высказаться об уменьшении средней частоты эпизодов ОРЗ на одного ребенка. Тем не менее общая частота ИВДП и средняя продолжительность респираторных заболеваний снижались. Пациенты выбывали только из группы контроля. Они были исключены из исследования в связи с использованием за период катамнеза иммуностропных препаратов, что было запрещено протоколом исследования. Вместе с тем препараты были назначены лечащим врачом в связи с повторными ОРЗ и недостаточной эффективностью лечения в санатории. Если бы данные исключенных пациентов были включены в статистический анализ, это не уменьшило бы размер эффекта вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Результаты применения пробиотиков целесообразно оценивать с учетом фоновых заболеваний и состояний пациентов, что может более четко обозначить размер их эффекта. Применение пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний, включая респираторные инфекции, у детей с функциональной и хронической патологией ЖКТ может быть перспективным направлением снижения общей заболеваемости и заслуживает дальнейших исследований.

Заключение

Использование *B. bifidum* 1, сорбированных на угле, в дозе 5×10^7 КОЕ трижды в день в течение 21 дня в составе комплексного санаторного лечения у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией ЖКТ сокращало частоту ИВДП (СОР 0,48; 95% ДИ 0,15–0,68), среднюю продолжительность респираторных заболеваний на 2,26 дня (95% ДИ 0,23–4,27), величину лихорадки во время ОРЗ, частоту случаев с кашлем и назначения антибактериальной терапии. Эффективность получена за счет уменьшения количества детей, болевших ОРЗ более одного раза в течение трех месяцев зимнего сезона. ©

Литература

1. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
2. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsoola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
3. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133–61. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
4. Нурматов ЗШ. Оценка расходов, связанных с амбулаторным и стационарным лечением ОРВИ и гриппа и их осложнений. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5): 26–30.
5. Santibanez P, Gooch K, Vo P, Lorimer M, Sandino Y. Acute care utilization due to hospitalizations for pediatric lower respiratory tract infections in British Columbia, Canada. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:451. doi: 10.1186/1472-6963-12-451.
6. Lara-Oliveros CA, De Graeve D, Franco F, Daza SP. Disease burden and medical cost-analysis of Acute Respiratory Infections in a low-income district of Bogotá. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2016;18(4):568–80. doi: 10.15446/rsap.v18n4.45485.
7. Sarna M, Ware RS, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K, Lambert SB. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1336–46. doi: 10.1002/ppul.23480.
8. McLean HQ, Peterson SH, King JP, Meece JK, Belongia EA. School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012–2013 through 2014–2015. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):220–9. doi: 10.1111/irv.12440.
9. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. doi: 10.5812/pedinf.31039.
10. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:13–8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
11. Горелов АВ, Плоскирева АА, Бондарева АВ, Каннер ЕВ. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(5): 77–83.
12. Araujo GV, Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5): 413–27. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.03.002.
13. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
14. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, Zhang Y, Ho W, Yu G, Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
15. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
16. Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infect Dis*. 2014;14:194. doi: 10.1186/1471-2334-14-194.



17. Laursen RP, Larnkjær A, Ritz C, Hauger H, Michaelsen KF, Mølgaard C. Probiotics and child care absence due to infections: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140(2). pii: e20170735. doi: 10.1542/peds.2017-0735.
18. Hojsak I, Močić Pavić A, Kos T, Dumančić J, Kolaček S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers – randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2016;35(3):587–91. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.004.
19. Guarino A, Canani RB. Probiotics in childhood diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
20. Hojsak I. Probiotics in children: what is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(3):139–46. doi: 10.5223/pghn.2017.20.3.139.
21. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833–43. doi: 10.1002/ppul.23643.
22. González-Rodríguez I, Ruiz L, Gueimonde M, Margolles A, Sánchez B. Factors involved in the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;340(1):1–10. doi: 10.1111/1574-6968.12056.
23. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, Lupetti A, Ghelardi E. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:59. doi: 10.3389/fmed.2018.00059.
24. Piano MD, Carmagnola S, Ballarè M, Balzarini M, Montino F, Pagliarulo M, Anderloni A, Orsello M, Tari R, Sforza F, Mogna L, Mogna G. Comparison of the kinetics of intestinal colonization by associating 5 probiotic bacteria assumed either in a microencapsulated or in a traditional, uncoated form. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S85–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182672796.
25. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.
26. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:253–75. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_11.

References

1. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
2. Toivonen L, Karpinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
3. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133–61. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
4. Nurmatov ZS. Assessment of the costs associated with outpatient and inpatient treatment of ARVI and influenza and its complications. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2015;14(5):26–30. Russian.
5. Santibanez P, Gooch K, Vo P, Lorimer M, Sandino Y. Acute care utilization due to hospitalizations for pediatric lower respiratory tract infections in British Columbia, Canada. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:451. doi: 10.1186/1472-6963-12-451.
6. Lara-Oliveros CA, De Graeve D, Franco F, Daza SP. Disease burden and medical cost-analysis of Acute Respiratory Infections in a low-income district of Bogotá. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2016;18(4):568–80. doi: 10.15446/rsap.v18n4.45485.
7. Sarna M, Ware RS, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K, Lambert SB. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1336–46. doi: 10.1002/ppul.23480.
8. McLean HQ, Peterson SH, King JP, Meece JK, Belongia EA. School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012–2013 through 2014–2015. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):220–9. doi: 10.1111/irv.12440.
9. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
10. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:13–8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
11. Gorelov AV, Ploskireva AA, Bondareva AV, Kaner EV. Probiotics in complex prevention of respiratory infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(5):77–83. Russian.
12. Araujo GV, Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):413–27. doi: 10.1016/j.jped.2015.03.002.
13. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
14. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, Zhang Y, Ho W, Yu G, Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
15. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
16. Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infect Dis*. 2014;14:194. doi: 10.1186/1471-2334-14-194.
17. Laursen RP, Larnkjær A, Ritz C, Hauger H, Michaelsen KF, Mølgaard C. Probiotics and child care absence due to infections: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140(2). pii: e20170735. doi: 10.1542/peds.2017-0735.
18. Hojsak I, Močić Pavić A, Kos T, Dumančić J, Kolaček S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers – randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2016;35(3):587–91. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.004.
19. Guarino A, Canani RB. Probiotics in childhood diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
20. Hojsak I. Probiotics in children: what is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(3):139–46. doi: 10.5223/pghn.2017.20.3.139.
21. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833–43. doi: 10.1002/ppul.23643.
22. González-Rodríguez I, Ruiz L, Gueimonde M, Margolles A, Sánchez B. Factors involved in



the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;340(1):1–10. doi: 10.1111/1574-6968.12056.

23. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Sinesi S, Lupetti A, Ghelardi E. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:59. doi: 10.3389/fmed.2018.00059.

24. Piano MD, Carmagnola S, Ballarè M, Balzarini M, Montino F, Pagliarulo M, Anderloni A, Orsello M, Tari R, Sforza F, Mogna L, Mogna G. Comparison of the kinetics of intestinal colonization by associating 5 probiotic bacteria assumed either in a microencapsulated or in a traditional, uncoated form. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46 Suppl:S85–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182672796.

25. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther.* 2018;35(3):289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.

26. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;400:253–75. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_11.

Effectiveness of the probiotic *B. bifidum* 1 for the prevention of recurrent respiratory infections in children of 7–11 years old with functional and chronic disorders of gastrointestinal tract

E.R. Meskina¹ • E.A. Medvedeva¹ • L.V. Feklisova¹

Background: Acute respiratory infections (ARI) are a significant public health problem worldwide due to their high incidence and lack of specific prevention for most of them. Previous systematic reviews have demonstrated the possibility to use probiotics to prevent ARI in children. The prophylactic efficacy of the *B. bifidum* 1 strain in patients with recurrent ARI has not been investigated specifically against the background of concomitant gastrointestinal disorders, which may affect the effectiveness of probiotic therapy. **Aim:** To evaluate the effectiveness and safety of the sorbed probiotic *B. bifidum* 1 for prevention of ARI in children of 7 to 11 years of age with functional intestinal disorders or gastritis/gastroduodenitis. **Materials and methods:** This prospective, randomized, open-label study was completed by 44 children divided into two parallel groups: with and without administration of the sorbed *B. bifidum* 1 at 5×10^7 CFU three times daily for 21 days as a component of a comprehensive sanatorium treatment for recurrent ARI. The children were followed up for three months after the end of the treatment in a winter season, with assessment of frequency, severity and duration of ARI episodes. **Results:** The use of *B. bifidum* 1 in children of 7–11 years old with functional and chronic gastrointestinal disorders reduced the incidence of upper respiratory tract infections (relative risk reduction 0.48, 95% confidence interval 0.15–0.68) and mean duration of

respiratory diseases by 2.26 days (95% confidence interval 0.23–4.27). It also reduced fever, frequency of cases with cough and the need in antibiotic therapy. The efficacy was related mainly to a decrease in the number of children with more than one ARI episode during the three months of the winter season. **Conclusion:** The results of probiotics use should be evaluated with consideration of underlying disease, which can more clearly indicate the size of their effect. The use of probiotics for prevention of infectious diseases, including respiratory infections, in children with functional and chronic gastrointestinal disorders can be promising in reduction of the overall morbidity and requires further studies.

Key words: children, probiotics, sorbed on activated carbon *B. bifidum* 1, prophylaxis, recurrent acute respiratory infections, functional intestinal disorders

For citation: Meskina ER, Medvedeva EA, Feklisova LV. Effectiveness of the probiotic *B. bifidum* 1 for the prevention of recurrent respiratory infections in children of 7–11 years old with functional and chronic disorders of gastrointestinal tract. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):118–25. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-118-125.

Received 3 April 2018; accepted 18 April 2018

Elena R. Meskina – MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 121 61 72.
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Evgeniya A. Medvedeva – MD, PhD, Junior Research Fellow, Children's Infectious Disease Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30.
E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Lyudmila V. Feklisova – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics with Course of Children's Infections Disease, Postgraduate Training Faculty¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинико-анамнестические критерии ранней диагностики герпетической экземы у детей с атопическим дерматитом

Стадникова А.С.¹ • Тамразова О.Б.^{1,2} • Чеботарева Т.А.³

Актуальность. Герпетическая экзема (ГЭ), будучи проявлением генерализованной герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), главным образом, осложняет течение атопического дерматита (АтД). Это потенциально опасная для жизни инфекция, смертность от которой достигает 9%. Ранняя диагностика и своевременно начатое противовирусное лечение позволяют избежать развития тяжелых осложнений и смертельных исходов среди детей с ГЭ. **Цель** – провести изучение предрасполагающих факторов развития ГЭ у детей с АтД и определить группу высокого риска. **Материал и методы.** В одноцентровое проспективное стратифицированное обсервационное исследование включены 150 детей с АтД в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Основную группу составили 113 детей с ГЭ, развившейся на фоне АтД, группу сравнения – 37 детей с АтД

в периоде обострения, не сочетавшимся с ГЭ. ВПГ-инфекция подтверждена определением ДНК вируса в крови методом полимеразной цепной реакции. Степень тяжести АтД на момент осмотра и в динамике наблюдения оценивали по шкале SCORAD. **Результаты.** Все дети с ГЭ при АтД (100%) контактировали с людьми, имеющими клинические проявления ВПГ-инфекции (35,1% в группе сравнения, $p < 0,001$). Основными предикторами развития ГЭ у пациентов с АтД являются: возраст до 1 года (повышение относительного риска (ПОР) 2,86, 95% доверительный интервал (ДИ) -7,91 / -0,68, $p < 0,001$), осенне-зимний период года (ПОР 1,68, 95% ДИ -5,3 / -0,15, $p = 0,018$), среднетяжелая или тяжелая форма АтД (ПОР 0,91, 95% ДИ -2,11 / -0,17, $p < 0,002$). **Заключение.** Сочетание таких факторов риска, как возраст до 1 года, осенне-зимний период года, среднетяжелая и тяжелая формы

АтД, позволяет отнести пациента к группе высокого риска по заболеванию ГЭ. Детям из группы риска показано разобщение с большими манифестной ВПГ-инфекцией.

Ключевые слова: герпетическая экзема, атопический дерматит, дети, предрасполагающие факторы

Для цитирования: Стадникова АС, Тамразова ОБ, Чеботарева ТА. Клинико-анамнестические критерии ранней диагностики герпетической экземы у детей с атопическим дерматитом. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):126–31. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-126-131.

Поступила 28.02.2018;
принята к публикации 10.05.2018

Герпетическая экзема (ГЭ), будучи проявлением генерализованной герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), как правило, осложняет течение хронических дерматозов с эрозивно-язвенными поражениями кожи, среди которых ведущую роль играет атопический дерматит (АтД) [1]. В подавляющем большинстве случаев ГЭ вызывается ВПГ 1-го типа (ВПГ-1) [2]. В основе диагностики ГЭ лежит клиническая картина, описанная F. Juliusberg (1883) и M. Kaposi (1899) [3].

Анализ полнотекстовых материалов электронной базы ScienceDirect (Elsevier), проведенный нами по ключевому слову “eczema herpeticum” в поле “Title-Abstr-Key”, показал: в период с 1959 по 2017 г. опубликовано 114 статей по данной теме. При этом за последние 8 лет отмечается двукратное увеличение числа публикаций, что говорит о повышенном внимании к проблеме (рис. 1).

Герпетическая экзема – потенциально опасная для жизни вирусная инфекция кожи [4].

В некоторых случаях заболевание может развиваться молниеносно, протекать с выраженным интоксикационным синдромом, приводить к тяжелым осложнениям (герпетический кератит, диссеминированная инфекция с поражением внутренних органов) и смерти [5]. До появления противовирусных средств уровень смертности среди детей достигал 75% [6]. В настоящее время летальность при ГЭ остается достаточно высокой и достигает 9% [7]. Ранняя диагностика и своевременно начатое комплексное лечение позволяют избежать развития тяжелых осложнений и смертельных исходов среди детей с ГЭ.

Несмотря на то что ГЭ признана потенциально опасным для жизни осложнением АтД, количество исследований по данной теме невелико. В кросс-секционном исследовании, проведенном в США в период с 2002 по 2012 г., были определены предрасполагающие факторы развития ГЭ у пациентов с АтД, показатели распространенности и смертности среди этой категории больных [8].



Распространенность ГЭ на 1 млн госпитализированных детей в год варьировала от 4,03 до 7,3, значительно увеличившись в диапазоне 2008–2012 гг., уровень смертности составил 0,1%. Как было отмечено, в большинстве случаев ГЭ развивалась у детей азиатской расы в возрасте 3–4 лет на фоне тяжелого течения АтД [8].

В связи с отсутствием статистических данных в России и недостаточной осведомленностью врачей мы провели исследование, целью которого было совершенствование ранней диагностики ГЭ на основе интегральной оценки факторов риска и выделения детей с высоким риском по заболеванию.

Материал и методы

Проспективное стратифицированное обсервационное исследование проводилось на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой (г. Москва, Россия). В исследование включены 150 детей в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, в том числе 113 детей с ГЭ при АтД (основная группа / группа ГЭ/АтД) и 37 детей с АтД, не сочетающимся с ГЭ (группа сравнения / группа АтД). Во время исследования выполнен ретроспективный статистический анализ историй болезней 65 пациентов с ГЭ, госпитализированных в инфекционное отделение Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой в период с 2000 по 2011 г. Проспективное исследование включало динамическое наблюдение за 48 пациентами с ГЭ, проходившими стационарное лечение в инфекционном отделении той же больницы в течение 7–9 дней (с 2012 по 2016 г.).

Критериями включения пациентов с ГЭ в данное исследование были: детский возраст, верифицированный диагноз АтД (группа ГЭ/АтД), клинико-лабораторное подтверждение активной ВПП-инфекции 1-го и 2-го типа, информированное согласие родителей (представителей) пациентов на участие в исследовании. К критериям не включения относились: первичный иммунодефицит, наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения, отрицательные результаты лабораторных исследований на наличие инфекции ВПП. В группу сравнения были включены дети с АтД в периоде обострения заболевания.

Диагностика ВПП проводилась методом полимеразной цепной реакции с определением ДНК вирусов в крови и использованием коммерческих наборов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия). Выявление антител классов IgM и IgG к ВПП в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ».

Стадникова Антонина Сергеевна – врач-дерматовенеролог общеклинического отделения¹

✉ 125373,
г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28,
Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 496 74 90.
E-mail: tonya-st@yandex.ru

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, врач-консультант¹; профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников²

Чеботарева Татьяна Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры детских инфекционных болезней³

Степень тяжести АтД на момент осмотра и в динамике наблюдения оценивали по международной системе SCORAD (англ. Severity scoring of atopic dermatitis) [9]. Значения индекса SCORAD от 0 до 20 соответствуют легкой (1), от 20 до 40 – средней (2), от 40 и выше – тяжелой (3) степени. Детей распределили на следующие возрастные группы (по классификации К.М. Сергеевой [10]): грудной возраст (6–12 месяцев), ранний детский (от 12 месяцев до 2 лет), дошкольный (от 2 до 5 лет), школьный (от 5 до 12 лет), подростковый возраст (от 12 до 18 лет).

Из эпидемиологически значимых факторов, способных повлиять на развитие ГЭ у детей с АтД, нами были рассмотрены: сезонность, наличие наследственной предрасположенности и спектр аллергических заболеваний у родственников, пусковой аллерген развития АтД у ребенка. Из анамнестических данных особого интереса заслуживали источник возможного заражения, фаза инфекции (острая или реактивированная), характер вскармливания ребенка в течение первого года жизни. Клинические особенности АтД у детей с ГЭ оценивались по возрасту появления первых признаков заболевания, его продолжительности, тяжести течения АтД, способам его лечения.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics. Качественные признаки представлены относительными частотами (в процентах по отношению к общему числу пациентов). При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти. При сравнении частоты сочетаний нескольких признаков в группах применяли медианный тест. Критической величиной уровня значимости считали $p=0,05$. Качественное суждение значимости критериев проведено с помощью 95% доверительного интервала. Для оценки влияния факторов риска использованы следующие критерии: повышение относительного риска, отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах.

Результаты

Анализ возрастных особенностей пациентов с АтД показал: частота встречаемости ГЭ была в 2,7 раза выше в группе детей до 1 года (52,2% в группе ГЭ/АтД против 13,5% в группе АтД, $p<0,001$) и составляла больше половины всех случаев детей с ГЭ (табл. 1). Следует отметить, что ГЭ развивалась только у детей старше 5 месяцев жизни. В других возрастных подгруппах

¹ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

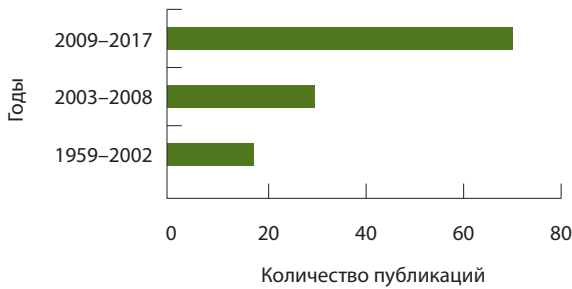


Рис. 1. Результат поискового запроса полнотекстовых материалов "Title-Abstr-Key (eczema herpeticum)" в базе данных ScienceDirect (Elsevier) за период 1959–2017 гг.

Таблица 1. Количественное распределение детей в группах исследования по возрастным категориям, абс. (%)

Группа	Возрастная категория				
	до 1 года	от 1 года до 3 лет	от 3 до 5 лет	от 5 до 12 лет	от 12 до 18 лет
ГЭ / АтД	59 (52,2)*	30 (26,6)	12 (10,6)	7 (6,2)	5 (4,4)
АтД	5 (13,5)	11 (29,8)	12 (32,4)	7 (18,9)	2 (5,4)

ГЭ – герпетическая экзема, АтД – atopический дерматит

*p < 0,001 при сравнении между группами ГЭ/АтД и АтД

Таблица 2. Количество наблюдений с сочетанием факторов риска в группах исследования, абс. (%)

Балл оценки риска	Группа		p
	ГЭ/АтД	АтД	
Нет	–	6 (16,2)	< 0,001
1 фактор	–	11 (29,7)	
2 фактора	34 (30,1)	8 (21,6)	
3 фактора	58 (51,3)	12 (32,5)	

ГЭ – герпетическая экзема, АтД – atopический дерматит

Таблица 3. Критерии прогностической значимости факторов риска герпетической экземы у детей с atopическим дерматитом

Критерий	ГЭ / АтД (n = 113), абс. (%)	АтД (n = 37), абс. (%)	ГЭ / АтД против АтД		p
			повышение относительного риска (95% ДИ)	отношение шансов (95% ДИ)	
Возраст до года	59 (52,2)	5 (13,5)	2,86 (-7,91 / -0,68)	6,99 (2,54 / 19,28)	< 0,001
Контакт с больным ВПГ-инфекцией	113 (100)	13 (35,1)	1,85 (-3,41 / -0,84)	-	< 0,001
Осенне-зимний сезон	41 (36,3)	5 (13,5)	1,68 (-5,3 / -0,15)	3,64 (1,32 / 10,1)	0,01
Тяжелая форма АтД	70 (61,9)	12 (32,5)	0,91 (-2,11 / -0,17)	3,39 (1,55 / 7,45)	0,002
Сочетание 3–4 факторов	79 (69,9)	12 (32,5)	1,16 (-2,49 / -0,33)	4,84 (2,18 / 10,76)	< 0,001
Сочетание тяжелой формы АтД и осенне-зимнего сезона у детей старше года	33 (61,0)	3 (9,4)	5,52 (-18,58 / 1,18)	15,19 (4,11 / 56,36)	< 0,001

ГЭ – герпетическая экзема, АтД – atopический дерматит, ВПГ – вирус простого герпеса, ДИ – доверительный интервал

статистической разницы зарегистрировано не было. Гендерных различий в сравниваемых группах не установлено – мальчиков было 61,5 и 59,3% соответственно (p > 0,05).

Что касается анамнестических данных пациентов с ГЭ, у большинства (87%) АтД манифестировал на первом году жизни, чаще в первые 3 месяца (49%).

У 83 (73%) пациентов с ГЭ были определены антитела первичного иммунного ответа к ВПГ – класса IgM. Следовательно, у большинства детей ГЭ была связана с первичной ВПГ-инфекцией. У 30 (29%) пациентов выявлялись антитела класса IgG, в том числе у 5 пациентов младше года, что могло свидетельствовать о наличии материнских антител к ВПГ IgG. У остальных детей в зависимости от анамнеза по основному и инфекционному заболеванию ВПГ-инфекция могла быть как первичной, так и рецидивирующей.

Все дети в группе ГЭ/АтД (100%) контактировали с людьми, имеющими клинические проявления простого герпеса, или имели эпизоды ВПГ-инфекции в анамнезе, при этом тесный контакт имел большее значение. С ближайшими родственниками (мать, отец) дети из основной группы контактировали чаще (66,4%), чем с родственниками второй-третьей линии родства или другими людьми, включая друзей семьи (16,4%, p < 0,001). Так как все дети с ГЭ имели контакт с людьми с клиническими проявлениями ВПГ-инфекции, этот признак рассматривался нами как причинный фактор. В группе сравнения указания на контакт с больными манифестной ВПГ-инфекцией за 5–7 дней до обследования отсутствовали, а факт наличия эпизодов ВПГ-инфекции в анамнезе отмечался у 35,1% пациентов (p < 0,001 при сравнении с группой ГЭ/АтД – 100%).



Таблица 4. Распределение детей старше 1 года в группах исследования по сезонности, абс. (%)

Группа	Сезонность	Форма АтД			Всего
		легкая и среднетяжелая	среднетяжелая	тяжелая	
ГЭ / АтД (n = 54)	Весна-лето	–	1 (1,9)	19 (35,2)	20 (100)
	Осень-зима	–	1 (1,9)	33 (61)	34 (100)
АтД (n = 32)	Весна-лето	19 (59,3)	–	8 (25)	27 (100)
	Осень-зима	2 (6,3)	–	3 (9,4)	5 (100)

ГЭ – герпетическая экзема, АтД – атопический дерматит

Выявлена тенденция к более частой регистрации поллиноза у ближайших родственников детей с ГЭ (20 против 8% соответственно, $p = 0,069$); ПОР 1,29, 95% ДИ -6,26 / 0,28 и ОШ 2,59, 95% ДИ 0,72/9,24).

ГЭ на фоне АтД развивалась значительно чаще в весенне-летний период года (63,7%), однако госпитализированных в осенне-зимний сезон в группе ГЭ/АтД было больше, чем в группе АтД (36,3 против 13,5% соответственно, $p = 0,010$).

При анализе клинических особенностей течения АтД статистически значимые различия между сравниваемыми группами были отмечены по признаку тяжести течения АтД. ГЭ развивалась только на фоне АтД среднетяжелого и тяжелого течения (в группе сравнения частота легкой формы АтД составила 21,6%), при этом тяжелое течение АтД в группе ГЭ/АтД регистрировалось значительно чаще (61,9 против 32,5% соответственно, $p = 0,002$).

По другим отдельным признакам, включая характер вскармливания на первом году жизни, провоцирующий фактор начала АтД, проводимое ранее лечение АтД, статистических отличий между группами ГЭ/АтД и АтД не обнаружено.

Вместе с тем сравниваемые группы различались частотой сочетаний нескольких выявленных факторов: ВПГ-инфекция в ближайшем окружении ребенка, возраст до 1 года, осенне-зимний сезон года, среднетяжелая/тяжелая форма АтД. Как видно из табл. 2, в группе ГЭ/АтД значительно чаще встречалось сочетание 3–4 факторов ($p < 0,001$).

Оценка прогностической значимости факторов риска в развитии ГЭ у детей с АтД (табл. 3) показала, что в группе ГЭ/АтД среди детей грудного возраста ($n = 59$) преобладала среднетяжелая форма АтД (69,5%) и госпитализация в весенне-летний сезон (64,4%).

Среди детей старше года ГЭ чаще развивалась на фоне тяжелой формы АтД в осенне-зимний сезон (табл. 4). В целом проведенный анализ позволил установить, что в осенне-зимний период частота возникновения ГЭ на фоне АтД была в 2,5 раза выше, чем в весенне-летний период года (35 против 14%, $p = 0,008$); при тяжелом течении АтД герпетическая экзема регистрировалась чаще, чем при среднетяжелом (63 против 34%, $p < 0,001$).

Обсуждение

Недостаточное количество глобальных исследований, посвященных вопросам возникновения и распространения ГЭ у пациентов с АтД, послужило предпосылкой для проведения данного исследования. Полученная клиническая и эпидемиологическая характеристика детей с ГЭ в сочетании с АтД в сопоставлении с группой детей только с АтД позволила выделить факторы риска развития ГЭ, которые дополняют факторы, выявленные по результатам кросс-секционного исследования, проведенного в США [8].

Были установлены возрастные особенности частоты ГЭ у детей с АтД: преобладание детей грудного возраста. По данным Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования, в России в возрастной структуре АтД дети младше 2 лет составляют 9,2% [11]. Исходя из этого можно полагать, что дети младше года, страдающие АтД, более подвержены ГЭ, чем дети старших возрастных групп. Учитывая указания на наличие в анамнезе всех матерей эпизодов инфекции, вызванной ВПГ, с большой долей вероятности можно говорить о факте трансплацентарной передачи специфических противогерпетических IgG ребенку, что обусловило низкую

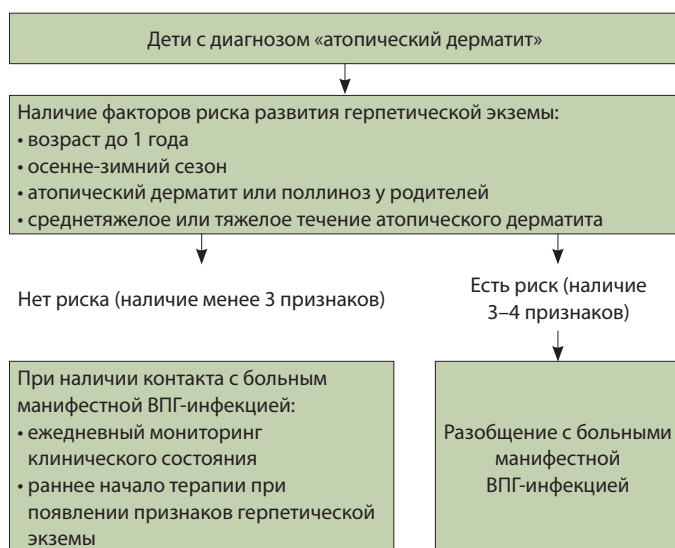


Рис. 2. Алгоритм мониторинга детей с атопическим дерматитом для первичной профилактики герпетической экземы; ВПГ – вирус простого герпеса



вероятность дебюта ГЭ у детей младше 5 месяцев жизни. Данные нашего исследования о возрастной характеристике пациентов согласуются со сведениями о превалентности антител при угасании «материнского» иммунитета к 4–6 месяцам и дальнейшем увеличении вероятности первичной встречи с ВПГ к раннему детскому возрасту [12]. Вероятно, морфофункциональные особенности детей грудного возраста в сочетании с функциональными и структурными нарушениями кожного покрова при АтД способствуют более легкому проникновению ВПГ в кожу и связыванию с клеточными рецепторами.

Настоящей работой, как и в исследовании D.Y. Hsu и соавт. [8], подтверждено, что тяжелые формы АтД выступают предрасполагающим фактором развития ГЭ. Доминирование тяжелого течения АтД среди пациентов с ГЭ позволяет считать этот фактор предиктором риска данного заболевания. Обращает внимание, что у детей старше года тяжелое течение АтД в развитии ГЭ имело большее прогностическое значение, чем у пациентов грудного возраста. Сочетание тяжелого течения и осенне-зимней сезонности – важный прогностический признак у детей старшей возрастной группы. Герпетическая инфекция не характеризуется сезонностью [13], вместе с тем определенное влияние могли оказать предшествующие вирусные респираторные инфекции как у членов семьи, так и у детей раннего и дошкольного возраста. Решение задачи о триггерной роли острой респираторной инфекции для рецидива ВПГ-инфекции с формированием семейного очага и о влиянии

повторных острых респираторных инфекций у детей с АтД на частоту развития ГЭ при первичном контакте с ВПГ может стать частью самостоятельного исследования.

В нашем исследовании у детей с АтД ГЭ регистрировалась чаще при наличии у ближайших родственников полиноза. Это коррелирует с данными более ранних исследований, в которых показано, что наличие такого фактора, как отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям, играет важную роль в возникновении АтД и его более тяжелом течении [14, 15].

Полученные в нашем исследовании данные легли в основу разработанного алгоритма мониторинга детей с АтД (рис. 2).

Выводы

1. У детей с АтД к предикторам риска развития ГЭ относятся: возраст до 1 года, осенне-зимний период года, среднетяжелая или тяжелая форма АтД.

2. Сочетание вышеперечисленных признаков обосновывает необходимость выделения детей с высоким риском по заболеванию в диспансерную группу наблюдения (дети с АтД группы риска по ГЭ).

3. Контакт пациента с АтД из группы риска с людьми, имеющими клинические проявления ВПГ-инфекции, – специфичный фактор риска развития ГЭ. Первичная профилактика ГЭ должна быть направлена на предотвращение заражения ВПГ*, что позволяет рекомендовать заражение с больными манифестной ВПГ-инфекцией. ©

*Уровень убедительности рекомендаций «А»: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Простой герпес у взрослых. 2016 [Электронный ресурс]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/341>

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, Paller AS, Lieff S, Reese J, Zaccaro D, Milgrom H, Barnes KC, Leung DY. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):260–9.e1–7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020.
2. Белоусова ТА, Горячкина МВ. Простой герпес: клинико-терапевтические аспекты. *Медицинский вестник. Портал российского врача.* 2014;(4) [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Prostoi-gerpes-kliniko-terapevticheskie-aspekty.html>.
3. Mooney MA, Janniger CK, Schwartz RA. Kaposi's varicelliform eruption. *Cutis.* 1994;53(5):243–5.
4. Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, Mohamad Z, Shah SS. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics.* 2011;128(6):1161–7. doi: 10.1542/peds.2011-0948.
5. Fitzpatrick JE, Aeling JL. *Dermatology Secrets in Color.* 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2001. 498 p.
6. Atherton DJ, Marshall WC. Eczema herpeticum. *Practitioner.* 1982;226(1367):971–3.
7. Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy.* 2012;96:89–95. doi: 10.1159/000331892.
8. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JL. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):265–72. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.039.
9. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298.
10. Сепреева КМ. Педиатрия: учебник. СПб.: Питер; 2007. 544 с.
11. Ревякина ВА, Огородова ЛМ, Деев ИА, Петровский ФИ, Бычковская СВ, Голосова ТГ, Казакевич НВ, Коростовцев ДС, Липина ВР, Сидоренко ИВ, Смирнов НА, Черняк БА, Деева ЕВ. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей. *Аллергология.* 2006;(1):3–9.
12. Тамразова ОБ, Мазанкова ЛН, Корсунская ИМ, Павлова ЛА. Герпетическая экзема у детей: методические рекомендации. М.; 2007. 23 с.
13. Ющук НД, Венгеров ЮЯ, ред. *Инфекционные болезни: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1056 с.
14. Сергеев ЮВ, ред. *Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей.* 2-е изд. М.: Медицина для всех; 2005. 64 с.
15. Moran PJ, Geoghegan P, Sexton DJ, O'Regan A. A skin rash to remember. *BMJ.* 2012;345:e6625. doi: 10.1136/bmj.e6625.



References

1. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, Paller AS, Lieff S, Reese J, Zaccaro D, Milgrom H, Barnes KC, Leung DY. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):260–9, 269.e1–7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020.
2. Belousova TA, Goryachkina MV. Herpes simplex: clinical and therapeutic issues. *Meditinskij vestnik. Portal rossijskogo vracha.* 2014;(4) [Internet]. Available from: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Prostoi-gerpes-kliniko-terapevicheskie-aspekty.html>. Russian.
3. Mooney MA, Janniger CK, Schwartz RA. Kaposi's varicelliform eruption. *Cutis.* 1994;53(5):243–5.
4. Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, Mohamad Z, Shah SS. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics.* 2011;128(6):1161–7. doi: 10.1542/peds.2011-0948.
5. Fitzpatrick JE, Aeling JL. *Dermatology Secrets in Color.* 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2001. 498 p.
6. Atherton DJ, Marshall WC. Eczema herpeticum. *Practitioner.* 1982;226(1367):971–3.
7. Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy.* 2012;96:89–95. doi: 10.1159/000331892.
8. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JL. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):265–72. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.039.
9. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298.
10. Sergeeva KM. *Pediatrics: manual.* Saint Petersburg: Piter; 2007. 544 p. Russian.
11. Revyakina VA, Ogorodova LM, Deev IA, Petrovsky FI, Kazakevich NV, Korostovtsev DS, Lipina VR, Sidorenko IV, Smirnov NA, Chernyak BA, Deeva EV. Results of national multicenter clinical and epidemiological study of atopic dermatitis in children. *Allergologiya.* 2006;(1):3–9. Russian.
12. Tamrazova OB, Mazankova LN, Korsunskaya IM, Pavlova LA. Herpetic eczema in children: guidelines. Moscow; 2007. 23 p. Russian.
13. Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. *Infectious diseases: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1056 p. Russian.
14. Sergeev YuV, editor. *Atopic dermatitis: new approaches to prevention and topical treatment. Guidelines for physicians.* 2nd ed. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2005. 64 p. Russian.
15. Moran PJ, Geoghegan P, Sexton DJ, O'Regan A. A skin rash to remember. *BMJ.* 2012;345:e6625. doi: 10.1136/bmj.e6625.

Clinical and anamnestic criteria for early diagnosis of herpetic eczema in children with atopic dermatitis

A.S. Stadnikova¹ • O.B. Tamrazova^{1,2} • T.A. Chebotareva³

Rationale: Herpetic eczema (HE), being one of manifestations of generalized Herpes simplex virus (HSV) infection, presents mostly as a complication of atopic dermatitis (AD). This is a potentially life-threatening infection with mortality rates of up to 9%. Early diagnosis and timely beginning of antiviral treatment may help to avoid severe complications and mortality in children with HE. **Aim:** To evaluate factors predisposing to the development of HE in children with AD and to identify a high risk group. **Materials and methods:** One hundred and fifty (150) children with AD aged from 4 months to 18 years were recruited into this one-center prospective stratified observational study. The main group included 113 children with HE with underlying AD, while the comparison group comprised 37 children with AD exacerbations without HE. HSV infection was confirmed by determination of the viral DNA in blood by polymerase chain reaction. The severity of AD at study entry and during follow up was assessed with SCORAD scale. **Results:** All children with HE + AD (100%) had been in contact with individuals with clinical manifestations of HSV infection (35.1% in the comparison

group, $p < 0.001$). The main predictors of HE in AD patients were as follows: age below 1 year (relative risk increase (RRI) 2.86, 95% confidence interval (CI) -0.791 / -0.68, $p < 0.001$), autumn and winter season (RRI 1.68, 95% CI -0.53 / -0.15, $p = 0.018$), moderate and severe AD (RRI 0.91, 95% CI -0.211 / -0.17, $p < 0.002$). **Conclusion:** A combination of 3 risk factors, such as age below 1 year, autumn and winter season, moderate and severe AD, puts a patient into a high risk of HE. Children from the risk group should be isolated from patients with manifest HSV infection.

Key words: herpetic eczema, atopic dermatitis, children, risk factors

For citation: Stadnikova AS, Tamrazova OB, Chebotareva TA. Clinical and anamnestic criteria for early diagnosis of herpetic eczema in children with atopic dermatitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):126–31. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-126-131.

Received 28 February 2018; accepted 10 May 2018

Antonina S. Stadnikova – MD, Dermatovenereologist, General Clinic Department¹
✉ 28 Geroev Panfilovtsev ul., Moscow, 125373, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 496 74 90. E-mail: tonya-st@yandex.ru

O'ga B. Tamrazova – MD, PhD, Professor, Consultant Physician¹; Chair of Dermatovenereology, Postgraduate Medical Training Faculty²

Tat'yana A. Chebotareva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatric Infectious Diseases³

¹ Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow; 28 Geroev Panfilovtsev ul., Moscow, 125373, Russian Federation

² People's Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare no competing interests related to this work, its topic, subject and content.



Оригинальная статья

Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы

Саакян С.В.¹ • Вальский В.В.¹

Саакян Светлана Владимировна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Вальский Владимир Владиславович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии¹
✉ 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 958 50 25.
E-mail: wwalskiy@mail.ru

Актуальность. Ретинобластома – злокачественная опухоль сетчатки глаза, развивающаяся преимущественно в детском возрасте. В отсутствие лечения болезнь приводит не только к потере зрения, но и к гибели ребенка. В настоящее время предпочтение отдается комбинированным органосохраняющим методам лечения. Они включают полихимиотерапию и локальное воздействие на опухоль, «золотым стандартом» которого признана брахитерапия. **Цель** – изучить эффективность брахитерапии на фоне проведения полихимиотерапии. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 104 детей с ретинобластомой в возрасте от 5 месяцев до 5 лет (средний возраст – 21 месяц), которым в период с 2010 по 2015 г. в качестве компонента локального лечения проведена брахитерапия в ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Мультифокальное поражение отмечено в 43 случаях, двусторонняя опухоль – у 87 детей. Худший глаз был удален в 33 случаях. Преобладали эндофитные и смешанные формы роста опухоли. До проведения брахитерапии все дети получали полихимиотерапию (2–3 курса). Средняя толщина опухоли составила 2,74 мм (от 1 до 6,4 мм), средний максимальный поперечный размер – 6,27 мм. Применяли отечественные офтальмологические аппликаторы с изотопами ⁹⁰Sr+⁹⁰Y и ¹⁰⁶Ru+¹⁰⁶Rh. Средняя доза на «верхушке» опухоли при использовании стронциевых аппликаторов составила 142,1 (120–170) Гр, рутениевых – 107,4 (69–168) Гр, на склере – 751,3 и 504,4 Гр соответственно. Медиана наблюдения за пролеченными детьми – 51 месяц. Пациентов осматривали каждый 3–4-й месяц, проводили офтальмоскопию и ультразвуковое исследование. Использовали следующие критерии оценки эффективности лечения: полная резорбция – опухоль не определяется;

частичная резорбция – уменьшение исходных размеров опухоли на 50% и больше; отсутствие эффекта – уменьшение исходных размеров опухоли менее чем на 50% или увеличение размеров новообразования. **Результаты.** Полная резорбция опухоли произошла через 3 месяца у 60,6% (n=63) пациентов, через 6 месяцев – еще у 24% (n=25). В течение первого года после облучения полная резорбция ретинобластомы отмечена у 93,3% (n=97) детей. Все дети живы, случаев отдаленного метастазирования не было. Ранние осложнения после брахитерапии зарегистрированы у 3 детей: гемофтальм – 1, отслойка сетчатки – 1, гемофтальм в сочетании с отслойкой сетчатки – 1, когда доза излучения на склере превышала 1000 Гр. Продолженный рост или рецидив опухоли выявлен у 7 (6,7%) пациентов. Причиной двух энуклеаций стало прорастание опухоли в орбиту (1,9%). Зрительные функции сохранены у 85 (81,7%) детей, причем высокая острота зрения (0,9–1,0) – у 21 ребенка, острота зрения от 0,1 до 0,8 также у 21 ребенка. **Заключение.** Брахитерапия представляется высокоэффективным методом локального разрушения ретинобластомы, позволяющим в абсолютном большинстве случаев достичь полной резорбции облученной опухоли и почти у половины пациентов сохранить высокую остроту зрения.

Ключевые слова: ретинобластома, брахитерапия, зрение, осложнения, дети

Для цитирования: Саакян СВ, Вальский ВВ. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136.

Поступила 11.04.2018;
принята к публикации 17.05.2018

¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация



Ретинобластома – злокачественная опухоль сетчатки глаза, развивающаяся преимущественно в детском возрасте из тканей эмбрионального происхождения. Пик заболеваемости приходится на 2 года, почти все случаи заболевания выявляются до 5-летнего возраста. Чаще всего опухоль обусловлена генетически [1].

Лечение ретинобластомы преследует несколько целей. Первая – сохранение жизни ребенка, затем сохранение пораженного глаза и, наконец, сохранение зрительных функций. Как правило, лечение является комбинированным или комплексным с включением полихимиотерапии и методов локального воздействия на опухоль. Критерием выбора того или иного метода комплексной терапии выступает стадия развития заболевания [1, 2].

Брахитерапия – контактное облучение опухоли. Особенность поглощения бета-излучения в биологической ткани позволяет создавать высокую терапевтическую дозу излучения в опухоли при минимальном негативном воздействии на окружающие здоровые ткани. В Российской Федерации применяются офтальмоаппликаторы с изотопами $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ и $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$. Стронциевые офтальмоаппликаторы для облучения ретинобластомы впервые были использованы Г.Д. Зарубеем и соавт. в 1975 г., рутениевые офтальмоаппликаторы для облучения ретинобластомы начал применять Р. Lommatzsch в 1970 г. [3].

В настоящее время брахитерапия признана важнейшей составной частью протокола органосохранного лечения ретинобластомы [1, 2, 4, 5]. Как правило, она проводится после предшествующих 3–4 курсов полихимиотерапии на фоне уменьшения размеров опухоли. Нередко полихимиотерапия проводится и в послучевом периоде, что, несомненно, влияет на результат лечения.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности брахитерапии ретинобластомы в составе комбинированного и комплексного лечения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 104 детей с ретинобластомой в возрасте от 5 месяцев до 5 лет за период с 2010 по 2015 г., у которых компонентом локального лечения была брахитерапия. Контактное облучение опухоли всем детям осуществляли в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Средний возраст детей составил 21 месяц. Согласно классификации ретинобластомы ABC (Амстердам, 2001), опухоли группы А были у 7, В – у 54, С – у 31

и D – у 12 детей. Мультифокальное поражение отмечено в 43 случаях, двусторонняя опухоль была у 87 детей. К моменту проведения брахитерапии худший глаз был удален в 33 случаях. Преобладали эндофитные и смешанные формы роста опухоли, экзофитный рост ретинобластомы отмечен только у 29 пациентов.

До проведения брахитерапии все дети получали полихимиотерапию (2–3 курса). Помимо полихимиотерапии, 12 пациентам проведена интравитреальная химиотерапия мелфаланом, 14 – интраартериальная селективная химиотерапия, 35 – транспупиллярная термотерапия, разрушающая лазеркоагуляция выполнена 5, криодеструкция – 4 пациентам.

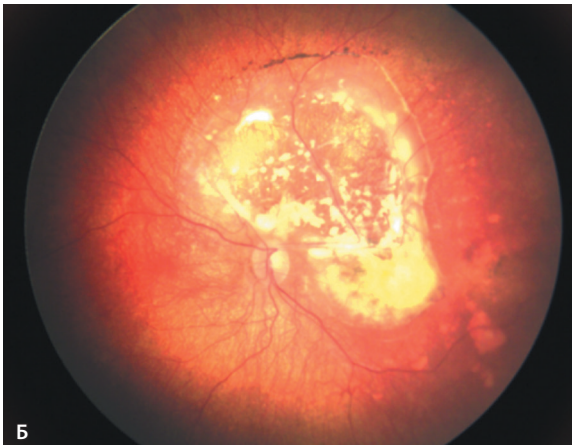
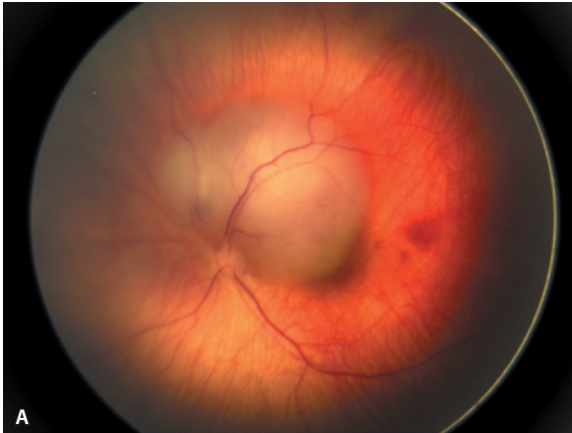
Средняя толщина опухоли составила $2,74 \pm 1,81$ мм (от 1 до 6,4 мм), средний максимальный поперечный размер – $6,27 \pm 3,7$ мм.

Для проведения брахитерапии применяли отечественные офтальмологические аппликаторы (ОА) с изотопами $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ и $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$. Расчет поглощенной дозы излучения проводили на «верхушку» опухоли (самую отдаленную точку от поверхности ОА) с учетом толщины склеры и непосредственно на склере. Средняя доза на «верхушке» опухоли при использовании стронциевых ОА составила 142,1 (120–170) Гр, рутениевых – 107,4 (69–168) Гр, на склере – 751,3 (максимальная 1150) и 504,4 (максимальная 841) Гр соответственно. ОА с изотопом $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ применяли в 44 случаях, с изотопом $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ – в 93, что зависело от исходной толщины опухоли перед облучением. У 13 детей брахитерапию на одном глазу проводили дважды в связи с продолженным ростом ($n=7$) опухоли или из-за появления нового узла со средним интервалом 11,4 месяца (от 1,5 месяцев до 2 лет). Трем пациентам для облучения 2–3 узлов ретинобластомы на одном глазу последовательно подшивали стронциевый и рутениевый ОА. Одной девочке брахитерапию проводили на обоих глазах с интервалом 2 месяца. Всего 104 детям было проведено 137 процедур подшивания ОА.

Методика операции по фиксации ОА не отличалась от ранее описанной [6]. Всем детям непосредственно после подшивания ОА проводили ультразвуковой контроль его положения. В случае отстояния рабочей поверхности ОА от склеры увеличивали экспозицию облучения для достижения предписанной поглощенной дозы на «верхушке» опухоли.

Медиана наблюдения за пролеченными детьми составила 51 месяц (от 22 до 84 месяцев).

После проведения брахитерапии все дети осматривались под наркозом каждые 3–4 месяца



Юкстапапиллярная ретинобластома у ребенка 13 месяцев.
А – до брахитерапии; **Б** – тот же ребенок через 3 месяца после брахитерапии: полная резорбция опухоли, формируется хориоретинальный рубец

с обязательным осмотром глазного дна и ультразвуковым исследованием. Оценивали формирование хориоретинального рубца в зоне облучения, размеры остаточного новообразования, наличие осложнений.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики регрессии ретинобластомы после брахитерапии показал, что у подавляющего большинства пациентов полная резорбция опухоли произошла в первые 6 месяцев после облучения (рисунок): через 3 месяца у 60,6% ($n=63$), через 6 месяцев – еще у 24% ($n=25$). Необходимо отметить, что быстрая резорбция ретинобластомы после облучения в 2/3 случаев завершилась формированием кальцината на месте опухоли. Спустя 9–12 месяцев после брахитерапии полная резорбция ретинобластомы наблюдалась еще у 8,7% ($n=9$). Таким образом, в течение первого года после облучения полная резорбция

ретинобластомы произошла у 93,3% ($n=97$). Важно отметить: в постлучевом периоде все дети продолжали получать полихимиотерапию по одной из общепринятых схем и, очевидно, наблюдался синергизм действия облучения и химиопрепаратов на опухоль, что и повышало скорость ее резорбции.

Продолженный рост или рецидив опухоли выявлен у 7 пациентов, что составило 6,7%. У 1 ребенка признаки продолженного роста появились через 3 месяца после облучения, а через 6 месяцев, несмотря на проведение дополнительного лечения (криодеструкция, полихимиотерапия), выявлено прорастание опухоли в орбиту и глаз удален. Второй случай прорастания ретинобластомы в орбиту отмечен через 12 месяцев после брахитерапии. Пораженный глаз также был удален. Соответственно, причиной двух энуклеаций стало прорастание опухоли в орбиту (1,9%), когда, по-видимому, имели место изначально радиорезистентные опухоли. Остальные глаза сохранены. Полная резорбция опухоли в течение первого года после брахитерапии, за исключением случаев продолженного роста, рецидива и прорастания ретинобластомы в орбиту, достигнута у 91,4% пациентов. В литературе используется неопределенный термин «локальный контроль» над опухолью, под которым может подразумеваться и полная резорбция, и стабилизация, и частичная резорбция новообразования [2, 7], что затрудняет сравнение результатов, полученных разными авторами. Мы считаем более целесообразным применять конкретное понятие – полная резорбция опухоли, когда новообразование не определяется ни клинически, ни с помощью инструментальных методов исследования. По данным литературы, эффективность брахитерапии ретинобластомы составляет от 34 до 100%. Столь значительный разброс показателя объясняется не только неопределенностью терминологии, но и различиями как в суммарных дозах излучения на «верхушку» опухоли, так и в исходных размерах облученных новообразований [3, 4, 7–9].

Все дети живы, случаев отдаленного метастазирования не было.

Ранние осложнения после брахитерапии (в первые 3 месяца) отмечены у 3 детей: гемофтальм – 1, отслойка сетчатки – 1, гемофтальм в сочетании с отслойкой сетчатки – 1. Во всех 3 случаях доза излучения на склере превышала 1000 Гр.

Среди опубликованных работ есть данные о возможности развития таких осложнений брахитерапии, как непролиферативная и пролиферативная ретинопатия, папиллопатия, гипертония,



катаракта, некроз склеры и др. [2]. Появление подобных осложнений может быть связано в первую очередь с применением высоких поверхностных доз облучения, а также с использованием офтальмоаппликаторов с изотопом ^{125}I , испускающим низкоэнергетическое гамма-излучение. Кроме того, развитие ретинопатии может быть обусловлено не только воздействием ионизирующего излучения, но и нежелательным действием предшествующей полихимиотерапии. Папиллопатия может появиться в разные сроки после облучения опухолей юкста- и парапапиллярной локализации, особенно при использовании офтальмоаппликатора с вырезом для зрительного нерва. Для профилактики лучевой нейроретинопатии и папиллопатии всем детям непосредственно после фиксации ОА и наложения шва на конъюнктиву ретробульбарно вводили раствор глюкокортикоида.

Зрительные функции в облученном глазу удалось сохранить у 85 детей, что составило 81,7%, причем высокая острота зрения (0,9–1,0) пораженного глаза отмечена в 21 (24%) случае. Острота

зрения в диапазоне 0,1–0,8 сохранилась еще у 21 (24%) ребенка.

Заключение

Используемый в литературе термин «локальный контроль опухоли» не дает точного представления о ее состоянии (полная резорбция, частичная резорбция) и затрудняет сравнение и оценку результатов лечения, полученных в различных учреждениях. Проведенные нами исследования показали, что брахитерапию можно отнести к высокоэффективным методам локального разрушения ретинобластомы, позволяющим в абсолютном большинстве случаев (93,3%) получить полную резорбцию облученной опухоли и почти у половины пациентов (48%) сохранить высокую остроту зрения. Основным фактором риска развития постлучевых осложнений выступает поглощенная доза облучения на склере, превышающая 1000 Гр, которая напрямую зависит от толщины новообразования. Учитывая это, целесообразно добиваться максимального уменьшения опухолевых узлов с помощью полихимиотерапии в долучевом периоде. ☺

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на научно-исследовательские работы за счет бюджетных средств.

Литература

1. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина; 2005. 200 с.
2. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1–14. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
3. Lommatzsch P. Employment of beta-rays with ^{106}Ru – ^{106}Rh applicators in the therapy of retinoblastoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1970;156(5):662–9.
4. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, Cater JR. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology*. 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31667-2.
5. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133–9. doi: 10.4103/ijoo.IJO_883_16.
6. Зарубей ГД, Вальский ВВ. Брахитерапия. В: Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2002. с. 124–34.
7. Яровой АА, Булгакова ЕС, Кривовяз ОС, Ушакова ТЛ, Поляков ВГ. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. *Офтальмохирургия*. 2016;(1):52–8. doi: http://dx.doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-52-58.
8. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, Hilton NE, Rodriguez-Galindo C, Haik BG. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(2):134–9. doi: 10.1002/pbc.20094.
9. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G, Jurklics C, Sauerwein W, Bornfeld N. Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: feasibility of a new small-sized ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic Res*. 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.
1. Saakyan SV. Retinoblastoma (clinical features, diagnosis, treatment). Moscow: Meditsina; 2005. 200 p. Russian.
2. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1–14. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
3. Lommatzsch P. Employment of beta-rays with ^{106}Ru – ^{106}Rh applicators in the therapy of retinoblastoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1970;156(5):662–9.
4. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, Cater JR. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology*. 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31667-2.
5. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133–9. doi: 10.4103/ijoo.IJO_883_16.
6. Zarubey GD, Valskiy VV. Brachytherapy. In: Brovkina AF, editor. *Ophthalmooncology. A guide for doctors*. Moscow: Meditsina; 2002. p. 124–34. Russian.
7. Yarovoy AA, Bulgakova ES, Krivovoy OS, Ushakova TL, Polyakov VG. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;(1):52–8. Russian. doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-52-58.
8. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, Hilton NE, Rodriguez-Galindo C, Haik BG. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(2):134–9. doi: 10.1002/pbc.20094.
9. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G, Jurklics C, Sauerwein W, Bornfeld N. Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: feasibility of a new small-sized ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic Res*. 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.



Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma

S.V. Saakyan¹ • V.V. Valskiy¹

Background: Retinoblastoma is a malignant tumor of the eye retina that occurs mostly in children. In the absence of treatment, the disease leads not only to vision loss, but also to death of the child. At present, combined organ-preserving methods of treatment are preferred. These include polychemotherapy and a local intervention on the tumor, the "golden standard" of which being brachytherapy. **Aim:** To study the effectiveness of brachytherapy against the background polychemotherapy. **Materials and methods:** We analyzed retrospectively medical files of 104 children with retinoblastoma aged from 5 months to 5 years (mean age 21 months), who underwent brachytherapy as a local component of management from 2010 to 2015 in the Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases. Multifocal lesions were identified in 43 cases and bilateral tumors in 87 children. In 33 cases, the worst eye was removed. Endophytic and mixed forms of tumors growth were most prevalent. Before the brachytherapy, all children received polychemotherapy (2 to 3 courses). The average tumor thickness was 2.74 mm (from 1 to 6.4 mm); its mean maximal transverse dimension was 6.27 mm. Indigenous ophthalmic applicators with isotopes ⁹⁰Sr + ⁹⁰Y and ¹⁰⁶Ru + ¹⁰⁶Rh were used. The average dose on the tumor apex with the strontium applicator was 142.1 (120–170) Gy, with ruthenic one, 107.4 (69–168) Gy; the scleral doses were 751.3 и 504.4 Gy, respectively. The median follow-up was 51 months. The patients were assessed every 3 to 4 months with ophthalmoscopy and ultrasound examination. The following effectiveness criteria were used: complete resorption, the tumor cannot be identified; partial resorption, a decrease in the initial tumor size by at least 50%;

no effect, a decrease in the initial tumor size by less than 50% or an increase in the size of the tumor. **Results:** Complete resorption of the tumor occurred in 60.6% (n = 63) of the patients at 3 months and in additional 24% (n = 25) at 6 months. During the first year after the radiation, complete resorption of retinoblastoma was achieved 93.3% (n = 97) of the children. All children are alive, no distant metastases have been found. Early complications after brachytherapy were noted in 3 children: hemophthalmia, in 1, retinal detachment, in 1, hemophthalmia with retinal detachment, in 1, when the radiation dose on the sclera exceeded 1000 Gy. Continued tumor growth or relapses were detected in 7 (6.7%) patients. The reason to enucleate two eyes was the tumor invasion into the orbit (1.9%). Visual functions are preserved in 85 (81.7%) children, with a high visual acuity (0.9–1.0) in 21 children, and 0.1–0.8 in 21 children, as well. **Conclusion:** Brachytherapy is a highly effective method of local destruction of retinoblastoma, which, in the vast majority of cases, allows for complete resorption of the irradiated tumor and for maintenance of high visual acuity in almost half of patients.

Key words: retinoblastoma, brachytherapy, vision, complications, children

For citation: Saakyan SV, Valskiy VV. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136.

Received 11 April 2018; accepted 17 May 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The study was performed as a part of the state task for research supported from the budget.

Svetlana V. Saakyan – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

Vladimir V. Valskiy – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

✉ 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 958 50 25. E-mail: wwalskiy@mail.ru

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation



Обзор

Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода

Упрямова Е.Ю.¹ • Шифман Е.М.² • Овезов А.М.² • Новикова С.В.¹ • Ельчанинова А.Г.¹ • Чаплыгина О.В.³

Обезболивание родов – важный аспект родовспоможения, поскольку оказывает значительное влияние на процесс, качество, результат и стоимость медицинского обслуживания родов. С этих позиций одной из наиболее актуальных, до конца не разрешенных и требующих новых изысканий проблем представляется эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения при родоразрешении беременных через естественные родовые пути. В обзорной статье подробно рассмотрено воздействие родовой боли на состояние плода и патофизиологические изменения в материнском организме при самопроизвольном родоразрешении. Обсуждается влияние наркотических анальгетиков, нейроаксиальных методов обезболивания и ингаляционной анальгезии на перинатальные и акушерские исходы: продолжительность родов, частоту оперативного родоразрешения, оценены их побочные эффекты, удовлетворенность рожениц качеством обезболивания, а также состояние плода при рождении, его неврологический статус и газовый состав пуповинной

крови. Применение наркотических анальгетиков несет в себе риски недостаточного обезболивания с развитием побочных реакций в виде тошноты, рвоты, сонливости у матери и дыхательной депрессии новорожденного. В свою очередь, проведение регионарной анальгезии высококонцентрированными растворами связано с релаксацией мышц таза, формированием неправильного положения плода и увеличением продолжительности второго периода родов. Ингаляционное применение закиси азота для обезболивания родов в настоящее время утратило свои позиции вследствие недостаточного анальгетического и частых побочных эффектов. Анализируя немногочисленные публикации, посвященные применению ингаляционной анальгезии в родах на основе производных флурана, необходимо отметить отсутствие работ, в которых бы детально освещались вопросы безопасности применения ингаляционного анестетика, его влияния как на организм матери и ребенка, так и на перинатальные и акушерские исходы. Таким образом, кажущееся на первый взгляд

благополучие методов обезболивания родов является относительным, и мы не можем считать окончательно решенными многие вопросы анестезиологического пособия с точки зрения воздействия на материнский организм и состояние плода и новорожденного.

Ключевые слова: родовая боль, плод, ингаляционная анальгезия, наркотические анальгетики, эпидуральная анальгезия, самопроизвольные роды, кесарево сечение

Для цитирования: Упрямова ЕЮ, Шифман ЕМ, Овезов АМ, Новикова СВ, Ельчанинова АГ, Чаплыгина ОВ. Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):137–45. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145.

Поступила 14.03.2018;
принята к публикации 04.05.2018

Начиная с XIX в. в медицинской литературе появляются эпизодические сообщения, иллюстрирующие влияние лекарственных препаратов, вводимых матери, на организм плода и новорожденного [1], однако долгое время исследование этого вопроса не получало должного развития. Накопление знаний в таких областях, как свойства и структура плаценты, открытие способности морфия вызывать привыкание и синдром отмены у плода, а также возможности хлороформа проникать через плаценту привело к признанию врачебным сообществом существования проблемы, вызванной

трансплацентарной диффузией применяемых для обезболивания родов анестетиков [2].

Сегодня под интранатальной охраной здоровья плода понимается совокупность выбора рациональной тактики ведения родов и научно обоснованного метода обезболивания. Арсенал лекарственных препаратов обширен, но их выбор в акушерской анестезиологии затруднен по причине депримирующего влияния на сократительную способность матки и функции жизненно важных органов и систем плода. В этой связи акушерский анестезиолог-реаниматолог должен четко понимать процессы адаптации организма



матери к прогрессирующей беременности, фармакологическую характеристику применяемых анестетиков и их ожидаемые (основные и побочные) эффекты на организм матери и плода. Это позволяет ему правильно выбрать метод обезболивания родов с учетом индивидуальных особенностей роженицы и плода, сопутствующей акушерской патологии, периода родового акта и сократительной функции матки для того, чтобы состояние новорожденного было максимально удовлетворительным.

Влияние родовой боли на состояние плода

Родовая деятельность вызывает значительный рост уровня катехоламинов у плода, особенно во втором периоде, что позволяет поддержать кровоток к мозгу, сердцу и надпочечникам, обеспечить послеродовые изменения гемодинамики и выброс сурфактанта. Поскольку эта фетальная стресс-реакция является преференциальной для плода, самопроизвольные роды вызывают отнюдь не безопасные изменения в материнском организме [3]. Хорошо известно, что материнская гипервентиляция как реакция на боль становится причиной следующих неблагоприятных эффектов:

- респираторный алкалоз и сдвиг кривой диссоциации влево (потенциально неблагоприятно для трансплацентарного переноса кислорода);
- метаболический ацидоз, который прогрессирует с течением родов и передается плоду;
- эпизоды гипервентиляции и, как следствие, десатурация гемоглобина между схватками;
- маточная вазоконстрикция.

Вместе с тем родовой стресс также приводит к выработке у матери кортизола и катехоламинов, которые пролонгируют роды и снижают плацентарный кровоток [4, 5]. Гормоны стресса способствуют активации липолиза с высвобождением свободных жирных кислот (легко проникающих через плаценту) и гипергликемии, усугубляющих фетальную гипоксию. Вследствие всех этих изменений фетальный метаболический ацидоз усиливается и прогрессивно нарастает с течением родов.

Методы обезболивания родов

В настоящее время состояние новорожденного стало основным критерием оценки акушерской тактики ведения беременных и обычно, хотя и не всегда оправданно, связывается с родоразрешением и методом обезболивания [1]. Методы обезболивания родов могут оказывать прямые фармакологические эффекты на состояние

Урямова Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии¹
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 710 38 35. E-mail: kvayalkova@gmail.com

Шифман Ефим Муниевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей²

Овезов Алексей Мурадович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения анестезиологии²

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, руководитель акушерского observationalного отделения¹

Ельчанинова Анастасия Геннадьевна – аспирант акушерского observationalного отделения¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

плода/ новорожденного за счет способности препаратов к трансплацентарной диффузии и опосредованные, проявляющиеся через физиологические или биохимические изменения у матери как во время родов, так и в послеродовом периоде. Указанные эффекты обязательно должны быть учтены при выборе типа обезболивания [6].

Одной из общих проблем современных клинических исследований, посвященных обезболиванию родов, следует назвать стремление проанализировать различные косвенные показатели для оценки статуса плода/ новорожденного: например, характер сердцебиений плода, продолжительность родов, потребность в окситоцине, способ родоразрешения, артериальное давление и даже лихорадку у матери. К другим непрямым результатам, получавшим в недавнем прошлом слишком много внимания, относится измерение концентрации препарата в крови матери, плода и новорожденного вместо оценки оказываемого им эффекта. Тем не менее существует несколько прямых показателей состояния плода, таких как шкала Апгар, оценка неврологического статуса, кислотно-основное состояние и возможность грудного вскармливания. Несмотря на разный уровень достоверности, все они заслуживают внимания.

Наркотические анальгетики

Имея в виду гетерогенность акушерской популяции, клиницисты должны четко понимать механизмы влияния опиоидных анальгетиков и на роженицу, и на плод.

Опиоидные анальгетики могут оказывать непосредственное воздействие на плод в результате пассивной трансплацентарной диффузии, а также косвенное влияние путем изменения минутной вентиляции матери или маточного тонуса. Материнские побочные эффекты опиоидов являются дозозависимыми и включают тошноту, рвоту, седативный эффект, зуд, угнетение дыхания и дезориентацию. Будучи слабыми жирорастворимыми основаниями с низкой молекулярной массой, они легко проникают через плаценту [7]. В исследованиях с однократным введением опиоидов к ключевым факторам, влияющим на соотношение препарата в пупочной вене/ крови матери, отнесены его жирорастворимость и время прохождения через фетоплацентарный сосудистый комплекс. При многократном введении опиоидных анальгетиков (как пациент-контролируемая анальгезия) ключевыми факторами, влияющими на внутриутробную концентрацию, становятся степень ионизации и связывание с белком плода [8, 9].



Все опиоидные анальгетики могут способствовать уменьшению частоты сердечных сокращений плода, снижая вариабельность ритма и делая интерпретацию записи кардиоотографии потенциально проблематичной [10]. В ходе исследований было зарегистрировано, что парентерально введенные опиоиды могут быть связаны с дыхательной депрессией и угнетением сосания и эффективного кормления [11]. Результаты долгосрочного воздействия опиоидов на развитие нервной системы плода пока не известны. Как было показано, мозг плода действительно имеет активную эндogenous опиоидную систему, из чего можно сделать вывод, что опиоиды могут играть роль в развитии нервной системы, однако исследований в этой области не хватает. Опиоидные анальгетики также были связаны с иммуномодулирующим эффектом в системе как приобретенного, так и врожденного иммунитета. Тем не менее степень и механизм влияния опиоидов на иммунную функцию до конца не выяснены [12].

В систематическом обзоре, посвященном парентеральному применению опиоидов для обезболивания родов, отмечено: ни одно из исследований не обладало достаточной достоверностью для того, чтобы произвести оценку безопасности применения опиоидов в родах и выявить преимущества применения одного наркотического анальгетика над другими. Парентеральные опиоиды обеспечивают определенную степень обезболивания и удовлетворенности родами. Однако при анализе 54 исследований, включавших данные 7000 женщин, оказалось, что две трети пациенток сообщили об умеренной и сильной боли через 2–3 часа после парентерального введения [13]. Все опиоидные анальгетики были в той или иной степени связаны с развитием тошноты, рвоты и сонливости у матери и потенциально с угнетением дыхания новорожденных.

Меперидин относится к опиоидным агонистам группы фенилпиперидина. До сих пор он остается наиболее распространенным опиоидным анальгетиком для обезболивания родов во всем мире. Достаточно сказать, что доля его применения на территории Великобритании составляет почти 85% [11]. В России аналогом меперидина выступает популярный тримеперидин (препарат Промедол).

Было показано, что чем больше проходит времени от внутримышечного введения однократной дозы меперидина, тем больше увеличивается концентрация препарата в крови плода [14]. Максимальные концентрации у плода достигают фазы плато от 1 до 5 часов после его введения;

Чалпыгина Оксана Владимировна – заведующая отделением анестезиологии и реанимации для женщин³

следовательно, у новорожденных, родившихся в течение от 1 до 5 часов после введения меперидина матери, имеется наибольший риск наркотической депрессии. Период полувыведения препарата у новорожденных составляет около 23 часов (вследствие незрелых путей элиминации), тогда как у взрослых – только 3 часа [15]. В отличие от исследований однократного введения, многократное введение меперидина, вводимого в течение нескольких часов, приводит к накоплению его метаболита, нормеперидина, у матери и плода [16]. Время полужизни этого метаболита в материнском организме составляет 21 час, а у плода/новорожденного превышает 60 часов [8]. Нормеперидин ассоциируется с угнетением дыхания и развитием судорог, так как относится к проконвульсантам.

Т.А. El-Refaie и соавт. (2012), оценивая влияние меперидина, вводимого на первом этапе родов пациенткам с дистоцией шейки матки, на продолжительность родов и состояние новорожденного, показали отсутствие какого-либо положительного эффекта меперидина на коррекцию дистоции. Показатели pH артерии пуповины плода были ниже в группе меперидина по сравнению с контрольной плацебо-группой, хотя разница не была статистически значимой. Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод, что основная цель применения меперидина в родах ограничена только снижением интенсивности болевого синдрома при невозможности проведения эпидуральной анальгезии [17].

Вместе с тем эффективность меперидина для обезболивания родов была поставлена под сомнение. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающим внутримышечное введение меперидина с солевым раствором, было установлено снижение уровня боли согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 30 минут. Несмотря на то что выраженность седации была более высокой в группе меперидина, неонатальные результаты были одинаковыми в обеих группах [11]. Другое исследование продемонстрировало сопоставимый уровень анальгезии при внутривенном введении 50 мг болюса меперидина и 1 г парацетамола, при этом частота побочных эффектов в группе меперидина составила 64% по сравнению с 0% в группе парацетамола, что ставит под сомнение необходимость внутривенного применения меперидина [18].

J. Singer и соавт. (2016), сравнивая парентеральное введение меперидина с мептазиолом для обезболивания родов, выявили двукратное увеличение частоты вторичных эпидуральных анальгезий вследствие неэффективности терапии

³ГБУЗ МО Московский областной перинатальный центр; 143900, Московская область, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, 12, Российская Федерация



меперидином. Другим важным различием между двумя наркотическими анальгетиками были значительно более низкие значения рН артерии пуповины ($p < 0,01$) у детей в группе меперидина [19]. По всей видимости, разница вызвана неодинаковой аффинностью рецепторов двух опиоидов – меперидин сильнее связывается с $\mu 2$ -опиоидными рецепторами и это, предположительно, приводит к угнетению дыхания и более длительному периоду полувыведения его у новорожденных.

При сравнительном исследовании анальгетического эффекта ремифентанила и меперидина для обезболивания родов была подтверждена меньшая эффективность последнего: интенсивность болевого синдрома, измеренная с помощью ВАШ, в течение первого часа после их введения снижалась на 25 мм больше в группе ремифентанила [20].

Введение фентанила предполагает быстрое обезболивание в сочетании с короткой продолжительностью действия и отсутствием активных метаболитов. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее эффективность подкожного и интраназального введения фентанила и внутримышечного введения меперидина для обезболивания родов продемонстрировало статистически значимое снижение уровня боли от исходных значений во всех группах. Согласно ВАШ, уровень боли снизился с 7,8–8 до 6,4–6,9; тем не менее у 50% рожениц в дальнейшем потребовалось проведение эпидуральной анальгезии. Введение меперидина чаще сопровождалось необходимостью адаптации новорожденных в кювезе: 29% по сравнению с 9 и 15% в группах фентанила. Удовлетворенность обезболиванием составила 44% в группе меперидина против 80 и 83% в группах фентанила [21].

Два других исследования показали удлинение первого и второго периода родов, более частое применение окситоцина и более низкую частоту кесарева сечения у рожениц, получавших фентанил методом PCA (patient-controlled analgesia – анальгезия, управляемая пациентом), в сравнении с группой без обезболивания. У новорожденных не отмечено статистически значимой разницы между группами, оцененными по шкале Апгар и по показателю газов пуповинной крови. Кроме того, частота сердечных сокращений, насыщение кислородом, частота дыхания, тошнота и уровень седации были сопоставимы между роженицами в обеих группах [10, 22]. По данным А. Moore и соавт. (2016), концентрация фентанила при его эпидуральном введении (280 мкг фентанила = 25 мкг/ч) сохраняется у новорожденных

в течение 24 часов послеродового периода в количестве, которое может давать клинические проявления [23]. Однако в пилотном исследовании М. Kokki и соавт. (2015) было обнаружено, что интраназальное введение фентанила матери в дозе 250 мкг или менее является безопасным для новорожденных. Концентрации фентанила при рождении у новорожденных были ниже уровня обнаружения [24].

Таким образом, анализ практического опыта применения меперидина для обезболивания родов выявил спорные моменты необходимости его использования: недостаточный анальгетический эффект в сочетании с отрицательным влиянием на организм плода/новорожденного. Вместе с тем трудности, обусловленные отсутствием разрешения на применение фентанила как более эффективного анальгетика при самопроизвольном родоразрешении, инициируют поиск новых эффективных неинвазивных методов обезболивания для создания возможной альтернативы регионарным методам.

Нейроаксиальные методы обезболивания

Исторический обзор D. Caton и соавт. (2002), посвященный обезболиванию самопроизвольных родов, положил начало дискуссии о противоречиях и нерешенных вопросах, связанных с влиянием эпидуральной анальгезии на организм матери, плода и новорожденного [25]. Анализируя научные обзоры, сравнивающие эпидуральный с другими методами обезболивания, необходимо отметить, что все они в определенной степени сфокусированы на клинической проблеме баланса между эффективным обезболивающим эффектом и возможным увеличением побочных реакций и/или неблагоприятных результатов у матери и ребенка [26].

В работе N.P. Patel и соавт. (2014) введение комбинации местного анестетика с наркотическим анальгетиком интратекально не сопровождалось увеличением случаев фетальной брадикардии [27]. Однако в обеих группах было зафиксировано нарастание количества отклонений от нормального фетального ритма в виде увеличения децелераций и снижение числа акцелераций. Тем не менее клинические последствия изменений фетального ритма не очевидны, поскольку возникновение аномалий ритма плода в ответ на анальгезию не приводило к увеличению оперативного родоразрешения. Наблюдаемые изменения сердечного ритма не коррелировали с клиническими результатами в раннем неонатальном периоде, включая показатели Апгар и газовый состав артериальной



и венозной крови плода. Один из предложенных механизмов фетальной брадикардии предполагает быстрое начало обезболивания, приводящее к дисбалансу плазменного адреналина и норадреналина, что, в свою очередь, может привести к гипертонусу матки [27]. Это подтверждается лабораторной работой на крысах, которая продемонстрировала повышенный тонус миометрия и сосудистого маточного сопротивления после снижения концентрации адреналина [28].

В случае проведения эпидуральной анальгезии только растворами местных анестетиков для получения эффективного обезболивания требуются более концентрированные растворы, что ожидаемо вызывает большую степень двигательного блока. Это было замечено для мышц таза, релаксация которых провоцировала формирование неправильного положения плода (задний вид) с увеличением дозы окситоцина, удлинение второго периода родов (~ 14 минут) и увеличение частоты инструментальных вагинальных родов [29]. Результаты рандомизированных исследований подтвердили: эпидуральная анальгезия не увеличивает частоту кесарева сечения [30, 31], но может быть связана с более высокой частотой оперативных вагинальных родов [32]. Таким образом, для снижения указанных осложнений необходима разработка оптимальных протоколов проведения эпидуральной анальгезии с учетом соотношения «риск – польза» для матери и плода.

Исследовательская группа P. Sultan (2013) продемонстрировала уменьшение частоты вакуум-экстракции при применении более низких концентраций местных анестетиков ($\leq 0,1\%$ бупивакаина или эквивалентная концентрация ропивакаина ($\leq 0,17\%$)), применяемых в родах, по сравнению со стандартными дозами ($0,25\%$ бупивакаина) [29]. Предполагаемый механизм, по мнению авторов, – сохранение двигательного тонуса и рефлекса изгнания. Как показали M. Heesen и соавт. (2015), на частоту инструментальных вагинальных родов у матери влияет не только концентрация препарата, но и режим его введения [33]. Авторами продемонстрирован повышенный риск вакуум-экстракции плода у рожениц, получающих эпидуральную анальгезию РСА-методом в сочетании с непрерывной инфузией в сравнении с одиночным РСА-режимом.

J. Singer и соавт. (2016), изучая материнские и неонатальные исходы при обезболивании опиоидными анальгетиками в сравнении с нейроаксиальными методами, подтвердили увеличение продолжительности родов, скорости введения окситоцина и интервала от начала обезболивания

до родоразрешения у рожениц, получавших эпидуральную анальгезию, при этом количество инструментальных вагинальных родов было сопоставимо между группами [19]. Таким образом, остается спорным: это эпидуральная анальгезия выступает причиной удлинения родов или женщины с продолжительными родами больше нуждаются в эпидуральном обезболивании. Авторы отметили, что самыми продолжительными были роды у женщин, первоначально получавших наркотические анальгетики с последующим переходом на эпидуральное обезбоживание. Следовательно, вполне возможно, что увеличение продолжительности этих родов может быть связано с каким-то иным фактором. Среди возможных стоит упомянуть цервикальную дистонию или диспропорцию между размерами головки плода и внутренними размерами таза [34]. Удовлетворенность обезбоживанием была достоверно выше у женщин с эпидуральной анальгезией, применявшейся как исходно, так и после наркотических анальгетиков. Неонатальные исходы были сопоставимы между группами.

У матерей, получающих эпидуральную анальгезию, чаще отмечается развитие лихорадки во время родов [35]. Как считают многие исследователи, связь эпидуральной анальгезии с лихорадкой, вероятно, объясняется неинфекционными причинами, среди которых наиболее значимая – нарушенная терморегуляция [35]. Краткий и подробный обзор этой темы завершается тем, что эпидуральная анальгезия не влияет отрицательно на способность ребенка и матери к грудному вскармливанию [36]. Наиболее важными факторами успеха грудного вскармливания считаются поддержка и обучение матери.

Ингаляционная анальгезия

Поиск методов защиты организма от болевой агрессии привел к возобновлению работ по изучению неинвазивных безопасных и эффективных методов обезбоживания родов и, в частности, ингаляционной анальгезии, которая может применяться как отдельно, так и в сочетании с другими методами [37, 38]. Используя субанестетические дозы анестетиков, ингаляционная анальгезия позволяет добиться быстрой индукции и эффективности в минимально короткий срок. Отсутствие влияния на физиологию схваток дает возможность начать введение анестетика в любой момент.

Среди ингаляционных анестетиков, наиболее широко применяемых на территории Российской Федерации при родоразрешении, можно отметить закись азота, что, вероятно, связано с ее широкой



доступностью и легкостью проведения методики. Закись азота легко проникает через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери / плода достигает 0,8 в течение 15 минут непрерывной ингаляции, не оказывая влияния на маточные сокращения и частоту сердечных сокращений плода [39]. Закись азота не подвергается метаболизму, а быстро и полностью устраняется легкими новорожденного с началом дыхания вне зависимости от длительности ингаляции. Материнские гипоксемические эпизоды, возникающие в результате гипервентиляции во время схваток, компенсируются увеличенным FiO_2 кислород-закисной смеси Энтонкса ($N_2O:O_2 - 50:50\%$) и оказывают незначительное влияние на оценку по шкале Апгар, сосательный рефлекс, неврологические и адаптивные показатели и кислотно-щелочное состояние [40].

Тем не менее эффективность и безопасность применения закиси азота подвергаются критике [41]. Учитывая ее дозозависимый анальгетический эффект, при использовании в концентрации 50–70% отмечено увеличение у матери таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, слабость и головокружение [42], а при более низких концентрациях анальгетический эффект закиси азота вызывает сомнения. При этом ряд авторов указывают, что для прерывистого метода введения закиси больше характерны тошнота, сухость во рту (31%) и головная боль (20%), тогда как для постоянного – головокружение, сонливость (40%) и рвота (11%) [43].

При сравнительном исследовании эффективности и безопасности внутримышечного меперидина с ингаляционным введением 50% закиси азота (Энтонкс) для обезболивания родов была продемонстрирована большая эффективность последнего в краткосрочной перспективе (в течение 30 минут), однако не было существенной разницы в анальгетическом эффекте между группами через 60 минут после введения. Не выявлено значимых различий в показателях Апгар и продолжительности первой и второй стадии родов, а также побочных эффектах, за исключением сухости во рту, что значительно чаще встречалось у рожениц в группе с оксидом азота [44].

Детальный анализ различных аспектов влияния ингаляционной анальгезии на организм матери и новорожденного послужил основой систематического обзора, проведенного T. Klomp и соавт. (2012). Авторы проанализировали 26 исследований, включающих 2959 рожениц, получавших для обезболивания родов ингаляции закиси азота или производных флурана [37]. Сравнительный анализ закиси азота и производных флурана

продемонстрировал лучший анальгетический эффект последних. Однако применение десфлурана сопровождалось развитием ретроградной амнезии у 20% рожениц [45]. Более частое возникновение тошноты у матери зарегистрировано в группе закиси азота, различий в частоте развития рвоты не зафиксировано. Применение производных флурана не оказывало влияния на первый контакт матери / ребенка в течение первого часа, кормление грудью, необходимость в проведении интенсивной терапии.

Наивысшая эффективность для обезболивания родов получена для севофлурана [41]. По данным S.T. Yeо и соавт. (2007), севофлуран обеспечивал более высокий уровень анальгезии, но был связан с большей степенью седации по сравнению с группой Энтонкса. Тем не менее ни одна из рожениц не испытывала выраженную сонливость, все были в состоянии выполнить команды на протяжении всего периода исследования. В группе Энтонкса достоверно чаще зафиксировано увеличение рвоты, что не отмечено для группы севофлурана. Оценивая степень удовлетворенности обезболиванием родов, все женщины отдали предпочтение севофлурану, расценивая седативный эффект как благоприятный [41].

В первом экспериментальном исследовании влияния севофлурана как возможной причины дисбаланса реактивных форм кислорода в женской репродуктивной системе было продемонстрировано отсутствие его влияния на активность антиоксидантных систем в яичнике крысы. Полученный результат свидетельствует о безопасности применения севофлурана у женщин репродуктивного возраста [46].

На данный момент экспериментальные работы на грызунах являются основополагающими исследованиями нейротоксичности, связанной с анестезией [47]. Влияние различных анестетиков на развивающийся мозг оценивается как гистологически, так и функционально. Гистологическая оценка в значительной степени определяет выраженность и локализацию апоптозных клеток, тогда как функциональные характеристики включают моторную функцию и память. Так, G.K. Istaphanous и соавт. (2011) сообщили об усилении степени апоптоза в мозге крыс на 7–8-е сутки после рождения непосредственно после воздействия 7,3% десфлурана, 1,6% изофлурана или 3,2% севофлурана в течение 6 часов, что предполагает возможную нейротоксичность применяемых ингаляционных анестетиков [48]. Однако наличие апоптозных участков в мозге вскоре после анестезии не обязательно свидетельствует



о функциональных нарушениях. Это указывает на необходимость дальнейших исследований степени влияния севофлурана и десфлурана. В большинстве работ основное внимание уделяется локализации и степени апоптоза в развивающемся мозге. Вместе с тем важно понимание влияния ингаляционных анестетиков на формирование синапсов. A. Briner и соавт. (2010) изучали влияние ингаляционных анестетиков на новорожденных крыс (16-е сутки после рождения), период развития которых характеризуется интенсивным синаптогенезом в коре головного мозга [49]. Крыс подвергали воздействию 1,5% изофлурана, 2,5% севофлурана или 7% десфлурана в течение 30, 60 или 120 минут. В отличие от исследования, проведенного B.P. Head и соавт. (2009) [50], все ингаляционные анестетики увеличивали плотность дендрита в данной возрастной группе и не вызывали значительного нейроапоптоза.

T. Yang и соавт. (2012) установили наличие нейропротективного эффекта субанестетических доз севофлурана и ксенона при внутриутробной перинатальной асфиксии у крыс [51]. Оба анестетика уменьшали число апоптозных нейронов и повышали жизнеспособность клеток в гиппокампе, о чем свидетельствовало улучшение когнитивных функций на 50-й день после рождения по сравнению с контрольной группой. Эти данные говорят о том, что севофлуран и ксенон могут быть эффективными в предотвращении и лечении ишемическо-гипоксического поражения центральной нервной системы у плода и новорожденного и должны быть исследованы в дальнейших клинических испытаниях.

Заключение

Сегодня обезболивание родов представляется важным аспектом родовспоможения, так как оказывает значительное влияние на процесс, качество, результат и стоимость медицинского обслуживания родов. С этих позиций одной из наиболее актуальных, до конца не разрешенных и требующих новых изысканий проблем

выступает эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения при родоразрешении беременных через естественные родовые пути.

Применение наркотических анальгетиков представляет собой дешевую альтернативу регионарным методам, но несет в себе риски недостаточного обезболивания с развитием побочных реакций в виде тошноты, рвоты, сонливости у матери и дыхательной депрессии новорожденного. В свою очередь, проведение регионарной анальгезии наряду с техническими трудностями сопряжено с определенной релаксацией мышц таза, более частым формированием неправильного положения плода и удлинением второго периода родов. Значимые риски возникают при применении длительной эпидуральной анальгезии у рожениц с фетоплацентарной недостаточностью и внутриутробной гипоксией плода, результатом чего становятся нарастание метаболического ацидоза и проявление токсического действия препарата на плод.

Использование закиси азота для обезболивания родов утратило свою популярность по причине недостаточного анальгетического эффекта, сопоставимого с таковым для меперидина, а также высокой частоты побочных эффектов, что делает ее применение в родах сомнительным. Анализируя немногочисленные работы, посвященные применению ингаляционной анальгезии в родах на основе производных флурана, необходимо отметить отсутствие работ, в которых бы детально освещались вопросы как безопасности применения, так и влияния ингаляционного анестетика на организм матери и ребенка, плодово-плацентарный кровоток, на перинатальные и акушерские исходы.

Таким образом, кажущееся на первый взгляд благополучие методов обезболивания родов следует признать относительным, и мы не можем считать окончательно решенными многие вопросы анестезиологического пособия с точки зрения воздействия на материнский организм и состояние плода и новорожденного. ☺

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

- Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anaesth.* 2004;51(6):586–609. doi: 10.1007/BF03018403.
- Caton D. The history of obstetric anesthesia. In: Chestnut DH, editor. *Obstetric Anesthesia, Principles and Practice.* 2nd ed. New York: Mosby; 1999. p. 1–13.
- Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):1–6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01944.x.
- Dreiling M, Bischoff S, Schiffner R, Rupprecht S, Kiehntopf M, Schubert H, Witte OW, Nathanielsz PW, Schwab M, Rakers F. Stress-induced decrease of uterine blood flow in sheep is mediated by alpha 1-adrenergic receptors. *Stress.* 2016;19(5):547–51. doi: 10.1080/10253890.2016.1203417.
- Rakers F, Bischoff S, Schiffner R, Haase M, Rupprecht S, Kiehntopf M, Kühn-Velten WN, Schubert H, Witte OW, Nijland MJ, Nathanielsz PW, Schwab M. Role of catecholamines



- in maternal-fetal stress transfer in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):684.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.020.
6. Reynolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(1):38–50. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.08.004.
7. Scarth E, Smith S. *Drugs in anaesthesia and intensive care.* 5th ed. Oxford University Press; 2016. 390 p. doi: 10.1093/med/9780198768814.001.0001.
8. Wee MY, Tuckey JP, Thomas PW, Burnard S. A comparison of intramuscular diamorphine and intramuscular pethidine for labour analgesia: a two-centre randomised blinded controlled trial. *BJOG.* 2014;121(4):447–56. doi: 10.1111/1471-0528.12532.
9. Stocki D, Matot I, Einav S, Eventov-Friedman S, Ginosar Y, Weiniger CF. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanyl analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women. *Anesth Analg.* 2014;118(3):589–97. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a7cd1b.
10. Markley JC, Rollins MD. Non-neuraxial labor analgesia: options. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(2):350–64. doi: 10.1097/GRF.0000000000000277.
11. Phillips SN, Fernando R, Girard T. Parenteral opioid analgesia: does it still have a role? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):3–14. doi: 10.1016/j.bpa.2017.02.002.
12. Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):80–8. doi: 10.1093/bja/aet153.
13. Ullman R, Smith LA, Burns E, Mori R, Dowswell T. Parenteral opioids for maternal pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007396. doi: 10.1002/14651858.CD007396.pub2.
14. Tomson G, Garle RI, Thalme B, Nisell H, Nylund L, Rane A. Maternal kinetics and transplacental passage of pethidine during labour. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(5):653–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01432.x.
15. Caldwell J, Wakile LA, Notarianni LJ, Smith RL, Correy GJ, Lieberman BA, Beard RW, Finnie MD, Snedden W. Maternal and neonatal disposition of pethidine in childbirth – a study using quantitative gas chromatography-mass spectrometry. *Life Sci.* 1978;22(7):589–96. doi: 10.1016/0024-3205(78)90338-7.
16. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Philipson EH, Syracuse CD. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. II. Fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):410–5. doi: 10.1016/0002-9378(85)90314-X.
17. El-Refaie TA, El-Said MM, Shoukry AA, Khafagy SM, El-Din AS, Badawy MM. Meperidine for uterine dystocia and its effect on duration of labor and neonatal acid-base status: a randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(2):383–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01719.x.
18. Elbohuty AE, Abd-Elrazek H, Abd-El-Gawad M, Salama F, El-Shorbagy M, Abd-El-Maeboud KH. Intravenous infusion of paracetamol versus intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(1):7–10. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.01.025.
19. Singer J, Jank A, Amara S, Stepan PD, Kaisers U, Hoehne C. Efficacy and effects of parenteral pethidine or meptazinol and regional analgesia for pain relief during delivery. A comparative observational study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(9):964–71. doi: 10.1055/s-0042-111009.
20. Leong WL, Sng BL, Sia AT. A comparison between remifentanyl and meperidine for labor analgesia: a systematic review. *Anesth Analg.* 2011;113(4):818–25. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182289fe9.
21. Fleet J, Belan I, Jones MJ, Ullah S, Cyna AM. A comparison of fentanyl with pethidine for pain relief during childbirth: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2015;122(7):983–92. doi: 10.1111/1471-0528.13249.
22. Miyakoshi K, Tanaka M, Morisaki H, Kim SH, Hosokawa Y, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y. Perinatal outcomes: intravenous patient-controlled fentanyl versus no analgesia in labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(4):783–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02044.x.
23. Moore A, el-Bahrawy A, Hatzakorizan R, Li-Pi-Shan W. Maternal epidural fentanyl administered for labor analgesia is found in neonatal urine 24 hours after birth. *Breastfeed Med.* 2016;11(1):40–1. doi: 10.1089/bfm.2015.0173.
24. Kokki M, Westeren-Punnonen S, Hautajarvi H, Heinonen S, Mazzei M, Määttä S, Paalanen E, Kokki H. Neonatal safety of maternal fentanyl during labour. *Br J Anaesth.* 2015;115(4):636–8. doi: 10.1093/bja/aev314.
25. Caton D, Frölich MA, Euliano TY. Anesthesia for childbirth: controversy and change. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Nature):S25–30.
26. Kelly A, Tran Q. The optimal pain management approach for a laboring patient: a review of current literature. *Cureus.* 2017;9(5):e1240. doi: 10.7759/cureus.1240.
27. Patel NP, El-Wahab N, Fernando R, Wilson S, Robson SC, Columb MO, Lyons GR. Fetal effects of combined spinal-epidural vs epidural labour analgesia: a prospective, randomised double-blind study. *Anaesthesia.* 2014;69(5):458–67. doi: 10.1111/anae.12602.
28. Segal S, Csavoy AN, Datta S. The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. *Anesth Analg.* 1998;87(4):864–9. doi: 10.1213/0000539-199810000-00022.
29. Sultan P, Murphy C, Halpern S, Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2013;60(9):840–54. doi: 10.1007/s12630-013-9981-z.
30. Gimovsky AC, Guarente J, Berghella V. Prolonged second stage in nulliparous with epidurals: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(4):461–5. doi: 10.1080/14767058.2016.1174999.
31. Anwar S, Anwar MW, Ahmad S. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27(1):146–50.
32. Hasegawa J, Farina A, Turchi G, Hasegawa Y, Zanella M, Baroncini S. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome. *J Anesth.* 2013;27(1):43–7. doi: 10.1007/s00540-012-1480-9.
33. Heesen M, Böhmer J, Klöhr S, Hofmann T, Ros-saint R, Straube S. The effect of adding a background infusion to patient-controlled epidural labor analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2015;121(1):149–58. doi: 10.1213/ANE.0000000000000743.
34. Schneider H. Mütterliche und kindliche Risiken der protrahierten Geburt. *Gynäkologe.* 1998;31:734–7. doi: 10.1007/PL00003157.
35. Sharpe EE, Arendt KW. Epidural labor analgesia and maternal fever. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(2):365–74. doi: 10.1097/GRF.0000000000000270.
36. Kranke P, Frambach T, Schelling P, Wirbelauer J, Schaefer C, Stamer U. Anaesthesia and breast-feeding: should breast-feeding be discouraged? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2011;46(5):304–11. doi: 10.1055/s-0031-1277971.
37. Klomp T, van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro-Janssen AL. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD009351. doi: 10.1002/14651858.CD009351.pub2.
38. Anwari JS, Khalil L, Terkawi AS. Efficacy of the methoxyflurane as bridging analgesia during epidural placement in laboring parturient. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(4):370–5. doi: 10.4103/1658-354X.159457.
39. Parsa P, Saeedzadeh N, Roshanaei G, Shobeiri F, Hakemzadeh F. The effect of Entonox on labour pain relief among nulliparous women: a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):QC08–11. doi: 10.7860/JCDR/2017/21611.9362.
40. Agah J, Baghani R, Safiabadi Tali SH, Tabarraei Y. Effects of continuous use of Entonox in comparison with intermittent method on obstetric outcomes: a randomized clinical trial. *J Pregnancy.* 2014;2014:245907. doi: 10.1155/2014/245907.
41. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(1):110–5. doi: 10.1093/bja/ael327.



42. Attar AS, Feizabadi AS, Jarahi L, Feizabadi LS, Sheybani S. Effect of Entonox on reducing the need for Pethidine and the Relevant Fetal and Maternal Complications for Painless Labor. *Electron Physician*. 2016;8(12):3325–32. doi: 10.19082/3325.
43. Agah J, Baghani R, Tabaraei Y, Rad A. Maternal side-effects of continuous vs. intermittent method of Entonox during labor: a randomized clinical trial. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(2): 641–6.
44. Mobaraki N, Yousefian M, Seifi S, Sakaki M. A randomized controlled trial comparing use of Entonox with Pethidine for pain relief in primigravid women during the active phase of labor. *Anesth Pain Med*. 2016;6(4):e37420. doi: 10.5812/aapm.37420.
45. Abboud TK, Swart F, Zhu J, Donovan MM, Peres Da Silva E, Yakal K. Desflurane analgesia for vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(2):259–61. doi: https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04053.x.
46. Yılmaz Doğru H, Benli I, Doğru S. The oxidative/anti-oxidative effects of sevoflurane on reproductive system of females: an experimental study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017;14(4):228–32. doi: 10.4274/tjod.78871.
47. Morimoto Y, editor. *Anesthesia and Neurotoxicity*. Springer Japan; 2017. 167 p.
48. Istaphanous GK, Howard J, Nan X, Hughes EA, McCann JC, McAuliffe JJ, Danzer SC, Loepke AW. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology*. 2011;114(3): 578–87. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182084a70.
49. Briner A, De Roo M, Dayer A, Muller D, Habre W, Vutskits L. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*. 2010;112(3):546–56. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181cd7942.
50. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology*. 2009;110(4): 813–25. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819b602b.
51. Yang T, Zhuang L, Rei Fidalgo AM, Petrides E, Terrando N, Wu X, Sanders RD, Robertson NJ, Johnson MR, Maze M, Ma D. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2012;7(5):e37020. doi: 10.1371/journal.pone.0037020.

Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor

E.Yu. Upriamova¹ • E.M. Shifman² • A.M. Ovezov² • S.V. Novikova¹ • A.G. El'chaninova¹ • O.V. Chaplygina³

Labor analgesia is an important aspect of obstetrics, because it significantly influences the process, quality, result and costs of medical management of labor and delivery. From this perspective, one of the most urgent and not fully resolved issues, that requires further studies, is the efficacy and safety of anesthesiological management of spontaneous vaginal delivery. The review presents detailed information on the effects of labor pain on the fetus and on pathophysiological characteristics of the mother giving spontaneous vaginal birth. The authors discuss the influence of narcotic analgesics, neuroaxial analgesia and inhalation analgesia on perinatal and obstetric outcomes, duration of labor and delivery, rates of surgical delivery, with assessment of their side effects, patient's satisfaction with the quality of analgesia, as well as fetal status at birth, neurological status and umbilical blood gases. The use of narcotic analgesics is associated with the risks of inadequate analgesia and such adverse reactions as nausea, vomiting, dizziness in the mother and respiratory suppression in the newborn. Regional analgesia with highly concentrated analgesic solution is associated with pelvic muscle relaxation that may result in the fetus malposition and an increase in duration of delivery.

Inhalation of nitrogen monoxide for labor analgesia is no longer used due to its low effectiveness and frequent side effects. The analysis of few publications on the use of inhalation anesthesia with flurane derivatives shows an absence of papers with detailed description of its safety, maternal and fetal effects of an inhalational anesthetic and its influence on perinatal and obstetric outcomes. Thus, the apparent well-doing of the methods used for labor analgesia and anesthesia is rather relative, and we believe that many issues of anesthesiological management have not been unequivocally resolved from the perspective of their effects on the mother, fetus and the newborn.

Key words: labor pain, fetus, inhalation anesthesia, narcotic analgesic, epidural analgesia, spontaneous delivery, caesarian section

For citation: Upriamova EYu, Shifman EM, Ovezov AM, Novikova SV, El'chaninova AG, Chaplygina OV. Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):137–45. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145.

Received 14 March 2018; accepted 4 May 2018

Ekaterina Yu. Upriamova – MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology and Intensive Care¹
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 710 38 35.
E-mail: kvyalikova@gmail.com

Efim M. Shifman – MD, PhD, Professor, Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty²

Aleksey M. Ovezov – MD, PhD, Head of the Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty; Head of Department of Anaesthesiology²

Svetlana V. Novikova – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department¹

Anastasiya G. El'chaninova – MD, Postgraduate Student, Observational Obstetric Department¹

Oksana V. Chaplygina – MD, Head of Anesthesiology and Critical Care Department³

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Moscow Regional Perinatal Center; 12 Shosse Entuziastov, Balashikha, Moskovskaya oblast', 143900, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Обзор

Кавернозные мальформации у детей: обзор литературы

Попов В.Е.¹ • Лившиц М.И.² • Башлачев М.Г.³ • Наливкин А.Е.¹

Попов Владимир Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение детской хирургии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 294 06 79.

E-mail: 1popov1@list.ru

Лившиц Матвей Игоревич – канд. мед. наук, доцент, заведующий нейрохирургическим отделением, Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков²

Башлачев Михаил Григорьевич – врач-нейрохирург, Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Университетская клиническая больница № 3³

Наливкин Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор курса детской хирургии, факультет усовершенствования врачей¹

Кавернозная мальформация (КМ) относится к редким сосудистым патологиям головного мозга у детей. В общей популяции частота встречаемости КМ составляет от 0,1 до 0,9%, четверть из этих случаев приходится на детский возраст. В обзорной статье проанализированы данные 17 публикаций серий наблюдений детей с каверномами центральной нервной системы. Описаны этиология, патогенез, особенности клинической картины, методы диагностики и лечения, прогноз и исходы лечения данной патологии в педиатрической практике. В большинстве опубликованных исследований хирургическому лечению подверглись от 35,3 до 100% КМ, диагностированных в период кровоизлияния. Мало описаны показания к хирургическому лечению КМ, и этот вопрос остается открытым по сей день. Не определена и однозначная тактика лечения каверном глубокой локализации (ствол мозга, таламус и базальные ядра), бессимптомных супратенториальных каверном и КМ,

расположенных в области функционально значимых зон коры больших полушарий. Не сформированы показания к объему операции у пациентов с КМ и симптоматической эпилепсией. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения в многоцентровых и рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: кавернозная мальформация, кавернозная гемангиома головного мозга, центральная нервная система, сосудистая патология головного мозга, эпилепсия, дети, диагностика, хирургическое лечение, исход

Для цитирования: Попов ВЕ, Лившиц МИ, Башлачев МГ, Наливкин АЕ. Кавернозные мальформации у детей: обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):146–59. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-146-159.

Поступила 30.03.2018;
принята к публикации 14.05.2018

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Актуальность проблемы диагностики и лечения детского геморрагического инсульта обусловлена тяжелым течением заболевания, часто приводящим к инвалидизации и летальному исходу. Всемирная организация здравоохранения (1995) характеризует детский геморрагический инсульт как быстрое развитие клинических признаков

фокального или общего нарушения мозговых функций, сохраняющихся 24 часа и больше, которые могут приводить к смерти и не имеют других причин, кроме нарушения мозгового кровообращения, у пациента в возрасте от 1 месяца до 18 лет. По разным оценкам, заболеваемость детским геморрагическим инсультом составляет от 0,7 до 5,1 случая на 100 000 детского населения



в год [1]. Многолетнее изучение структуры геморрагического инсульта в детской практике показало, что его ведущей причиной у 59% детей становятся сосудистые мальформации головного мозга [2]. Выделяют четыре категории сосудистых пороков в порядке убывания частоты внутричерепных кровоизлияний: артериовенозные мальформации, каверномы, венозные пороки и капиллярные телеангиэктазии [3]. Кавернозные мальформации (КМ) с массивным внутричерепным кровоизлиянием у детей составляют менее 1% от всех внутричерепных объемных образований и 5–10% от всех сосудистых мальформаций центральной нервной системы [4]. У детей чаще, чем у взрослых, возникают тяжелые, угрожающие жизни кровоизлияния из кавернозных ангиом с развитием дислокационного синдрома [3]. В настоящее время нет единого мнения по протоколу диагностики и подходу к хирургическому лечению сосудистых мальформаций головного мозга. Отсутствует и четкий алгоритм лечения КМ, в особенности глубинной локализации. Обобщение данных литературы по этому вопросу представляется актуальным.

В этой связи нами предпринят поиск русскоязычных и англоязычных источников в базе данных Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Академия Google (<https://scholar.google.ru/>) по ключевым словам “cerebral cavernous malformation”, “brain cavernous hemangioma”, “brain vascular malformations”. Из результатов поиска исключены серии наблюдений взрослых пациентов.

Определение

Кавернозная венозная мальформация головного мозга, известная также как кавернозная гемангиома, или кавернома, – часто встречающаяся сосудистая патология с характерными изменениями на магнитно-резонансной томографии (МРТ), относится к доброкачественным очаговым сосудистым аномалиям [4–7].

Морфология

Кавернозные мальформации представляют собой конгломерат различных по величине сосудистых полостей, наполненных кровью и сообщающихся между собой. Макроскопически напоминают ежевику или тутовую ягоду. Микроскопически выглядят как система сообщающихся сосудистых полостей различной величины, наполненных кровью и разделенных соединительнотканными перегородками. Стенки каверн выстланы эндотелием, имеющим самостоятельный каркас,

мышечные и эластичные волокна отсутствуют. Ткань мозга в структуре КМ отсутствует, в них выявляют кисты, отдельные участки тромбирования, склероза, кальцификации. По периферии КМ возможно отложение гемосидерина [5, 7–14]. Эти аномалии относят к гамартомам, то есть к образованиям, не проявляющим митотической активности, а увеличивающим свои размеры по другим механизмам [6].

Эпидемиология

Частота встречаемости КМ в общей популяции варьирует в пределах 0,1–0,9% [5, 8, 9, 14–17], при этом на ее долю в структуре всей сосудистой патологии центральной нервной системы приходится от 1,7 до 42% у детей [5, 6] и от 5 до 25% у взрослых [18, 19]. В проанализированной нами литературе с 1991 г. мы обнаружили описание 17 серий наблюдений детей с КМ центральной нервной системы. Данные, полученные из этих исследований, были обобщены в табл. 1 и 2. В русскоязычной литературе описаны две большие серии пациентов, но авторы не выделяли КМ у детей [18, 19].

Большинство авторов отметили преобладание КМ у мальчиков в соотношении 1,86:1 [3, 5, 6, 8, 9, 12, 20, 21, 24, 26–31], и только в одной публикации КМ чаще встречались у девочек – 1,25:1 [22]. При обобщении данных 17 серий наблюдений среднее соотношение мальчики/девочки составило 1,29:1. Многие авторы описывают два пика клинической манифестации КМ: до 3 лет и в старшем школьном возрасте [3, 5, 10, 15, 32].

В целом ежегодный риск геморрагии колебался от 0,013 до 16,5%, что в среднем в 2–4 раза чаще, чем у взрослых [33].

Каверномы могут быть множественными, с частотой встречаемости до 34% [3, 5, 8, 9, 16, 31, 33]. Среди КМ центральной нервной системы на наследственные формы приходится 75–80% [5, 14, 17].

Классификация

В настоящее время не существует универсальной классификации КМ у детей. Большинство авторов исходят из топографо-анатомической локализации или клинических проявлений [3, 5, 9–11, 31, 34].

W.N. Al-Holou и соавт. предложили классификацию, основанную на сроках появления клинических проявлений, и выделили 3 группы: бессимптомные, острые и хронические каверномы [16].

С практической точки зрения наиболее проста и понятна классификация M.C. Amato и соавт. [8], позволяющая разработать тактику лечения

**Таблица 1.** Анализ 17 серий наблюдений кавернозных мальформаций центральной нервной системы у детей

Источник	Количество наблюдений, абс. (%)								
	всего	возраст	м/д	семейные КМ	множественные КМ	локализация			
						супра/суб	таламус и базальные ганглии	ствол мозга	мозжечок
Mazza С. и соавт., 1991 [20]	17	18 мес. – 16 лет	1,12:1	4 (23,5)	2 (11,7)	15:2	2 (11,7)	2 (11,7)	0
Scott R.M., 1991 [21]	19	7 мес. – 17 лет	1,11:1	5 (26,3)	5/19 (26,3)	12:6	2 (10,5)	4 (21)	2 (10,5)
Giulioni M. и соавт., 1994 [22]	18	10 мес. – 17 лет	1:1,25	0	0	15:2	н/д	0	2 (11,1)
Di Rocco С. и соавт., 1997 [23]	24	6 мес. – 15 лет	н/д	0	2 (8,3)	20:4	н/д	н/д	н/д
Mottolese С. и соавт., 2001 [24]	36	9 мес. – 17 лет	1,4:1	4 (11,1)	н/д	23:12	6 (16,7)	7 (19,4)	5 (13,8)
Орлов Ю.А. и Орлов М.Ю., 2004 [6]	34	< 1 года – 17 лет	1,62:1	н/д	0	31:3	8 (23,5)	2 (5,9)	1 (2,9)
Хачатрян В.А. и соавт., 2006 [25]	22	4 года – 17 лет	н/д	н/д	н/д	18:4	3 (13,6)	1 (4,6)	3 (13,6)
Mottolese С. и соавт., 2007 [26]	47	9 мес. – 17 лет	1,61:1	н/д	8 (17)	38:8	9 (19,5)	5 (10,7)	3 (6,5)
Lee J.W. и соавт., 2008 [3]	33	1 год – 20 лет	1,2:1	0	0	27:6	3 (9,1)	5 (15,1)	1 (3)
Acciarri N. и соавт., 2009 [5]	42	10 мес. – 17 лет	1:1	1 (2,3)	5 (11,9)	35:5	0	2 (4,7)	3 (7,1)
Xia С. и соавт., 2009 [27]	66	15 мес. – 17 лет	1,53:1	1 (1,5)	7 (10,6)	59:6	1 (1,5)	2 (3)	4 (6)
Consales A. и соавт., 2010 [28]	32	2 дня – 17 лет	1,13:1	3 (9,3)	8 (25)	24:8	1 (3,1)	6 (18,7)	2 (6,2)
Bigi S. и соавт., 2011 [29]	20	7 мес. – 16 лет	1,86:1	0	2 (10)	17:4	н/д	н/д	н/д
Hugelshofer M. и соавт., 2011 [9]	79	4 мес. – 17 лет	1,07:1	1 (1,2)	3 (3,8)	> 74: н/д	н/д	н/д	н/д
Song J. и соавт., 2011 [30]	85	6 мес. – 17,9 года	1,66:1	9 (10,6)	9 (10,6)	65:23	8 (9,4)	13 (15,3)	10 (11,8)
Amato M.C. и соавт., 2013 [8]	30	6 мес. – 17 лет	1,5:1	5 (16,6)	5 (16,6)	23:7	4 (13,3)	5 (16,6)	2 (6,6)
Gross В.А. и соавт., 2016 [31]	167	1 мес. – 21 год	1,17:1	17 (10,2)	25 (15)	190:34	16 (7,3)	18 (8,1)	14 (6,3)
Суммарно	771		409:316 (1,29:1)	46 / 668 (6,89)	84 / 713 (11,78)	612:133 (78,3:21,7)	62 / 684 (9,06)	72 / 702 (10,26)	52 / 702 (7,41)

КМ – кавернозные мальформации, м/д – мальчики / девочки, супра/суб – супратенториальные / субтенториальные, н/д – нет данных



Таблица 2. Анализ 17 серий наблюдений кавернозных мальформаций центральной нервной системы у детей по клинической картине и результатам хирургического лечения

Источник	Количество наблюдений, абс. (%)									
	клиническая картина						результаты хирургического лечения			
	СС	ГБ	ОНД	ВЧК	БС	ОЛ	Ул	БИ	Ух	Л
Mazza С. и соавт., 1991 [20]	4 / 17 (23,5)	н/д	н/д	12 / 17 (70,5)	0	15 / 17 (88,2)	11 / 15 (73,3)	1 / 15 (6,6)	3 / 15 (20)	0
Scott R.M., 1991 [21]	5 / 18 (27,7)	7 / 18 (38,8)	13 / 18 (72,2)	12 / 18 (66,6)	0	19 / 19 (100)	17 / 19 (89,4)	0	2 / 19 (10,5)	0
Giulioni M. и соавт., 1994 [22]	11 / 17 (64,7)	1 / 17 (5,8)	5 / 17 (29,4)	н/д	0	17 / 18 (94,4)	14 / 17 (82,3)	3 / 17 (17,6)	0	0
Di Rocco С. и соавт., 1997 [23]	13 / 24 (54,1)	н/д	10 / 24 (41,6)	19 / 24 (79,1)	0	24 / 24 (100)	23 / 24 (95,8)	0	0	1 / 24 (4,1)
Mottolese С. и соавт., 2001 [24]	16 / 35 (45,7)	1 / 35 (2,8)	10 / 35 (28,5)	19 / 36 (52,7)	5 / 36 (13,8)	35 / 36 (97,2)	30 / 35 (85,7)	3 / 35 (8,5)	2 / 35 (5,7)	0
Орлов Ю.А. и Орлов М.Ю., 2004 [6]	15 / 34 (44,1)	19 / 34 (55,9)	19 / 34 (55,9)	19 / 34 (55,9)	0	12 / 34 (35,3)	8 / 12 (66,7)	2 / 12 (16,7)	1 / 12 (8,3)	1 / 34 (2,9)
Хачатрян В.А. и соавт., 2006 [25]	5 / 22 (22,7)	8 / 22 (36,4)	5 / 22 (22,7)	8 / 22 (36,4)	0	22 / 22 (100)	18 / 22 (81,8)	4 / 22 (18,2)	0	0
Mottolese С. и соавт., 2007 [26]	12 / 46 (26,1)	45 / 46 (97,8)	н/д	34 / 46 (73,9)	0	47 / 47 (100)	43 / 47 (91,5)	0	4 / 47 (8,5)	0
Lee J.W. и соавт., 2008 [3]	19 / 33 (57,6)	н/д	н/д	25 / 33 (75,7)	0	25 / 33 (75,7) и 8 / 33 (24,2) – РХ	29 / 33 (87,9)	4 / 33 (12,1)	0	1 / 33 (3)
Acciarri N. и соавт., 2009 [5]	28 / 40 (70)	11 / 40 (27,5)	16 / 40 (40)	17 / 40 (42,5)	0	42 / 42 (100)	29 / 42 (69)	10 / 42 (23,8)	3 / 42 (7,1)	0
Xia С. и соавт., 2009 [27]	31 / 65 (47,7)	30 / 65 (46,2)	8 / 65 (12,3)	13 / 65 (20)	2 / 65 (3,1)	62 / 66 (93,9)	43 / 46 (93,5)	1 / 46 (2,2)	2 / 46 (4,3)	0
Consales A. и соавт., 2010 [28]	13 / 32 (40,6)	6 / 32 (18,8)	7 / 32 (21,8)	21 / 32 (65,6)	0	28 / 32 (87,5)	27 / 28 (96,4)	1 / 28 (3,5)	0	0
Bigi S. и соавт., 2011 [29]	7 / 20 (35)	3 / 20 (15)	5 / 20 (25)	17 / 20 (85)	3 / 20 (15)	10 / 20 (50)	7 / 10 (70)	2 / 10 (20)	1 / 10 (10)	0
Hugelshofer M. и соавт., 2011 [9]	41 / 79 (51)	8 / 79 (10)	14 / 79 (18)	18 / 79 (23)	0	79 / 79 (100)	39 / 52 (72)	12 / 52 (22,2)	1 / 52 (1,8)	0
Song J. и соавт., 2011 [30]	43 / 85 (50,6)	н/д	29 / 85 (34,1)	38 / 85 (44,7)	4 / 85 (4,7)	80 / 85 (94,1)	60 / 80 (75)	18 / 80 (22,5)	2 / 80 (2,5)	0
Amato M.C. и соавт., 2013 [8]	16 / 30 (53,3)	15 / 30 (50)	11 / 30 (36,6)	16 / 30 (53,3)	0	26 / 30 (86,7)	23 / 26 (88,5)	0	3 / 26 (11,5)	0
Gross В.А. и соавт., 2016 [31]	58 / 167 (34,7)	н/д	н/д	104 / 167 (62,3)	43 / 167 (25,8)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Суммарно	337 / 764 (44,1)	154 / 438 (35,16)	152 / 501 (30,34)	392 / 747 (52,48)	57 / 764 (7,46)	551 / 604 (91,23)	421 / 508 (82,87)	61 / 508 (12,01)	24 / 508 (4,72)	3 / 508 (0,59)

СС – судорожный синдром, ГБ – головная боль, ОНД – очаговый неврологический дефицит, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, БС – без симптомов, ОЛ – оперативное лечение, Ул – улучшение, БИ – без изменений, Ух – ухудшение, Л – летальность, н/д – нет данных, РХ – радиохирургия

**Таблица 3.** Хирургическая классификация кавернозных мальформаций у детей и взрослых по Ю.В. Кивелеву [19]

Переменная	Баллы
Локализация	
базальные ганглии, субтенториальная, спинальная	2
супратенториальная	1
Фокальные неврологические дефициты	
да	1
нет	0

Таблица 4. Корреляция возникновения кавернозных мальформаций с дозой радиации [37]

Доза радиации, Гр	Частота возникновения каверном, %
0	0
6–12	46,2
18–30	100

пациентов в каждой категории, используя топографо-анатомические критерии. Они разделили детей с КМ на 4 категории [8]: G1 – КМ ствола мозга, G2 – КМ мозжечка, G3 – супратенториальные КМ с симптоматической эпилепсией, G4 – супратенториальные КМ без эпилепсии.

Ю.В. Кивелев в своей монографии [19], основываясь на лечении 303 пациентов с КМ, предложил балльную хирургическую классификацию КМ у детей и взрослых (табл. 3). К первой категории (1 балл) были отнесены пациенты с каверномой супратенториальной локализации, но без фокального неврологического дефицита; ко второй (2 балла) – с супратенториальными очагами, приводящими к возникновению фокального неврологического дефицита, или субтенториальными каверномами без очаговой симптоматики; к третьей (3 балла) – с глубинными каверномами, сопровождающимися очаговым неврологическим дефицитом [19]. Эта классификация интересна для определения возможного исхода хирургического лечения пациентов с КМ.

C. von der Brelie и соавт. разделили пациентов с КМ-ассоциированной эпилепсией на 2 группы в зависимости от анамнеза судорог – менее или более 2 лет (группы А и Б соответственно) [35].

Этиология

Кавернозные мальформации считали врожденной патологией, однако в последнее время все чаще встречаются описания *de novo* [16], например, после лучевой терапии.

Различают спорадические и семейные (наследственные) формы каверном, которые не различаются между собой ни морфологическими особенностями, ни клиническими проявлениями [14, 15]. Семейные формы наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [5, 14, 18], их частота варьирует от 0 до 26,3% [5, 8, 11, 17, 31, 33], а в некоторых исследованиях достигает 50% [3]. За образование наследственных КМ ответственны 3 гена [5, 14, 18]:

- *CCM1* (KRIT1), расположенный на 7q2-21 хромосоме;
- *CCM2* (MGC4607) – на 7p13-15;
- *CCM3* (PDCD10) – на 3q2-27.

Наиболее частый и хорошо изученный ген – *CCM1* – может встречаться в любой этнической группе, но наиболее характерен для испано-американской [6, 14, 18]. Существуют описания доброкачественности клинического поведения болезни у пациентов, несущих генотип *CCM1*, по сравнению со спорадическими КМ [14]. M.J. Vanaman и соавт. [17] относят семейные формы каверном к факторам риска для более агрессивного клинического поведения. У пациентов, несущих ген *CCM3*, чаще возникают кровоизлияния, особенно у детей [5, 13, 33]. Нередко КМ обнаруживаются экстраневрально, преимущественно на коже и в сетчатке глаза [14].

S.F. Ciricillo и соавт. опубликовали сообщение о 7 случаях возникновения данных аномалий после лучевой терапии [36]. Корреляция возникновения каверном с дозой радиации установлена в работе T. Koike и соавт. (табл. 4) [37].

Существует две теории возникновения радиоиндуцированных каверном: излучение может влиять на рост уже имеющейся КМ небольших размеров, вызывая внутричерепное кровоизлияние и, как следствие, развитие клинической и рентгенологической презентации; в ответ на излучение происходит мутация в ДНК клеток сосудистых структур, что приводит к формированию новых КМ. Пациенты с каверномами, возникшими после лучевой терапии, имеют более высокий риск кровоизлияния [5].

Среди всех КМ центральной нервной системы радиоиндуцированные встречаются у 12–15% пациентов [11, 16]. После лучевой терапии КМ развиваются у 31% детей [38]. Описаны случаи возникновения КМ через 2–6 лет после



проведения курса лучевой терапии при лейкемии [37].

Локализация

По локализации все КМ делятся на супратенториальные (большие полушария мозга), субтенториальные (мозжечок) и КМ глубинного расположения.

Кавернозные мальформации ствола головного мозга, таламуса и базальных ганглиев некоторые авторы объединяют термином «глубинные поражения». Каверномы с локализацией в базальных ядрах крайне редки, на их долю приходится примерно 6% от всех КМ центральной нервной системы. Чаще КМ располагаются супратенториально (в 65–91% случаев), реже – субтенториально (9–35%) [3, 4, 7, 11, 34].

Проведенный анализ 17 серий наблюдений КМ у детей показал, что из 735 пациентов супратенториальное расположение встретилось у 612 (78,3%), субтенториальное – у 133 (21,7%). Супратенториальные каверномы чаще локализовались в лобной (23,3–42,8%), теменной (3,3–44,2%) и височной (12,1–20%) [3, 5, 8, 39], реже в затылочной (2,3–10%) [3, 8, 9, 39] и островковой (3,3%) [8] долях, в таламусе и базальных ганглиях встречались в 0–23,5% случаев [5, 6, 9, 15, 19, 21–24, 26–31, 40].

Распределение субтенториальных КМ было следующим: ствол мозга – 0–35%, мозжечок – 0–13,8% случаев [5, 6, 9, 15, 19, 21–24, 26–31, 40]. Среди стволых форм КМ чаще локализовались в мосту (62,4–73,1%), реже в среднем мозге (13,5–17,7%) и продолговатом (13,5–20%) [41]. Кавернозные мальформации мозжечка обнаруживались у 52 (7,41%) из 702 детей [5, 6, 9, 15, 19, 21–24, 26–31, 40], стволые каверномы – у 72 (10,26%), в таламусе и базальных ганглиях – у 62 (9,06%) из 684 детей.

Внутрижелудочковые КМ чаще располагаются супратенториально (регистрируются у 4% детей среди каверном всех локализаций, для сравнения, у взрослых – в 2,5% случаев). Другие необычные места для детских внутречерепных КМ – зрительный перекрест, гипоталамус, мозолистое тело, пластинка четверохолмия и пиневальная область [5].

Сочетание КМ и венозных аномалий считается наиболее частой смешанной сосудистой мальформацией – 2,1–100% случаев [5, 11, 14, 16, 34]. Такой большой разброс связан с диагностированием венозных аномалий при семейных формах КМ (от 24 до 100% случаев), тогда как среди спорадических их доля не превышает 50% [14, 31].

В литературе нет описаний радиоиндуцированных каверном с венозными аномалиями. Среди различных локализаций венозные аномалии чаще встречаются у стволых и мозжечковых каверном [5]. В.А. Gross и соавт. при анализе 167 пациентов с церебральными КМ описали венозные аномалии у 20% пациентов, их распределение по локализациям было следующим: 50% встречались среди мозжечковых, 21% – среди стволых, 19% – среди глубинных супратенториальных и 15% среди доленых [31]. По данным некоторых авторов, от 18 до 93,3% каверном, ассоциированных с венозными аномалиями, имели в анамнезе симптоматическое кровоизлияние [16, 32].

Диагностика

Наиболее информативным методом диагностики КМ признана МРТ, которая позволяет выявить морфологические особенности мальформации и перифокальные изменения. Классическим МРТ-проявлением считается признак «попкорна», или «ягоды», окруженной по периферии кольцевидной зоной выпадения сигнала за счет накопления гемосидерина. Некоторые авторы, основываясь на данных МРТ, выделяют несколько характеристик сигналов МРТ (наличие сигналов от гематомы, накопления гемосидерина, петрификат), характерных для КМ [4, 39].

Каверномы не накапливают или незначительно накапливают контрастное вещество, поэтому большинство авторов описывают КМ как «скрытое» сосудистое повреждение [31, 39, 40]. Информативность МРТ в диагностике КМ составляет 68,6–96% [2, 32]. Вместе с тем S.M. Lew и соавт. обнаружили каверному у 36,4% пациентов по данным церебральной ангиографии [38].

Существует несколько классификаций каверном по данным нейровизуализации. Так, J.W. Lee и соавт., используя эту классификацию, обнаружили, что тип I встретился у 21,2% пациентов, тип II – у 54,5%, тип III – у 9,1%, а тип IV – у 15,2% [3]. Еще одну классификацию, базирующуюся на данных МРТ, предложили J.M. Zabramski и соавт. [42] (табл. 5).

При компьютерной томографии выделяют следующие признаки КМ: гиперинтенсивный очаг с ровными контурами без перифокального отека и не накапливающий контрастное вещество.

Клинические проявления

Наличие сосудистых полостей, отложение гемосидерина, кровоизлияния, участки тромбирования, склероза, кальцификации обуславливают особенности гемодинамики в КМ, возможность нарушения мозгового кровообращения

**Таблица 5.** Сравнительные классификации кавернозных мальформаций по данным магнитно-резонансной томографии

Тип	Avcı E. и соавт. (2007) [4], Gross B.A. и соавт. (2013) [39]	Kim D.S. и соавт. (1997) [43]	Zabramski J.M. и соавт. (1994) [42]
I	Негомогенный гиперденсивный сигнал, в том числе с гипointенсивным ободком по периферии, неоднородный сигнал на T1	Гиперинтенсивные T1- и T2-взвешенные МРТ указывают на наличие подострого кровоизлияния	На МРТ определяют зону повышенного сигнала в режиме T1, характерную для подострого кровотечения
II	Встречается в 54,5% случаев, частично тромбированная с неоднородным гиперденсивным сигналом на T1 и T2, участками тромбоза и «старых» кровоизлияний, на КТ – включения кальция	Характеризуется разделением на полости тромбоза – кровоизлияния разных возрастов в окружении глиоза и гемосидерина. Неоднородный сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях	Признаки МРТ характерны для классической кавернозной мальформации – полости заполнены кровью, участки тромбоза различной давности, очаги кровоизлияний и отложения гемосидерина в перифокальной зоне
III	На T1 и T2 выявляют острую или подострую внутримозговую гематому, часто скрывающую кавернозную мальформацию, необходимо проведение повторной контрольной МРТ	Плохо визуализируется как маленький гипointенсивный очаг на T1 и T2	В режиме T1 выявляют пониженный сигнал. В режиме T2 очаг имеет гомогенно пониженный сигнал, что характерно для хронической гематомы в стадии резорбции
IV	Кальцифицированная (50% ее объема и более)	Острое кровоизлияние вне каверномы, как правило, приводит к прогрессирующим симптомам. Гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях	В режиме T2 обнаруживают точечные очаги пониженного сигнала, более характерные для телеангиэктазии

МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография

различного типа и, вследствие этого, особенности клинических проявлений.

По своему течению КМ могут быть бессимптомными, острыми и хроническими с развитием очаговой неврологической симптоматики, связанной с кровоизлиянием, масс-эффектом или эпилепсией. Хроническое течение сопряжено с мелкими кровоизлияниями вокруг КМ, вызывающими общемозговую и/или минимальную очаговую симптоматику, реже судорогами.

Клиническая симптоматика КМ зависит от локализации, расположения фокуса при симптоматической эпилепсии.

W.N. Al-Holou и соавт. показали, что 46% пациентов не имели никаких клинических проявлений заболевания, у 43% неврологические симптомы возникали остро, а у 11% были хроническими. Как оказалось в ходе исследования, КМ с новыми симптомами имели больший размер – $19,8 \pm 9,8$ мм, для прочих групп средний размер составил $9,3 \pm 6,3$ мм. Новые неврологические симптомы представлены у 48% пациентов с субтенториальными КМ в отличие от 26% с супратенториальными КМ. Острый неврологический дефицит развивался при стволовой локализации у 73% пациентов, а при кавернозных ангиомах мозжечка – у 21%. Частота кровоизлияний в этой серии составила 1,6% в год, при этом у пациентов с острыми симптомами – 8% в год, в прочих группах – 0,2% в год [16].

Кровоизлияния из КМ у детей описаны в 9–88% случаев [3, 5, 8–11, 43], тогда как у взрослых – в 8–37% [5, 6, 10]. Как правило, кровоиз-

лияния из каверном небольшие – микрокровоизлияния [43]. Кистозные изменения после кровоизлияний у детей возникают в 2–4 раза чаще, чем у взрослых [5, 33]. Тяжесть внутривенных кровоизлияний из КМ в целом ниже, чем из артериовенозных мальформаций, но субтенториальные могут привести к фатальным последствиям [3]. К тому же риск кровоизлияния из каверном, локализованных в задней черепной ямке, выше, чем у супратенториальных [4].

Частота кровоизлияний каверном, расположенных в стволе мозга, составляет 16,7% в год [31]. Кавернозные ангиомы небольших размеров чаще дают кровотечение. По некоторым данным, риск внутричерепного кровоизлияния выше у девочек и у пациентов с положительным семейным анамнезом [34], а также у пациентов с множественными поражениями и КМ, ассоциированными с венозными аномалиями [31]. Анализ 17 серий наблюдений показал: у 392 из 747 детей с КМ развилось внутричерепное кровоизлияние, что составило 52,48% (см. табл. 1).

Еще одним проявлением церебральных кавернозных ангиом становится симптоматическая эпилепсия. Пациенты в возрасте до 40 лет имели в 5,6 раза большую вероятность инвалидизации из-за судорог, чем больные старшего возраста, особенно если судорожные припадки начались в детстве [33]. Что касается КМ-ассоциированной эпилепсии, судороги могут быть спорадическими или постоянными и в некоторых случаях рефрактерными к противосудорожным препаратам [35].



В нашем анализе судорожный синдром встретился у 337 (44,1%) из 764 детей (см. табл. 1) и был основной жалобой при поступлении в стационар у 16–70% детей [3–6, 8–10, 12, 19, 21–24, 26–28, 30, 31, 33, 42, 44] (для сравнения: у взрослых – в 30–40% случаев [5]). У 19% детей с КМ и симптоматической эпилепсией поражение локализовалось в функционально значимых зонах коры больших полушарий, у 38% – в височной доле [35]. Частота КМ с фармакорезистентной эпилепсией составила примерно 30% [9, 35]. Пациенты с КМ в корково-подкорковых областях мозга, а также больные с множественными поражениями имеют более высокий риск эпилепсии [5, 8]. При локализации каверном в лобной или височной долях риск появления судорог колеблется от 1,5 до 4,8% в год [8]. «Эпилептогенный очаг» характеризуется отложением железа и других продуктов распада крови вокруг КМ [12]. J.W. Lee и соавт. предложили теорию патогенеза эпилептических припадков как результата взаимодействия следующих факторов [3]:

- корковой локализации КМ;
- кальцификации и глиоза в окружающей ангиому паренхиме мозга;
- отложения гемосидерина по периферии каверномы.

В литературе эпилептические припадки с вторичной генерализацией встретились в 36,4–53,7% случаев, без нее – в 21,2–46,3% [3, 9].

В.А. Gross и соавт. (2013) описали серию больных с каверномами базальных ганглиев: у 72,7% детей в дебюте заболевания было внутримозговое кровоизлияние, у 9% – судорожный синдром, у 18,2% КМ стала находкой при выполнении МРТ по другой причине [39].

Дифференциальный диагноз КМ следует проводить с глиальными опухолями, тромбированными артериовенозными мальформациями, кровоизлияниями в новообразование, венозными кровоизлияниями, метастазами меланомы, токсоплазмозом, цистицеркозом [10, 15, 32].

Лечение

Лечебная тактика подразумевает наблюдение, оперативное вмешательство и радиохирургическое лечение. В большинстве исследований хирургическому лечению подверглись от 35,3 до 100% детей с КМ, в среднем 90,1% (см. табл. 2).

Бессимптомные поражения с локализацией в стволе мозга рекомендуется наблюдать с периодическим проведением МРТ [3]. Корковые и подкорковые КМ должны быть удалены с помощью наименьшей кортикотомии или, когда это возможно, через борозды [5]. Дети в сравнении

со взрослыми обладают лучшей пластичностью мозга, у них также выше потенциал восстановления после радикальной хирургической резекции. А значит, у детей оправдана более агрессивная хирургическая тактика при КМ [33].

В работе В.А. Gross и соавт. [39] консервативное лечение глубинно расположенных КМ проведено у 45% пациентов с КМ небольшого размера (в среднем 0,98 см), КМ были асимптомными, протекающими с судорожным синдромом и единичным кровоизлиянием. Хирургическому лечению подверглись 55% детей с симптоматическими кровоизлияниями (средний размер КМ 2,55 см). Обоснованность консервативного лечения для больных с каверномами небольшого размера определялась следующими соображениями:

- 1) вероятность значительного повреждения окружающей паренхимы мозга во время кровоизлияния ниже у пациентов с небольшими КМ;
- 2) обеспечить безопасный хирургический доступ к маленьким КМ сложнее, чем к большим;
- 3) небольшие повреждения имеют больше возможностей для резорбции крови (и, предположительно, лучшее восстановление) после кровоизлияний.

Крупные очаги чаще бывают симптоматическими, и их больший размер увеличивает риск усугубления неврологического дефицита с каждым кровоизлиянием. К тому же крупные каверномы легче дифференцировать своевременно. Авторы сделали вывод, что КМ базальных ганглиев размерами менее 1 см предпочтительно лечить консервативно, более 1 см – хирургически [40].

Некоторые исследователи для удаления каверном базальных ганглиев и таламуса рекомендуют использовать тубулярный ретрактор (англ. transparent tubular retractor system) с целью уменьшения хирургического доступа и тряски мозга [33].

Хирургическое лечение при наследственных формах КМ рассматривается только в случаях с прогрессирующим неврологическим дефицитом с явлениями масс-эффекта или с кровоизлияниями [14].

Симптоматические КМ следует лечить агрессивно из-за высокого риска повторного кровоизлияния. Даже если операция влечет за собой высокие риски поражения таких важных областей, как ствол мозга, хирургическое удаление может предотвратить дальнейшее ухудшение из-за повторного кровоизлияния [3].

C. von der Brelie и соавт. [35] предложили тактику хирургического лечения КМ-ассоциированной эпилепсии с учетом длительности наблюдения.

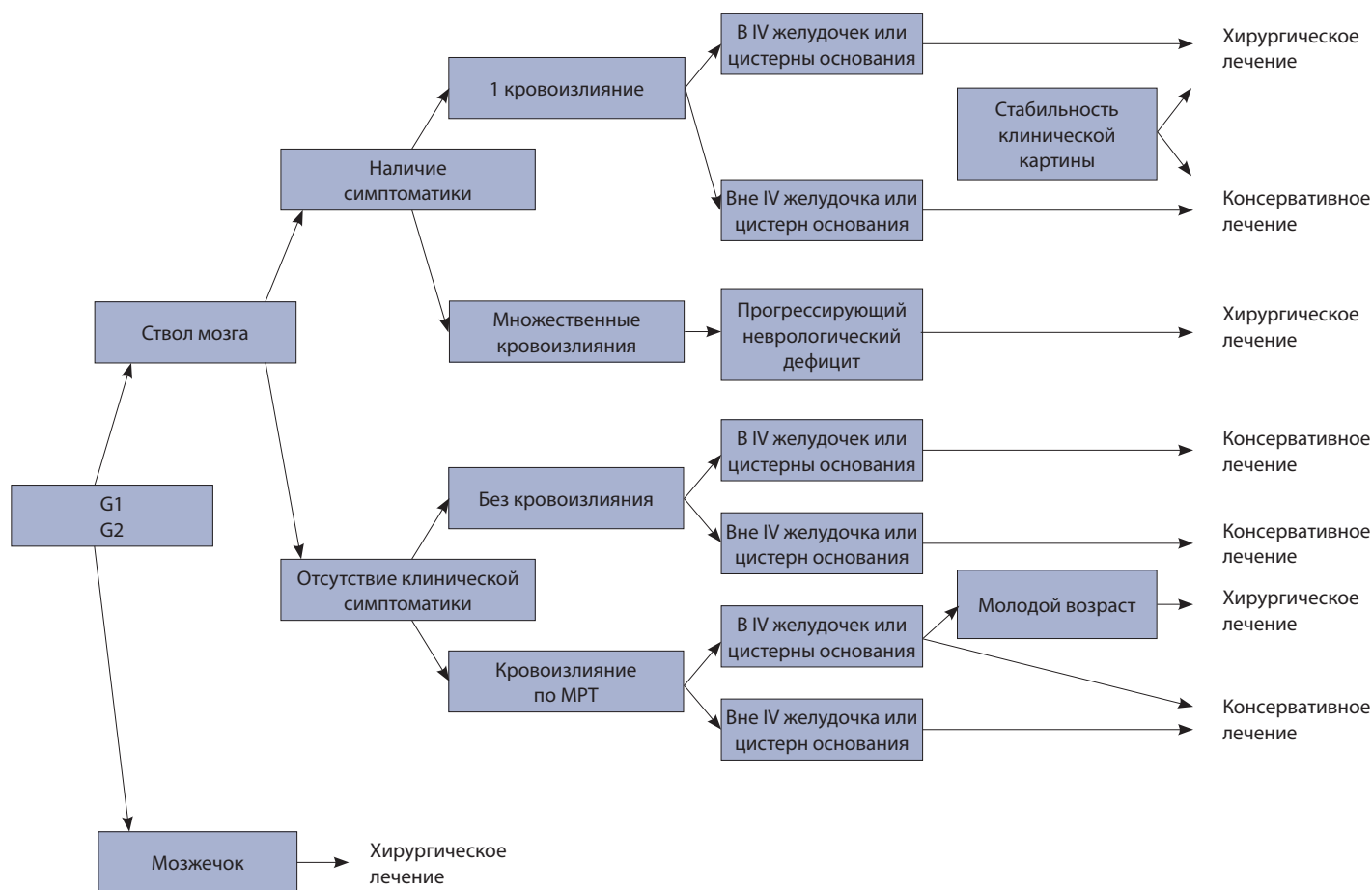


Рис. 1. Алгоритм лечения детей с кавернозной мальформацией стволовой (G1) и мозжечковой (G2) локализации по классификации М.С. Amato и соавт. [8]; МРТ – магнитно-резонансная томография

В группе А у 81,8% детей выполнено оперативное вмешательство в следующем объеме: удаление очага поражения и частичное или полное удаление гемосидерина, в группе Б также у 81,8% детей выполнено удаление каверномы, гемосидерина и прилегающего неокортекса. Таким образом, в основу тактики заложен принцип: чем длительней анамнез, тем шире должна быть резекция.

Большинство авторов предлагают расширенную резекцию, включающую помимо удаления каверномы резекцию окружающей зоны глиоза и гемосидерина [3, 5, 33]. Но некоторые исследователи склоняются к тому, чтобы оставлять окрашенные гемосидерином ткани в ходе оперативного вмешательства [11, 33]. М. Hugelshofer и соавт. удаляли весь «эпилептогенный очаг», что похоже на процедуру у пациентов с медиальной височной эпилепсией [9]. В.А. Gross и соавт. (2013) в серии из 189 пациентов удаляли только каверному без удаления окрашенной гемосидерином

паренхимы мозга. Был сделан вывод, что нет необходимости удалять перифокальную зону глиоза и гемосидероза у детей с КМ-ассоциированной эпилепсией [11]. Близкие к этим данные опубликовали J.H. Noh и соавт., что подтверждает суждение об отсутствии необходимости удаления окружающего неокортекса у детей [33].

Ф. Knerlich-Lukoschus и соавт. рекомендуют оставлять венозные ангиомы в ходе оперативного вмешательства по поводу КМ для предотвращения венозного инфаркта [32].

В настоящее время применяется нейронавигация для минимизации доступа. Нейронавигация важна для лечения мелких глубинно расположенных КМ, она также может помочь в планировании точки доступа для минимизации хирургического доступа [5]. Для определения локализации КМ активно используется интраоперационное ультразвуковое исследование головного мозга через сформированное трепанационное окно.

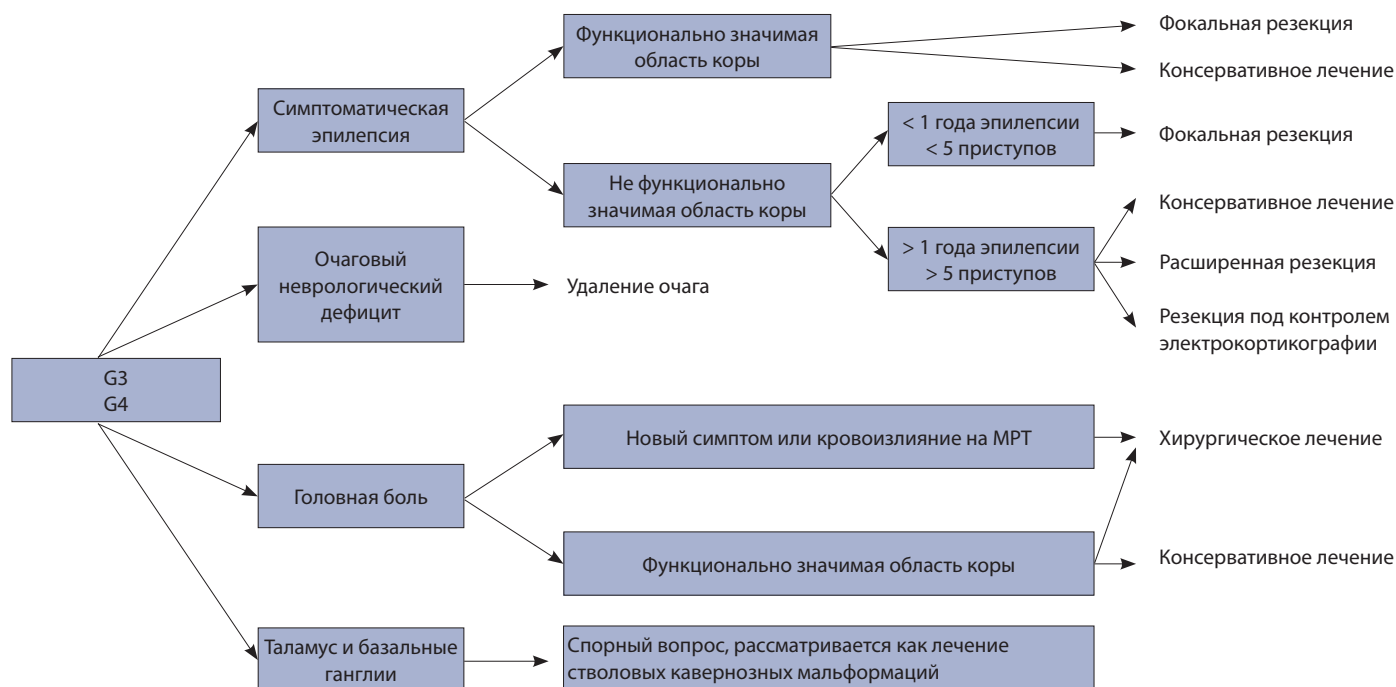


Рис. 2. Алгоритм лечения детей с кавернозной мальформацией супратенториальной локализации с симптоматической эпилепсией (G3) и без таковой (G4) по классификации М.С. Amato и соавт. [8]; МРТ – магнитно-резонансная томография

Радиохирургия в качестве альтернативного метода лечения глубинных или эпилептогенных КМ не имеет реальных преимуществ по сравнению с консервативным лечением и по большей части не рекомендуется детям [5]. Однако при множественных КМ может рассматриваться как, пожалуй, единственный метод лечения.

М.С. Amato и соавт., основываясь на своей классификации (G1–G4), предложили алгоритм лечения детей с КМ [8] (рис. 1, 2).

Исходы

Согласно совокупным данным 17 серий наблюдений, благоприятные результаты отмечены у 94,88% пациентов, подвергшихся хирургическому лечению. Улучшение достигнуто у 82,87% пациентов, без изменений были 12,01%, ухудшение отмечено только у 4,72% детей (см. табл. 2). Ухудшение состояния после оперативного вмешательства зарегистрировано у пациентов с локализацией КМ в функционально значимых зонах коры и глубинных каверномах. Послеоперационная летальность была невелика, варьируя от 0 до 4,1% (в среднем 0,59%).

В работе Ю.В. Кивелева среди пациентов, отнесенных к 1-й категории (62% от общего числа), 87% имели благоприятный отдаленный исход

после операции, 13% – неблагоприятный; 2-й категории (19% от общего числа) – 79 и 21%; 3-й категории (19% от общего числа) – 46 и 54% соответственно [19].

Для оценки результатов хирургического лечения КМ, ассоциированных с симптоматической эпилепсией, С. von der Brölie и соавт. [35] применяли шкалу Международной лиги борьбы против эпилепсии (International League Against Epilepsy – ILAE) [45]. В группе А (деление на группы А и Б отражено в классификации) у всех детей в анамнезе зарегистрирован класс ILAE 1. В группе Б класс ILAE 1 был у 63,6%, ILAE 2 – у 18,2%, ILAE 3 и ILAE 4 – по 9,1%. Авторы сделали вывод, что длительность анамнеза эпилепсии до хирургического лечения – самый сильный предиктор исхода [35]. Терапию противосудорожными препаратами получали 26,3% пациентов, отнесенных к классам ILAE 1 и 2. В целом в данном исследовании 59,1% детей не нуждались в противосудорожных препаратах после операции [35].

М. Hugelshofer и соавт. [9] оценивали результат по шкале J. Engel [46]. В анамнезе у 72% детей был класс Engel I, у 11% – Engel II, у 8% – Engel III, у 9% – Engel IV. Таким образом, у 91% детей было улучшение после хирургического лечения [9].



Из 189 пациентов с эпилепсией, ассоциированной с КМ, проанализированной В.А. Gross и соавт. (2013), у 177 (94%) в катанезе был Engel I, у 10 (5%) – Engel II и у 2 (1%) – Engel IV. При катанестическом обследовании класс Engel I получен в 96% случаев, Engel II – в 3%, Engel IV – в 1%. Авторы пришли к заключению, что нет необходимости удалять перифокальную зону глиоза и гемосидероза у детей с КМ-ассоциированной эпилепсией [11]. Еще в одном исследовании без резекции гемосидерина у всех 13 пациентов после операции был Engel I (у 77% – Engel IA, у 15% – Engel IB и у 8% – Engel IC); это подтверждает суждение о том, что у детей нет необходимости удалять окружающий неокортекс [4].

Прогноз

После хирургического лечения прогноз, как правило, благоприятный. В литературе не встретилось описаний рецидива КМ после удаления. Не нашли мы и описаний ухудшения неврологического состояния в отдаленном периоде. Как показала серия исследований, риск разрыва субтенториальных каверном примерно в 30 раз выше, чем супратенториальных [44]. В работе N. Acciarri и соавт. риск кровоизлияния для супратенториальных КМ был 3,7% в год, субтенториальных – 17,5% [5]. По данным M.C. Amato и соавт., риск повторного кровоизлияния выше, чем первичного, – 22,9% в год против 0,25–3,8% [8]. Другие авторы описывают риск повторного кровоизлияния в пределах 4–5% в год [33, 34]. В исследовании В.А. Gross и соавт. (2016) для всех каверном ежегодный риск кровоизлияния варьировал от 0,3 до 11,3%, при этом для бессимптомных КМ риск геморрагической презентации был 0,3–0,5% в год, а риск повторного эпизода увеличивался до 18,2% в первые 3 года после первичного кровоизлияния со снижением до 4,8% в сроки от 3 до 5 лет и 3,3% в последующие годы [31].

Неврологические расстройства после оперативного лечения зависят от локализации КМ.

При поверхностных КМ прогноз благоприятный с полным регрессом неврологических расстройств. В случае расположения КМ в функционально значимых зонах или КМ глубокой локализации может наблюдаться умеренный и реже грубый неврологический дефицит.

Вероятность формирования КМ *de novo* среди семейных форм составляет 0,4–3% на пациента в год [5, 31]. Динамическое наблюдение семейных форм КМ в течение длительного времени показало до 30% поражений *de novo* [14].

Заключение

В литературе описано довольно много серий наблюдений детей с КМ головного мозга, тем не менее есть ряд нерешенных вопросов. Существующие методы хирургического лечения КМ остаются спорными. Не определена однозначная тактика лечения каверном глубокой локализации (ствол мозга, таламус и базальные ядра), бессимптомных супратенториальных каверном и КМ, расположенных в области функционально значимых зон коры больших полушарий. Сохраняется неопределенность в объеме операции у пациентов с симптоматической эпилепсией: нужно ли удалять перифокальный участок гемосидероза или нет?

Учитывая высокую вероятность повторных кровоизлияний, следует применять более агрессивную тактику для снижения инвалидизации. При лечении КМ надо отдавать предпочтение возможности прямого микрохирургического удаления над радиохирургией. Активная хирургическая тактика обоснована при полушарном расположении КМ больших полушарий мозга и мозжечка с бессимптомным и симптоматическим течением заболевания вне функционально значимых зон. При множественных КМ следует проводить сдержанную тактику лечения с применением оперативных вмешательств только при кровоизлиянии. С развитием микрохирургической техники и нейронавигационных методов возможно удаление КМ без нарушений в неврологическом статусе. ☞

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Lynch JK, Han CJ. Pediatric stroke: what do we know and what do we need to know? *Semin Neurol.* 2005;25(4):410–23. doi: 10.1055/s-2005-923535.
2. Jordan LC, Hillis AE. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr Neurol.* 2007;36(2):73–80. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.017.
3. Lee JW, Kim DS, Shim KW, Chang JH, Huh SK, Park YG, Choi JU. Management of intracranial cavernous malformation in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2008;24(3):321–7. doi: 10.1007/s00381-007-0465-8.
4. Avci E, Oztürk A, Baba F, Karabağ H, Cakir A. Huge cavernoma with massive intracerebral hemorrhage in a child. *Turk Neurosurg.* 2007;17(1):23–6.
5. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, Grasso V, Palandri G, Badaloni F, Zucchelli M, Calbucci F. Cavernous malformations of the central nervous system in the pediatric age group. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45(2):81–104. doi: 10.1159/000209283.
6. Орлов ЮА, Орлов МЮ. Кавернозные мальформации головного мозга у детей (обзор литературы и анализ собственных наблюдений). *Український нейрохірургічний журнал.* 2004;(4):38–45.



7. Agrawal A, Banode P, Shukla S. Giant cavernous hemangiomas of the brain. *Asian J Neurosurg*. 2012;7(4):220–2. doi: 10.4103/1793-5482.106660.
8. Amato MC, Madureira JF, Oliveira RS. Intracranial cavernous malformation in children: a single-centered experience with 30 consecutive cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(4):220–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130006>.
9. Hugelshofer M, Acciarri N, Sure U, Georgiadis D, Baumgartner RW, Bertalanffy H, Siegel AM. Effective surgical treatment of cerebral cavernous malformations: a multicenter study of 79 pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;8(5):522–5. doi: 10.3171/2011.8.PEDS09164.
10. Corapçioğlu F, Akansel G, Gönüllü E, Yıldız K, Etuş V. Fatal giant pediatric intracranial cavernous angioma. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):89–92.
11. Gross BA, Smith ER, Goumnerova L, Proctor MR, Madsen JR, Scott RM. Resection of supratentorial lobar cavernous malformations in children: clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(4):367–73. doi: 10.3171/2013.7.PEDS13126.
12. Kim YS, Lee JI, Choi CH, Ko JK. Massive intracerebral hemorrhage caused by a cavernous malformation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;51(1):37–9. doi: 10.3340/jkns.2012.51.1.37.
13. Udayakumaran S, Paraskevopoulos D, Cagnano E, Roth J, Constantini S. Spontaneous bleeding into a suprasellar cavernous angioma of a neonate: case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(2):303–11. doi: 10.1007/s00381-010-1161-7.
14. Domingues F, Gasparetto EL, Andrade R, Noro F, Eiras A, Gault J, Correia CE, de Souza JM. Familial cerebral cavernous malformations: Rio de Janeiro study and review of the recommendations for management. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(4):795–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000600003>.
15. Yang WC, Chen CY, Wu KH, Wu HP. Acute onset of dizziness caused by a cavernous malformation lateral to the fourth ventricle: a case report. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(2):113–6. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.02.011.
16. Al-Holou WN, O'Lynnner TM, Pandey AS, Gemmete JJ, Thompson BG, Muraszko KM, Garton HJ, Maher CO. Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(2):198–205. doi: 10.3171/2011.11.PEDS11390.
17. Vanaman MJ, Hervey-Jumper SL, Maher CO. Pediatric and inherited neurovascular diseases. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):427–41. doi: 10.1016/j.nec.2010.03.001.
18. Белоусова ОБ, Коновалов АН, Гаврюшин АВ, Голанов АВ, Окишев ДН, Сазонова ОБ, Хухлаева ЕА, Шишкина ЛВ. Кавернозные мальформации центральной нервной системы. М.: Антидор; 2014. 256 с.
19. Кивелев ЮВ. Каверномы мозга. СПб.: Человек и здоровье; 2013. 210 с.
20. Mazza C, Scienza R, Beltramello A, Da Pian R. Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in the pediatric age-group. *Childs Nerv Syst*. 1991;7(3):139–46. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00776709>.
21. Scott RM. Brain stem cavernous angiomas in children. *Pediatr Neurosurg*. 1990–1991;16(6):281–6. doi: 10.1159/000120543.
22. Giulioni M, Acciarri N, Padovani R, Frank F, Galassi E, Gaist G. Surgical management of cavernous angiomas in children. *Surg Neurol*. 1994;42(3):194–9. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(94\)90262-3](https://doi.org/10.1016/0090-3019(94)90262-3).
23. Di Rocco C, Iannelli A, Tamburrini G. Surgical management of paediatric cerebral cavernomas. *J Neurosurg Sci*. 1997;41(4):343–7.
24. Mottotese C, Hermier M, Stan H, Jouveta A, Saint-Pierre G, Froment JC, Bret P, Lapras C. Central nervous system cavernomas in the pediatric age group. *Neurosurg Rev*. 2001;24(2–3):55–71.
25. Хачатрян ВА, Самочерных КА, Трофимова ТН. Цереброваскулярная патология у детей. СПб.: Деятка; 2006. 278 с.
26. Mottotese C, Hermier M, Szathmari A, Bruno C. Cavernous malformations in children and adolescents. In: Lanzino G, Spetzler RF, editors. *Cavernous malformations of the brain and spinal cord*. New York: Thieme; 2007. p. 114–24.
27. Xia C, Zhang R, Mao Y, Zhou L. Pediatric cavernous malformation in the central nervous system: report of 66 cases. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(2):105–13. doi: 10.1159/000209284.
28. Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Pavanello M, Striano P, Zoli ML, Capra V, Rossi A, Garrè ML, Calevo MG, Cama A. Treatment and outcome of children with cerebral cavernomas: a survey on 32 patients. *Neuro Sci*. 2010;31(2):117–23. doi: 10.1007/s10072-009-0157-0.
29. Bigi S, Capone Mori A, Steinlin M, Remonda L, Landolt H, Boltshauser E. Cavernous malformations of the central nervous system in children: presentation, treatment and outcome of 20 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(2):109–16. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.09.004.
30. Song J, Qiao N, Xie L, Qiu T, Li P, Wu J, Zhu W, Chen L, He KM, Zhang N, Mao Y, Zhao Y. Clinical features and microsurgical treatment of pediatric patients with cerebral cavernous malformation. *J Clin Neurosci*. 2011;18(10):1303–7. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.033.
31. Gross BA, Du R, Orbach DB, Scott RM, Smith ER. The natural history of cerebral cavernous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(2):123–8. doi: 10.3171/2015.2.PEDS14541.
32. Knerlich-Lukoschus F, Steinbok P, Dunham C, Cochrane DD. Cerebellar cavernous malformation in pediatric patients: defining clinical, neuroimaging, and therapeutic characteristics. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(3):256–66. doi: 10.3171/2015.1.PEDS14366.
33. Noh JH, Cho KR, Yeon JY, Seol HJ, Shin HJ. Microsurgical treatment and outcome of pediatric supratentorial cerebral cavernous malformation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56(3):237–42. doi: 10.3340/jkns.2014.56.3.237.
34. Bertalanffy H, Kühn G, Scheremet R, Seeger W. Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1992;32(9):659–66. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.32.659>.
35. von der Brölie C, Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(6):699–705. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13361.
36. Ciriello SF, Cogen PH, Edwards MS. Pediatric cryptic vascular malformations: presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr Neurosurg*. 1994;20(2):137–47. doi: 10.1159/000120776.
37. Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S. High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation with radiation therapy during childhood or adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(7):1090–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.12.582.
38. Lew SM, Morgan JN, Psaty E, Lefton DR, Allen JC, Abbott R. Cumulative incidence of radiation-induced cavernomas in long-term survivors of medulloblastoma. *J Neurosurg*. 2006;104(2 Suppl):103–7. doi: 10.3171/ped.2006.104.2.103.
39. Gross BA, Smith ER, Scott RM. Cavernous malformations of the basal ganglia in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(2):171–4. doi: 10.3171/2013.5.PEDS1335.
40. Цимейко ОА, Гончаров АИ, Орлов МЮ, Скорохода ИИ, Черненко ОГ. Особенности диагностики и лечения кавернозных мальформаций головного мозга. *Український нейрохірургічний журнал*. 2006;(2):49–56.
41. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Surgical management of pediatric brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(5):484–502. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13536.
42. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80(3):422–32. doi: 10.3171/jns.1994.80.3.0422.
43. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*. 1997;48(1):9–17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00425-9](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00425-9).



44. Abla AA, Turner JD, Mitha AP, Lekovic G, Spetzler RF. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2010;29(3):E8. doi: 10.3171/2010.6.FOCUS10128.
45. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H,

Pedley TA; Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282–6. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x>.

46. Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology*. 1993;43(8):1612–7. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.43.8.1612>.

References

1. Lynch JK, Han CJ. Pediatric stroke: what do we know and what do we need to know? *Semin Neurol*. 2005;25(4):410–23. doi: 10.1055/s-2005-923535.
2. Jordan LC, Hillis AE. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr Neurol*. 2007;36(2):73–80. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.017.
3. Lee JW, Kim DS, Shim KW, Chang JH, Huh SK, Park YG, Choi JU. Management of intracranial cavernous malformation in pediatric patients. *Childs Nerv Syst*. 2008;24(3):321–7. doi: 10.1007/s00381-007-0465-8.
4. Avci E, Oztürk A, Baba F, Karabağ H, Cakir A. Huge cavernoma with massive intracerebral hemorrhage in a child. *Turk Neurosurg*. 2007;17(1):23–6.
5. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, Grasso V, Palandri G, Badaloni F, Zucchelli M, Calbucci F. Cavernous malformations of the central nervous system in the pediatric age group. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(2):81–104. doi: 10.1159/000209283.
6. Orlov YuA, Orlov MYu. Cavernous malformations of the brain in children (literature review and report of personal cases). *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2004;(4):38–45. Russian.
7. Agrawal A, Banode P, Shukla S. Giant cavernous hemangiomas of the brain. *Asian J Neurosurg*. 2012;7(4):220–2. doi: 10.4103/1793-5482.106660.
8. Amato MC, Madureira JF, Oliveira RS. Intracranial cavernous malformation in children: a single-centered experience with 30 consecutive cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(4):220–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130006>.
9. Hugelshofer M, Acciarri N, Sure U, Georgiadis D, Baumgartner RW, Bertalanffy H, Siegel AM. Effective surgical treatment of cerebral cavernous malformations: a multicenter study of 79 pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;8(5):522–5. doi: 10.3171/2011.8.PEDS09164.
10. Corapçioğlu F, Akansel G, Gönüllü E, Yildiz K, Etuş V. Fatal giant pediatric intracranial cavernous angioma. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):89–92.
11. Gross BA, Smith ER, Goumnerova L, Proctor MR, Madsen JR, Scott RM. Resection of supratentorial lobar cavernous malformations in children: clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(4):367–73. doi: 10.3171/2013.7.PEDS13126.
12. Kim YS, Lee JI, Choi CH, Ko JK. Massive intracerebral hemorrhage caused by a cavernous malformation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;51(1):37–9. doi: 10.3340/jkns.2012.51.1.37.
13. Udayakumar S, Paraskevopoulos D, Cagnano E, Roth J, Constantini S. Spontaneous bleeding into a suprasellar cavernous angioma of a neonate: case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(2):303–11. doi: 10.1007/s00381-010-1161-7.
14. Domingues F, Gasparetto EL, Andrade R, Noro F, Eiras A, Gault J, Correia CE, de Souza JM. Familial cerebral cavernous malformations: Rio de Janeiro study and review of the recommendations for management. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(4):795–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000600003>.
15. Yang WC, Chen CY, Wu KH, Wu HP. Acute onset of dizziness caused by a cavernous malformation lateral to the fourth ventricle: a case report. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(2):113–6. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.02.011.
16. Al-Holou WN, O'Lynnner TM, Pandey AS, Gemmete JJ, Thompson BG, Muraszko KM, Garton HJ, Maher CO. Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(2):198–205. doi: 10.3171/2011.11.PEDS11390.
17. Vanaman MJ, Hervey-Jumper SL, Maher CO. Pediatric and inherited neurovascular diseases. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):427–41. doi: 10.1016/j.nec.2010.03.001.
18. Belousova OB, Kononov AN, Gavryushin AV, Golanov AV, Okishev DN, Sazonova OB, Khukhlaeva EA, Shishkina LV. Cavernous malformations of the central nervous system. Moscow: Antidor; 2014. 256 p. Russian.
19. Kivilev YuV. Brain cavernomas. Sain-Petersburg: Chelovek i zdorov'e; 2013. 210 p. Russian.
20. Mazza C, Scienza R, Beltramello A, Da Pian R. Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in the pediatric age-group. *Childs Nerv Syst*. 1991;7(3):139–46. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00776709>.
21. Scott RM. Brain stem cavernous angiomas in children. *Pediatr Neurosurg*. 1990–1991;16(6):281–6. doi: 10.1159/000120543.
22. Giulioni M, Acciarri N, Padovani R, Frank F, Galassi E, Gaist G. Surgical management of cavernous angiomas in children. *Surg Neurol*. 1994;42(3):194–9. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(94\)90262-3](https://doi.org/10.1016/0090-3019(94)90262-3).
23. Di Rocco C, Iannelli A, Tamburrini G. Surgical management of paediatric cerebral cavernomas. *J Neurosurg Sci*. 1997;41(4):343–7.
24. Mottolise C, Hermier M, Stan H, Jouvot A, Saint-Pierre G, Froment JC, Bret P, Lapras C. Central nervous system cavernomas in the pediatric age group. *Neurosurg Rev*. 2001;24(2–3):55–71.
25. Khachatryan VA, Samochernykh KA, Trofimova TN. Cerebrovascular disorders in children. Saint-Petersburg: Desyatka; 2006. 278 p. Russian.
26. Mottolise C, Hermier M, Szathmari A, Bruno C. Cavernous malformations in children and adolescents. In: Lanzino G, Spetzler RF, editors. *Cavernous malformations of the brain and spinal cord*. New York: Thieme; 2007. p. 114–24.
27. Xia C, Zhang R, Mao Y, Zhou L. Pediatric cavernous malformation in the central nervous system: report of 66 cases. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(2):105–13. doi: 10.1159/000209284.
28. Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Pavanello M, Striano P, Zoli ML, Capra V, Rossi A, Garè ML, Calevo MG, Cama A. Treatment and outcome of children with cerebral cavernomas: a survey on 32 patients. *Neurol Sci*. 2010;31(2):117–23. doi: 10.1007/s10072-009-0157-0.
29. Bigi S, Capone Mori A, Steinlin M, Remonda L, Landolt H, Boltshauser E. Cavernous malformations of the central nervous system in children: presentation, treatment and outcome of 20 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(2):109–16. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.09.004.
30. Song J, Qiao N, Xie L, Qiu T, Li P, Wu J, Zhu W, Chen L, He KM, Zhang N, Mao Y, Zhao Y. Clinical features and microsurgical treatment of pediatric patients with cerebral cavernous malformation. *J Clin Neurosci*. 2011;18(10):1303–7. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.033.
31. Gross BA, Du R, Orbach DB, Scott RM, Smith ER. The natural history of cerebral cavernous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(2):123–8. doi: 10.3171/2015.2.PEDS14541.
32. Knerlich-Lukoschus F, Steinbok P, Dunham C, Cochrane DD. Cerebellar cavernous malformation in pediatric patients: defining clinical, neuroimaging, and therapeutic characteristics. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(3):256–66. doi: 10.3171/2015.1.PEDS14366.
33. Noh JH, Cho KR, Yeon JY, Seol HJ, Shin HJ. Microsurgical treatment and outcome of pediatric supratentorial cerebral cavernous malformation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56(3):237–42. doi: 10.3340/jkns.2014.56.3.237.



34. Bertalanffy H, Kühn G, Scheremet R, Seeger W. Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1992;32(9):659–66. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.32.659>.
35. von der Brelie C, Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(6): 699–705. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13361.
36. Ciricillo SF, Cogen PH, Edwards MS. Pediatric cryptic vascular malformations: presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr Neurosurg*. 1994;20(2):137–47. doi: 10.1159/000120776.
37. Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S. High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation with radiation therapy during childhood or adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(7):1090–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.12.582.
38. Lew SM, Morgan JN, Psaty E, Lefton DR, Allen JC, Abbott R. Cumulative incidence of radiation-induced cavernomas in long-term survivors of medulloblastoma. *J Neurosurg*. 2006;104(2 Suppl):103–7. doi: 10.3171/ped.2006.104.2.103.
39. Gross BA, Smith ER, Scott RM. Cavernous malformations of the basal ganglia in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(2):171–4. doi: 10.3171/2013.5.PEDS1335.
40. Tsimeyko OA, Goncharov AI, Orlov MYu, Skorokhoda II, Chernenko OG. Peculiarities of the cavernous cerebral malformations diagnostic and treatment. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2006;(2)49–56. Russian.
41. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Surgical management of pediatric brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(5):484–502. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13536.
42. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80(3):422–32. doi: 10.3171/jns.1994.80.3.0422.
43. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*. 1997;48(1): 9–17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00425-9](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00425-9).
44. Abila AA, Turner JD, Mitha AP, Lekovic G, Spetzler RF. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2010;29(3):E8. doi: 10.3171/2010.6.FOCUS10128.
45. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA; Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2): 282–6. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x>.
46. Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology*. 1993;43(8):1612–7. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.43.8.1612>.

Cavernous malformations in children: a review of the literature

V.E. Popov¹ • M.I. Livshits² • M.G. Bashlachev³ • A.E. Nalivkin¹

Cavernous malformation (CM) is a rare vascular disorder of the brain in children. Its prevalence in the general population is in the range of 0.1 to 0.9%, with about one quarter of cases occurring in children. This descriptive review presents an analysis of 17 publications in English and Russian literature on the series of children with cavernomas of the central nervous system and describes their etiology, pathophysiology, clinical particulars, and methods of diagnosis, management, prognosis and outcomes in pediatric practice. In most of the published studies, surgery was performed for 35.3 to 100% of the CM diagnosed during a hemorrhage. The indications for surgical management of CM have been poorly described, and this issue remains unresolved so far. There is also no consensus on the treatment strategy for deeply located cavernomas (brainstem, thalamus and basal ganglia), asymptomatic supratentorial cavernomas and CM

located in the functionally important zones of the cortex. Criteria for determination of the intervention volume in patients with CM and symptomatic epilepsy have not been determined, as well. All these issues require further evaluation in multicenter randomized trials.

Key words: cavernous malformation, brain cavernous hemangioma, central nervous system, brain vascular malformations, epilepsy, children, diagnosis, surgery, treatment, outcome

For citation: Popov VE, Livshits MI, Bashlachev MG, Nalivkin AE. Cavernous malformations in children: a review of the literature. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):146–59. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-146-159.

Received 30 March 2018; accepted 14 May 2018

Vladimir E. Popov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Surgery¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 294 06 79.
E-mail: 1popov1@list.ru

Matvey I. Livshits – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Neurosurgical Department, Center for Treatment of Cerebrovascular Pathology in Children and Adolescents²

Mikhail G. Bashlachev – MD, Neurosurgeon, Clinic of Nervous Diseases named after A.Ya. Kozhevnikov, University Clinical Hospital No 3³

Aleksandr E. Nalivkin – MD, PhD, Professor, Course of Pediatric Surgery, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9 Dobryninskiy pereulok, Moscow, 119049, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Обзор

Столбняк у детей: современная концепция управления инфекцией

Петлах В.И.¹

Петлах Владимир Ильич – д-р мед. наук, заведующий отделом неотложной хирургии и медицины катастроф Научно-исследовательского института хирургии детского возраста¹
✉ 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29, Российская Федерация. ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», хирургический корпус.
Тел.: +7 (910) 417 37 31.
E-mail: vladimirip1@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

В обзорной статье приведены современные данные по эпидемиологии, профилактике и лечению столбняка у детей. Наиболее высокий уровень заболеваемости и смертности, в первую очередь от столбняка новорожденных, отмечается в странах теплового климатического пояса с низким уровнем развития медицины. В 2013 г. в мире, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, столбняк новорожденных убил около 49 000. Вследствие активной иммунизации, проводимой в Российской Федерации, столбняк здесь встречается в виде единичных случаев. Однако ввиду редкости заболевания и отсутствия этиотропной терапии их диагностика и лечение представляют значительные трудности. В статье особое внимание уделено вопросам хирургической обработки ран как важнейшему элементу неспецифической профилактики заболевания. Выдвигается концепция активной хирургической тактики при развившемся столбняке, основу которой

составляет одномоментное радикальное иссечение инфицированных тканей вплоть до ампутации конечности по жизненным показаниям. Эффективность лечения больных столбняком определяется сочетанием нескольких условий: наличием высококвалифицированного опытного персонала в специализированном многопрофильном центре, современного оборудования и медицинских препаратов, рациональным использованием средств специфической терапии.

Ключевые слова: столбняк, эпидемиология, профилактика, интенсивная терапия, вакцинация, хирургическое лечение, дети

Для цитирования: Петлах В.И. Столбняк у детей: современная концепция управления инфекцией. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):160–70. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-160-170.

Поступила 30.04.2018;
принята к публикации 11.05.2018

В связи с иммунизацией детей и взрослых, эффективным уходом за ранами в лечебных учреждениях, включая обязательную иммунопрофилактику, столбняк встречается редко в странах с должным уровнем развития медицины, при этом, как правило, у людей пожилого возраста [1]. В так называемых государствах третьего мира, расположенных в экваториальной зоне, ситуация с заболеванием столбняком как у взрослых, так и у детей еще сравнительно недавно была катастрофической [2, 3]. Но постоянная работа по развитию системы здравоохранения и иммунизации населения стран Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки, проводимая в течение последних 30 лет правительствами и международными гуманитарными организациями, принесла значительные успехи, выразившиеся в снижении заболеваемости столбняком [4,

5, 6]. В обобщенных материалах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 1980–2016 гг. отмечено уменьшение ежегодно регистрируемых случаев столбняка со 118 до 13,5 тыс. на фоне повышения охвата населения иммунизацией с 30 до 86% [5].

По данным рандомизированных контролируемых исследований, иммунизация беременных и женщин детородного возраста по меньшей мере двумя дозами столбнячного анатоксина позволила снизить смертность от столбняка новорожденных на 94% [7]. Однако проблема столбняка еще далека до разрешения. По оценкам ВОЗ, только в 2013 г. столбняк убил около 49 тыс. новорожденных [8]. В Нигерии на его долю приходится до 3,7% в структуре детской смертности среди госпитализированных [9]. Летальность при столбняке в странах этого региона остается высокой,



достигая максимальных цифр у новорожденных и детей младшей возрастной группы [10–12].

Опасность заболевания столбняком многократно возрастает во время масштабных стихийных бедствий и техногенных катастроф, ведения военных действий. Множественность повреждений, большое число пострадавших, ограничения в оказании медицинской помощи, снабжении материалами и медикаментами, связанные с этим задержки лечения, а также низкий уровень иммунизации населения в развивающихся регионах приводят к увеличению заболеваемости столбняком и даже вспышкам этого заболевания [13, 14]. Ввиду невозможности самозащиты дети считаются наиболее уязвимым при стихийных бедствиях контингентом [15]. Отметим, что во время чрезвычайных ситуаций с участием большого числа пострадавших детей в нашей стране (землетрясение в Армении в 1988 г.; взрыв продуктопровода в Башкирии в 1989 г.; теракт в Беслане в 2004 г.) случаи столбняка не зарегистрировано [16].

В России массовая иммунизация началась с конца 50-х – начала 60-х гг. прошлого века. С тех пор уровень заболеваемости столбняком снизился почти в 100 раз [17]. И если в начале 1990-х гг. число заболевших, по официальным данным, не превышало 100 человек в год, то к настоящему времени эта цифра варьирует в пределах двух десятков [18].

В качестве несомненного успеха российского здравоохранения в сфере охраны материнства и детства следует признать, что столбняк новорожденных, его наиболее грозная форма, был зафиксирован последний раз почти 20 лет назад: в 1999 г. у 40 детей [18]. Сегодня единичные случаи заболевания столбняком у детей старшего возраста регистрируются преимущественно в сельскохозяйственных районах юга страны [19, 20]. Причиной тому служит наличие факторов, предрасполагающих к потенциальной возможности заболевания детей столбняком. В частности, в России уровень детского травматизма превышает аналогичный показатель в странах Европейского Союза в 2–3 раза [21], наблюдаются негативные тенденции оказания хирургической помощи детям, в первую очередь в сельской местности [22]. Недостаточно убедительная санитарно-просветительская работа официальных органов и антивакцинальная кампания в средствах массовой информации [23, 24] приводят к отказу родителей от проведения плановой иммунизации.

Информация о состоянии противостолбнячного иммунитета у детей и подростков России в определенной степени противоречива. Согласно сведениям одних авторов, уровень

защиты привитых детей от столбняка составил 98,6–100% [25]. В другом исследовании у 48,84% детей, посещающих организованный детский коллектив и вакцинированных в соответствии с национальным календарем прививок, не был достигнут планируемый уровень протективных антител, что свидетельствует о недостаточной эффективности вакцинопрофилактики [26]. По данным И.З. Каримова и соавт. (2017), в Крыму уровень незащищенных и условно защищенных против столбняка детей составил 11,1% [27]. В Украине, в отличие от других стран Европейского региона, наблюдается активизация эпидемиологического процесса столбняка среди детского населения, регистрируются случаи заболеваний в возрастных группах 1–4 и 5–9 лет [28, 29]. Выявлена тенденция к быстрому уменьшению напряженности популяционного противостолбнячного иммунитета во всех возрастных группах, формирование значительной прослойки серонегативных к столбняку и условно защищенных людей [30].

Этиология и патогенез

Clostridium tetani – грамположительная, спорообразующая, строго анаэробная бактерия – относится к так называемым убиквитарным (вездесущим) условно-патогенным микроорганизмам. Возбудитель столбняка может обитать в кишечнике человека и животных, не причиняя вреда носителю, и попадает во внешнюю среду с испражнениями. Столбняк входит в группу сапронозных инфекций, фактором передачи которых становится почва, споры распространены преимущественно в регионах с теплым и влажным климатом. Особенно много их в почве, обработанной навозом. Учитывая этот факт, к группе риска следует отнести детей, проживающих в сельской местности, городских жителей, выезжающих летом на отдых, и детей дошкольного возраста, которые во время игр непосредственно контактируют с почвой.

C. tetani попадает в организм человека через инфицированные раны или травматические повреждения тканей, в том числе в результате ожогов, обморожений, нестерильных родов, оперативных вмешательств, удаления зубов, проникающих повреждений глаз. Столбняк диагностирован у людей с периодонтальными абсцессами, у пациентов, получающих внутримышечные инъекции [31]. Для детей грудного и младшего возраста в жарких странах характерно развитие столбняка на фоне гнойного отита [32], у подростков причиной столбняка может быть парентеральное введение наркотиков и нанесение татуировки. Известны случаи заболевания после медицинских вмешательств.

Так, были зарегистрированы 13 случаев столбняка после циркумцизии у мальчиков-подростков в странах Африки [33]. Место внедрения иногда неизвестно или при появлении клинических симптомов столбняка не определяется.

Среди факторов риска развития столбняка новорожденных выделяют отсутствие вакцинации у матери, роды на дому и нестерильную перерезку пуповины. Столбняк у предыдущего ребенка повышает вероятность заболевания следующего [34]. К факторам риска у новорожденных также относят вещества, традиционно прикладываемые к пуповине в странах Африки (например, навоз животных, ил или осветленное масло) [35].

Столбняк не передается от человека к человеку. При благоприятных анаэробных условиях, таких как девитализированная или некротическая ткань, нагноившиеся раны, неактивные споры могут превращаться в активные токсинпродуцирующие столбнячные бациллы. *C. tetani* продуцируют два токсина: тетанолизин (гемолизин без признанной патологической активности) и сильнодействующий тетаноспазмин, который считается одним из самых мощных известных ядов (приблизительная минимальная человеческая смертельная доза 2,5 нг/кг) [36]. Тетаноспазмин синтезируется в виде белка молекулярной массой 150 кДа, состоящего из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепей, соединенных дисульфидной связью. Тяжелая цепь опосредует связывание тетаноспазмина с пресинаптическим двигательным нейроном. Легкая цепь представляет собой цинкзависимую протеазу, которая расщепляет синаптобrevин [37]. Когда токсин достигает спинного мозга, он соединяется с центральными тормозными нейронами. В результате гамма-аминомасляная кислота не высвобождается, теряется ее тормозное воздействие на моторные и автономные нейроны, поэтому возникает вегетативная гиперактивность, а также неконтролируемые сокращения (спазмы) мышц в ответ на обычные раздражители (шум или свет). Как только токсин будет прикреплен к нейронам, он не может быть нейтрализован антитоксином. Восстановление нервной функции после действия столбнячного токсина требует прорастания новых нервных окончаний и формирования новых синапсов [38]. Локализованный столбняк развивается, когда поражены только нервы, идущие к определенной мышце, генерализованный – когда токсин, высвобождаемый в ране, распространяется через лимфатические сосуды и кровь к другим нервным окончаниям. Гематоэнцефалический барьер препятствует прямому проникновению токсина к центральной нервной системе.

Клиническая картина

По клиническим проявлениям выделяют три основные формы: генерализованный столбняк (в который входит головной столбняк Бруннера, другое название – бульбарный), местный (как разновидность – столбняк Розе, или лицевой, основной симптом которого – паралич лицевого нерва) и неонатальный (столбняк новорожденных). Местный столбняк диагностируется, как правило, у привитых детей и встречается крайне редко, иногда может выступать в качестве начала заболевания и затем переходить в генерализованную форму.

Симптоматология столбняка в детском возрасте не имеет существенных отличий от клинических признаков заболевания у взрослых. Исключение составляет столбняк новорожденных, имеющий специфические особенности. Инкубационный период столбняка обычно варьирует от 3 до 21 дня [39]. Средний интервал между инфицированием и началом симптомов составляет 7 дней, но столбняк может развиваться в период до 178 дней после заражения. В целом, чем дальше участок травмы от центральной нервной системы, тем дольше инкубационный период. Более короткие периоды инкубации ассоциированы с более высокими коэффициентами смертности. При столбняке новорожденных симптомы обычно (в 90% случаев) появляются на 3–14-й день, в среднем 7-й день после рождения [40]. Ранние сроки появления симптомов считают критерием тяжести и прогноза исхода столбняка, поэтому ранняя диагностика имеет большое значение для успешного лечения.

Одним из первых признаков столбняка становятся судороги мышц челюсти, или «ловушка» (англ. “lockjaw”). Ребенок держит подбородок от боли. Затем присоединяются судороги, мышечные спазмы. Появляются проблемы с глотанием. Возникает болезненная мышечная ригидность по всему телу. Из общих признаков в продромальном и начальном периодах заболевания отмечаются следующие: головная боль, лихорадка и потоотделение, изменения кровяного давления и учащение сердечного ритма [41]. Из местных симптомов нужно выделить «подергивание» и покалывание в ране, боли, распространяющиеся по периферическим нервным стволам. И только в более поздних фазах заболевания выявляются характерные для классического столбняка симптомы: тризм жевательных мышц, сардоническая улыбка (*risus sardonicus*), опистотонус. Особенности клинической картины различных форм столбняка у детей изложены в ранее изданных руководствах [42–44].

**Таблица 1.** Классификация столбняка по степени тяжести по J.J.L. Ablett [45]

Степень	Клинические проявления
I – легкая	Легкий тризм, без дисфагии, без дыхательных расстройств
II – умеренная (средней тяжести)	Умеренный тризм, ригидность, легкая дисфагия, умеренная тахикардия
III – тяжелая	Выраженный тризм, продолжительный мышечный спазм, генерализованные судороги, частота дыхательных движений более 120 в минуту, возможно апноэ
IV – крайне тяжелая	То же, что и при степени III, с тяжелыми вегетативными расстройствами

В классификации столбняка также учитывают место внедрения, распространенность (местный или генерализованный), длительность течения, а также тяжесть состояния, в соответствии с которым выделяют несколько степеней (табл. 1). Пациенты 3–4-й степеней тяжести нуждаются в более интенсивной терапии, у них чаще возникают осложнения и выше показатели летальности [46, 47].

Диагностика

Дифференциальная диагностика во многих случаях достаточно сложна. Отравление стрихнином – единственное состояние, которое действительно имитирует столбняк. У детей тризм может быть симптомом ряда заболеваний (например, при стоматологических или одонтогенных инфекциях, злокачественной гипертермии, новообразованиях и энцефалите). Напряжение мышц живота и поясничной области заставляет предполагать острые хирургические заболевания или последствия травм [48, 49]. Следует отметить, что существует определенная гипердиагностика столбняка [50]. Отличительными особенностями столбняка наряду с «классической триадой» являются непрерывное нарастание однажды начавшихся клинических симптомов и отсутствие судорог мелких мышц кистей рук и стоп.

Лабораторная диагностика имеет второстепенное значение и основана на обнаружении возбудителя столбняка (*C. tetani*) и его токсина в материале из раны. Н. Hanif и соавт. показали, что идентификация *C. tetani* возможна с использованием биохимических и молекулярных инструментов [51].

Особенности хирургической обработки ран

Учитывая, что вегетация *C. tetani* может происходить только в условиях анаэробизма, наибольшую опасность представляют собой колотые раны, глубокие и обширные раны, особенно с наличием инородных тел и размозженных тканей, открытые

переломы, полученные в дорожно-транспортных происшествиях, загрязненные землей. К потенциально опасным в отношении столбняка у детей следует отнести термические поражения, укушенные раны и значительно реже встречаемые в педиатрической практике огнестрельные ранения. Обширная термическая рана под струпом создает анаэробные условия, в которых развивается столбнячная палочка, образуя значительное количество токсина. Важную роль играет снижение сопротивляемости организма, связанное с неблагоприятным сочетанием двух тяжелых страданий, каждое из которых само по себе опасно [52]. Укушенные раны животных всегда инфицированные, в глубине имеют девитализированные ткани, часто нагнаиваются, то есть имеют все необходимые компоненты для возникновения и прогрессирования столбняка. Огнестрельные раны следует отнести к наиболее тяжелым повреждениям вследствие особенностей поражающего фактора, которые определяются высокой кинетической энергией ранящего снаряда, вызывающего обширную зону так называемого молекулярного сотрясения. Сложная форма раневого канала и большое количество поврежденных тканей сопровождаются выраженным травматическим отеком, который создает «порочный круг», усиливая давление на ткани и нарушая кровообращение. На этом фоне микробное загрязнение раны вызывает выраженную воспалительную реакцию и ее нагноение, тем самым определяя прекрасную среду для развития анаэробной инфекции [53].

Таким образом, важнейший фактор для предупреждения развития столбняка – первичная хирургическая обработка ран, по завершению которой в ране не должна создаваться анаэробная среда. Раздел о ранах можно дополнить нижеследующими положениями из руководства ВОЗ по предупреждению и лечению раневой инфекции (протоколы 1–3):

- не следует закрывать инфицированные и чистые раны, срок которых превышает шесть

часов, необходимо провести их туалет и отсроченное первичное закрытие через 48 часов;

- не использовать турникеты;
- не применять местные антибиотики и не промывать раны антибиотическими растворами;
- при местной анестезии использовать 1% раствор лидокаина без адреналина;
- раны считаются подверженными столбняку, если они не обработаны свыше 6 часов либо в любой интервал после травмы при следующих характеристиках: колотые раны, раны со значительной степенью девитализированной ткани, загрязненные почвой/навозом, которые могут содержать столбнячные организмы, а также ожоги, обморожения и огнестрельные раны, при наличии у больного клинических проявлений сепсиса [54].

Тактика хирурга при наличии клинических симптомов столбняка

Прежде всего необходимо осмотреть рану с предполагаемым источником инфекции. К местным признакам столбняка относятся судорожные сокращения мышц, возникающие при прикосновении инструментом. Хирургическая тактика при развившемся столбняке по-разному отражена в литературе. Одни авторы выступают за щадящую обработку имеющихся ран с удалением инородных тел и ведение открытым способом [52, 55]. Другие исходят из того, что при наличии массива поврежденных тканей в условиях воспаления и анаэробной среды происходит размножение и анаэробной среды происходит размножение спор столбняка и выброс значительного количества токсина, который не может быть нейтрализован введенным столбнячным антитоксином, так как токсин распространяется по регионарным нервным путям. Именно поэтому для прекращения дальнейшего токсинообразования и токсинемии необходимо убрать его источник [56]. Данный подход реализовался в активной хирургической тактике, принятой O.J. Creech и соавт. после проведенного анализа результатов лечения столбняка в госпитале за 50 лет, при этом в первые 20 лет вторичная обработка ран не проводилась, а в последующие 30 лет стала широко практиковаться [57]. При вторичной хирургической обработке раны наложенные ранее швы снимают, края широко разводят, обильно промывают раствором перекиси водорода, проводят ревизию раны на предмет наличия инородных тел, затеков, карманов, осуществляют их вскрытие и дренирование с активной аспирацией и постоянным или фракционным промыванием. Рану не зашивают. При наличии зажившей раны

производят иссечение рубца в пределах здоровых тканей с последующим открытым ведением.

Сторонниками одномоментного радикального иссечения инфицированных тканей являются сотрудники 30-го реанимационного отделения Боткинской больницы г. Москвы, в котором концентрировались больные со столбняком, и кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования [58]. Быстрая положительная динамика общего состояния отмечена нами у ребенка с генерализованной формой столбняка после удаления очага инфекции (ампутации голени). Окончательный уровень ампутации определялся интраоперационно путем глубоких насечек тканей до зоны с хорошей кровоточностью [20]. Следует отметить важное обстоятельство: удаление пораженной ткани и другие виды хирургических вмешательств должны осуществляться после введения антитоксина регионарно и в область раны, обязательно под наркозом и прикрытием антибактериальной терапии [56].

Медикаментозное лечение

В качестве специфической терапии для больных столбняком рекомендуется иммунный столбнячный глобулин (англ. human tetanus immune globulin – TIG), который способен нейтрализовать только несвязанный токсин столбняка и не влияет на токсин, связанный с нервными окончаниями. Для детей и взрослых однократно внутримышечно вводится доза 500 единиц с частью дозы, инфильтрированной вокруг раны, если последняя идентифицирована. Иммунный глобулин внутривенный (англ. immune globulin intravenous – IGIV) содержит антитела к столбняку и может рассматриваться для лечения в дозе 200–400 мг/кг, если TIG недоступен. Активная иммунизация столбнячным анатоксином начинается или продолжается после стабилизации общего состояния человека [59, 60]. Антибактериальная терапия показана для уменьшения количества вегетативных форм клостридий столбняка. По данным Н. Hanif и соавт., изоляты *C. tetani* сохраняют чувствительность к антибиотикам, наиболее часто используемым для лечения столбняка (цефоперазону, хлорамфениколу, метронидазолу, пенициллину G) [51].

C. Rodrigo и соавт. [61] оценили 67 наиболее значимых статей по лечению столбняка. В выборку вошли 5 ретроспективных, 13 проспективных, 9 рандомизированных исследований и 5 систематических обзоров. Были также тщательно изучены повествовательные обзоры, меморандумы

**Таблица 2.** Наиболее доказанные методы, используемые для лечения столбняка [61]

Препараты	Преимущества	Рекомендации
Противосудорожная терапия		
Бензодиазепины	Комбинированные успокаивающие, противосудорожные и мышечные релаксантные эффекты	Стандарт лечения
Magnesium sulfate	Легко доступны в условиях ограниченных ресурсов	Использование может быть разумным и должно учитываться в зависимости от отношения врача
Инtrateкальный баклофен	Быстро ликвидирует судороги	Может быть опасным в условиях, когда стерильность и надлежащий мониторинг не могут быть сохранены
Уменьшение вегетативной нестабильности		
Клонидин, морфин, бупивакаин с суфентанилом, лабеталол	Уменьшают тахикардию и систолическое артериальное давление. Седативное действие морфина снижает тревожность и сердечно-сосудистую нестабильность	Использование может быть разумным в каждом конкретном случае
Введение иммуноглобулинов	Применение иммуноглобулинов полезно. Наилучший путь введения (только внутримышечный или в комбинации с инtrateкальным) обсуждается	Инtrateкальное введение иммуноглобулинов (в дополнение к внутримышечному введению) может быть полезным
Использование антибиотиков	Использование метронидазола имеет теоретическое преимущество перед использованием пенициллина, поскольку последнее может потенциально способствовать активности тетаноспазмина	Либо пенициллин, либо метронидазол могут использоваться в качестве предпочтительного антибиотика при лечении столбняка (экспертное заключение)

и описания клинических наблюдений. Как резюмировали авторы, лечение столбняка основано на нескольких ключевых принципах:

- седация и релаксация для контроля прогрессирующих судорог, вегетативной дисфункции и для предотвращения истощения;
- хирургическая обработка и лечение антибиотиками источника инфекции;
- нейтрализация циркулирующего токсина;
- поддерживающий уход в отделении интенсивной терапии.

Глубокая седация и релаксация с искусственной вентиляцией легких имеют недостатки: длительные периоды интубации и вентиляции, которые могут потребоваться пациенту, повышение уязвимости к пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, стеноз трахеи, трудности при отлучении от груди новорожденных и детей грудного возраста, синдром респираторного дистресса у более старших. Аналогичным образом, средства для длительных периодов вентиляции ограничены во многих развивающихся странах, где столбняк по-прежнему представляет серьезную угрозу. В этой связи изучена возможность использования фармакологических средств для контроля судорог без необходимости медикаментозного сна и искусственной вентиляции легких.

Несколько вариантов, которые были исследованы, включают внутривенный сульфат магния, баклофен и дантролен. Резюме этих рекомендаций приведено в табл. 2 [61].

Экстренная профилактика столбняка

Экстренная профилактика столбняка подразумевает первичную хирургическую обработку раны и проведение специфической иммунопрофилактики, которая выполняется или сразу же, или в сроки до 3 недель с момента получения травмы. Принципиально важными представляются два фактора: характеристика ран (чистые и инфицированные) и наличие предшествующих прививок против столбняка (документально подтвержденных) [62, 63]. Отечественные схемы экстренной иммунизации для детей приведены в методических указаниях Роспотребнадзора (2009).

Препараты, применяемые для экстренной иммунопрофилактики столбняка:

- адсорбированный столбнячный анатоксин (АС);
- адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М);
- сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая



(ПСС), одна профилактическая доза ПСС составляет 3000 МЕ (международных единиц);

- иммуноглобулин противостолбнячный человека (ПСЧИ), одна профилактическая доза ПСЧИ составляет 250 МЕ [64].

Следует отметить, что при выборе препаратов для детей предпочтение отдается ПСЧИ перед ПСС, учитывая возможность аллергических реакций к последней.

Иммунизация

Согласно позиции ВОЗ, все дети во всем мире должны быть иммунизированы против столбняка. Каждой стране следует стремиться к ранней и своевременной вакцинации младенцев, начатой с 6-недельного возраста, и поддерживать высокий охват полной первичной серией из трех доз и серией из трех бустерных доз. Профилактика столбняка новорожденных может быть выполнена путем пренатальной иммунизации женщин, ранее неиммунизированных или вакцинированных против столбняка более 10 лет назад [65].

Плановая иммунизация в нашей стране проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с учетом противопоказаний. Приведем выдержку из методических указаний Роспотребнадзора (2009):

6.1.2. Наиболее эффективным методом предупреждения столбняка является иммунизация столбнячным анатоксином (АС-анатоксином). Защита от столбняка у детей создается путем иммунизации АКДС-вакциной или АДС-анатоксином, у подростков и взрослых – АДС-М-анатоксином или АС-анатоксином.

6.1.3. Законченный курс иммунизации включает вакцинацию и первую ревакцинацию. Для поддержания иммунитета против столбняка на достаточном уровне необходимо периодически с интервалом в 10 лет проводить ревакцинацию путем однократного введения препаратов, содержащих АС-анатоксин.

6.1.4. После законченного курса иммунизации организм человека в течение длительного срока (порядка 10 лет) сохраняет способность к быстрой (в течение 2–3 дней) выработке антитоксина в ответ на повторное введение препаратов, содержащих АС-анатоксин [64].

При проведении вакцинопрофилактики необходимо строго выполнять существующие инструкции по допуску к ней и тщательно обследовать детей перед вакцинацией с целью предупреждения поствакцинальных осложнений.

Не умаляя значения специфической профилактики столбняка у детей, следует признать необходимыми создание и применение методов неспецифической профилактики инфекции, в которую входят организационные мероприятия по планированию выбора места для строительства детских учреждений, на котором должна быть исключена обсемененность почвы столбнячной палочкой, снижению всех видов детского травматизма, повышению санитарной просвещенности и культуры населения. Особое внимание необходимо уделять качеству оказания акушерской и хирургической помощи детям.

Заключение

До настоящего времени патогенез столбняка полностью не изучен и, соответственно, отсутствует специфическая патогенетическая терапия столбняка. «Задачей на будущее является проведение научных исследований, посвященных поиску конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролирующих все этапы взаимодействия возбудителя и макроорганизма» [66]. Учитывая вышеизложенное, предупреждение такого грозного заболевания, как столбняк, должно строиться на основе рационального применения иммунологических и неспецифических методов, среди последних особую роль следует отнести первичной и вторичной хирургической обработке полученных ран. ☺

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus surveillance – United States, 2001–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(12):365–9.
2. Stanfield JP, Galazka A. Neonatal tetanus in the world today. *Bull World Health Organ.* 1984;62(4):647–69.
3. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2007;370(9603):1947–59. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61261-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus [Internet]. CDC; 2015. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>.
5. World Health Organization (WHO). Statistics on Tetanus [Internet]. WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/tetanus/en/.
6. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol.* 2010;39 Suppl 1:i102–9. doi: 10.1093/ije/dyq027.
7. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD002959. doi: 10.1002/14651858.CD002959.pub4.



8. World Health Organization (WHO). Tetanus [Internet]. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/en/>.
9. Animasahun BA, Gbelee OH, Ogunlana AT, Njokanma OF, Odusanya O. Profile and outcome of patients with post-neonatal tetanus in a tertiary centre in south west Nigeria: any remarkable reduction in the scourge? *Pan Afr Med J.* 2015;21:254. doi: 10.11604/pamj.2015.21.254.6488.
10. Khan AA, Zahidie A, Rabbani F. Interventions to reduce neonatal mortality from neonatal tetanus in low and middle income countries – a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13:322. doi: 10.1186/1471-2458-13-322.
11. Ide LEY, Uchenwa-Onyenegecha TA. Post neonatal tetanus: 20 years experience as seen at the University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Br J Med Med Res.* 2016;12(2):1–5. doi: 10.9734/BJMMR/2016/19047.
12. Kyu HH, Mumford JE, Stanaway JD, Barber RM, Hancock JR, Vos T, Murray CJ, Naghavi M. Mortality from tetanus between 1990 and 2015: findings from the global burden of disease study 2015. *BMC Public Health.* 2017;17(1):179. doi: 10.1186/s12889-017-4111-4.
13. World Health Organization (WHO). Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies [Internet]. WHO Technical Note January 2010. WHO; 2010. Available from: http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/who_hse_gar_dce_2010_en.pdf.
14. Finkelstein P, Teisch L, Allen CJ, Ruiz G. Tetanus: A Potential Public Health Threat in Times of Disaster. *Prehosp Disaster Med.* 2017;32(3):339–42. doi: 10.1017/S1049023X17000012.
15. Jiang X, Xiang B, Liu LJ, Liu M, Tang XY, Huang LG, Li Y, Peng MX, Xin WQ. Clinical characteristics of pediatric victims in the Lushan and Wenchuan earthquakes and experience of medical rescue. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15(6):419–22.
16. Розинов ВМ, Петлах ВИ, Будкевич ЛИ. Особенности организации и оказания медицинской помощи детям в чрезвычайных ситуациях. М.: ВЦМК «Защита»; 2017. 76 с.
17. Княгина ОН, Шарабакина МА, Цветкова НА. Европейская неделя иммунизации: итоги и проблемы. *Медицинский альманах.* 2012;(3):161–5.
18. World Health Organization (WHO). WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2017 global summary. Incidence time series for Russian Federation [Internet] [updated 2018 Feb 28]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=RUS.
19. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2008–2009 гг. Информационный сборник статистических и аналитических материалов (утв. Роспотребнадзором) [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://www.lawru.info/dok/2010/01/01/n228547.htm>.
20. Петлах ВИ, Кузьменко ТН. Лечение ребенка с генерализованной формой столбняка. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2017;7(2):51–4.
21. World Health Organization (WHO). Progress in the prevention of injuries in the WHO European region. Russian Federation [Internet]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/98732/RUSSIA.pdf.
22. Розинов ВМ, Ваганов НН, Горбачев ОС. Детская хирургия в России – предварительные итоги оптимизации. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016;6(3):8–18.
23. Столбняк: необходимо ли делать прививку? Пер. с нем. [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://antivakcina.org/ctolbnyak-neobxodimo-li-delat-privivku/>.
24. Burton A. Tetanus – one naturopath's view. Extract from: Tetanus by Dr Alec Burton, ND, DO, DC. Republished in *The Hygienist, BNHS, Autumn 1995* (source the *Informed Parent 2/2003*) [Internet]. Available from: <http://www.whale.to/a/burton4.html>.
25. Якимова ТН, Максимова НМ, Маркина СС, Яцковский КА, Жилина НЯ. Состояние противостолбнячного антитоксического иммунитета у населения Российской Федерации в настоящее время. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2013;(5):54–9.
26. Москвичева МГ, Попов ЕА, Злакоманова ОН. Анализ иммунологической эффективности вакцинации АКДС и заболеваемости дифтерией, коклюшем и столбняком у детей на территории Российской Федерации. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2017;(1):57–63.
27. Каримов ИЗ, Горovenko MB, Пеньковская НА, Мидикари АС, Шмойлов ДК, Козловский ОА, Лось-Яценко НГ. Уровень напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку у населения Республики Крым. *Инфекция и иммунитет.* 2015;5(2):165–70. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-165-170.
28. Покропивная ЛС, Тимошенко ЕН. Случай успешного лечения столбняка у ребенка. *Международный неврологический журнал.* 2016;(2):171–3 [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42705>.
29. Богадельников ИВ, Прокудина ЛИ, Бобрывская АВ, Бездольная ТН, Хамид Фазель, Крюгер ЕА, Здырко ЕВ, Мазина ЭР, Ильин АФ. Столбняк забыт, но не исчез. Здоровье ребенка. 2012;(2) [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/27278>.
30. Мотика ОI, Геник ІД, Слесарчук ОМ, Малова ОС, Павлій РБ. Ознаки активізації епіпроцесу правця в Україні в сучасний період. *Актуальна інфектологія.* 2017;5(5):250–2 [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45586>.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus: causes and transmission. 2017 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/tetanus/about/causes-transmission.html>.
32. Kosam A, Durga K, Kumar H. Clinical profile and prognostic indicators of tetanus in children. *Int J Med Res Rev.* 2015;3(6):601–7. doi: 10.17511/ijmrr.2015.i6.117.
33. World Health Organization (WHO). Tetanus and voluntary medical male circumcision: risk according to circumcision method and risk mitigation. Report of the WHO Technical Advisory Group on Innovations in Male Circumcision – consultative review of additional information, 12 August 2016 [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250146/1/WHO-HIV-2016.19-eng.pdf>.
34. Ridpath AD, Scobie HM, Shibeshi ME, Yakubu A, Zulu F, Raza AA, Masresha B, Tohme R. Progress towards achieving and maintaining maternal and neonatal tetanus elimination in the African region. *Pan Afr Med J.* 2017;27(Suppl 3):24. doi: 10.11604/pamj.supp.2017.27.3.11783.
35. Hinfey PB, Ripper J, Engell KA, Chappell KN. Tetanus [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/229594-overview>.
36. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev.* 2000;80(2):717–66. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717.
37. Yeh FL, Dong M, Yao J, Tepp WH, Lin G, Johnson EA, Chapman ER. SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001207. doi: 10.1371/journal.ppat.1001207.
38. Супотницький МВ. Бактеріальні токсини. Их природа, механізми дії, можливі конструювання гібридних і модифікованих токсинів. *Біопрепарати. Профілактика. Діагностика. Лікування.* 2011;(1):6–15.
39. Brook I. Tetanus in children. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20(1):48–51. doi: 10.1097/01.pec.0000106245.72265.71.
40. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2015;385(9965):362–70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60236-1.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus: Symptoms and Diagnosis [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html>.
42. Мазурин АВ, Нгуен Фук Нги. Столбняк у детей. М.: Медицина; 1964. 187 с.
43. Мазурин АВ. Столбняк. В: Носов СД, ред. *Руководство по инфекционным болезням у детей.* М.: Медицина; 1980. с. 578–95.
44. Филиппов ПГ. Столбняк. В: Ющук НД, Венгеров ЮЯ, ред. *Инфекционные болезни. Нац-*



- ональное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 521–9.
45. Ablett J. Analysis and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. In: Ellis M, editor. Symposium on Tetanus in Great Britain. Vol. 1. Boston Spa, UK: Leeds General Infirmary; 1967. p. 1–10.
46. Lisboa T, Ho YL, Henriques Filho GT, Brauner JS, Valiatti JL, Verdeal JC, Machado FR. Guidelines for the management of accidental tetanus in adult patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):394–409.
47. Мальцева ЛА, Мосенцев НФ, Мальцев ИА, Мищенко ЕА. Столбняк: обзор современных рекомендаций по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике, интенсивной терапии в период войн и в мирное время. *Медицина неотложных состояний*. 2017;(3):86–90. doi: 10.22141/2224-0586.3.82.2017.102329.
48. Hinfey PB, Ripper J, Engell KA, Chappell KN. Tetanus: Differential Diagnoses [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/229594-differential>.
49. Петлах ВИ. Эволюция методов лечения столбняка у детей (на примере клинического наблюдения). *Лечение и профилактика*. 2017;7(4):63–6.
50. Богдельников ИВ, Здырко ЕВ, Крюгер ЕА, Мазинова ЭР. Расспроси и осмотри. Здоровье ребенка. 2012;(7) [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34942>.
51. Hanif H, Anjum A, Ali N, Jamal A, Imran M, Ahmad B, Ali MI. Isolation and Antibiogram of *Clostridium tetani* from Clinically Diagnosed Tetanus Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(4):752–6. doi: 10.4269/ajtmh.15-0040.
52. Цыбуляк ГН. Столбняк: современное состояние проблемы. *Инфекции в хирургии*. 2007;5(4):20–5.
53. Жианну К, Балдан М. Военно-полевая хирургия. Работа хирургов в условиях ограниченности ресурсов во время вооруженных конфликтов и других ситуаций насилия. МККК; 2010. 360 с. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.icrc.org/rus/assets/files/publications/war_surgery_rus1_new.pdf.
54. World Health Organization (WHO). Prevention and management of wound infection [Internet]. Available from: http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf.
55. Намитоков ХА. Столбняк. Методическое пособие для студентов, ординаторов, врачей. Майкоп: Изд-во МГТУ; 2016. 32 с.
56. Крыжановский ГН. Столбняк. М.: Медицина; 1966. 400 с.
57. Creech O Jr, Glover A, Ochsner A. Tetanus: evaluation of treatment at Charity Hospital, New Orleans, Louisiana. *Ann Surg*. 1957;146(3):369–81.
58. Кузьменко ТН, Белобородов ВБ, Трякина ИП, Муравьев ОБ, Чеботарев ЭЮ. Столбняк: современные подходы к диагностике и лечению. В: Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29–31 марта 2010 г. М.; 2010. с. 64 [Электронный ресурс]. Доступно на: http://congress-infection.ru/_pictures/tezis_ib2-2010.pdf.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Tetanus [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>.
60. Столбняк. В: Портер PC, гл. ред. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: ООО «Группа Ремедиум»; 2015. с. 1943–8.
61. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(2):217. doi: 10.1186/cc13797.
62. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. American Academy of Pediatrics; 2012 [Internet]. Available from: https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf.
63. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 59 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3113-13 «Профилактика столбняка» [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70577068/>.
64. Эпидемиологический надзор за столбняком: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 26 с.
65. World Health Organization (WHO). Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Weekly epidemiological record*. 2017;92(6):53–76 [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254582/WER9206.pdf?sequence=1>.
66. Учайкин ВФ, Шамшева ОВ. Концепция патогенеза инфекционной болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(12):89–92. doi: 10.15690/vramn.v68i12.866.
1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus surveillance – United States, 2001–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(12):365–9.
2. Stanfield JP, Galazka A. Neonatal tetanus in the world today. *Bull World Health Organ*. 1984;62(4):647–69.
3. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2007;370(9603):1947–59. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61261-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus [Internet]. CDC; 2015. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>.
5. World Health Organization (WHO). Statistics on Tetanus [Internet]. WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/tetanus/en/.
6. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. 2010;39 Suppl 1:i102–9. doi: 10.1093/ije/dyq027.
7. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD002959. doi: 10.1002/14651858.CD002959.pub4.
8. World Health Organization (WHO). Tetanus [Internet]. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/en/>.
9. Animasahun BA, Gbelee OH, Ogunlana AT, Njokanma OF, Odusanya O. Profile and outcome of patients with post-neonatal tetanus in a tertiary centre in south west Nigeria: any remarkable reduction in the scourge? *Pan Afr Med J*. 2015;21:254. doi: 10.11604/pamj.2015.21.254.6488.
10. Khan AA, Zahidie A, Rabbani F. Interventions to reduce neonatal mortality from neonatal tetanus in low and middle income countries – a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:322. doi: 10.1186/1471-2458-13-322.
11. Ide LEY, Uchenwa-Onyenegecha TA. Post neonatal tetanus: 20 years experience as seen at the University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Br J Med Med Res*. 2016;12(2):1–5. doi: 10.9734/BJMMR/2016/19047.
12. Kyu HH, Mumford JE, Stanaway JD, Barber RM, Hancock JR, Vos T, Murray CJ, Naghavi M. Mortality from tetanus between 1990 and 2015: findings from the global burden of disease study 2015. *BMC Public Health*. 2017;17(1):179. doi: 10.1186/s12889-017-4111-4.
13. World Health Organization (WHO). Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies [Internet]. WHO Technical Note January 2010. WHO; 2010. Available from: http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/who_hse_gar_dce_2010_en.pdf.



14. Finkelstein P, Teisch L, Allen CJ, Ruiz G. Tetanus: A Potential Public Health Threat in Times of Disaster. *Prehosp Disaster Med.* 2017;32(3): 339–42. doi: 10.1017/S1049023X17000012.
15. Jiang X, Xiang B, Liu LJ, Liu M, Tang XY, Huang LG, Li Y, Peng MX, Xin WQ. Clinical characteristics of pediatric victims in the Lushan and Wenchuan earthquakes and experience of medical rescue. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15(6):419–22.
16. Rozinov VM, Petlakh VI, Budkevich LI. Specifics of organization and provision of pediatric medical care in emergencies. Moscow: VTsMK «Zashchita»; 2017. 76 p. Russian.
17. Knyagina ON, Sharabakina MA, Tsvetkova NA. European week of immunization: conclusions and problems. *Medical Almanac.* 2012;(3):161–5. Russian.
18. World Health Organization (WHO). WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2017 global summary. Incidence time series for Russian Federation [Internet] [updated 2018 Feb 28]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=RUS.
19. Infectious morbidity in the Russian Federation in 2008 to 2009. Informational collection of statistic and analytical data (approved by Rospotrebnadzor) [Internet]. Available from: <http://www.lawru.info/dok/2010/01/01/n228547.htm>. Russian.
20. Petlakh VI, Kuz'menko TN. Treatment of the child with generalized tetanus. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2017;7(2):51–4. Russian.
21. World Health Organization (WHO). Progress in the prevention of injuries in the WHO European region. Russian Federation [Internet]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/98732/RUSSIA.pdf.
22. Rosinov VM, Vaganov NN, Gorbagov OS. Pediatric surgery in Russia – preliminary results of optimization. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2016;6(3): 8–18. Russian.
23. Tolzin HUP. Tetanus: Muss eine Impfung sein? *Impf-report.* 2008;(40/31):19–21.
24. Burton A. Tetanus – one naturopath's view. Extract from: Tetanus by Dr Alec Burton, ND, DO, DC. Republished in *The Hygienist*, BNHS, Autumn 1995 (source the Informed Parent 2/2003) [Internet]. Available from: <http://www.whale.to/a/burton4.html>.
25. Yakimova TN, Maximova NM, Markina SS, Yatskovsky KA, Zhilina NY. The Present level of the tetanus antitoxic immunity among population of the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2013;(5):54–9. Russian.
26. Moskvicheva MG, Popov EA, Zlakomanova ON. Analysis of the immunological efficiency of DTP vaccination and morbidity of diphtheria, pertussis and tetanus in children in the territory of the Russian Federation. *Pediatric Bulletin of the South Ural.* 2017;(1):57–63. Russian.
27. Karimov IZ, Gorovenko MV, Penkovskaya NA, Midikari AS, Shmoylov DK, Kozlovsky OA, Los-Yatsenko NG. The level of intensity of immunity to diphtheria and tetanus among the population of the Republic of Crimea. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2015;5(2): 165–70. Russian. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-165-170.
28. Pokropivnaya LS, Timoshenko EN. A case of successful treatment of tetanus in a child. *International Neurological Journal.* 2016;(2): 171–3 [Internet]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42705>. Russian.
29. Bogadelnikov IV, Prokudina LI, Bobrysheva AV, Bezdolnaya TN, Khamid Fazel, Kryuger EA, Zdyrko EV, Mazinova ER, Il'in AF. Tetanus: forgotten, but not disappeared. *Child's health.* 2012;(2) [Internet]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/27278>. Ukrainian.
30. Motika OI, Genik ID, Slesarchuk OM, Malova OS, Pavliy RB. The signs of epidemiological activation in Ukraine in the recent period. *Actual Infectology.* 2017;5(5):250–2. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45586>. Ukrainian.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus: causes and transmission. 2017 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/tetanus/about/causes-transmission.html>.
32. Kosam A, Durga K, Kumar H. Clinical profile and prognostic indicators of tetanus in children. *Int J Med Res Rev.* 2015;3(6):601–7. doi: 10.17511/ijmrr.2015.i6.117.
33. World Health Organization (WHO). Tetanus and voluntary medical male circumcision: risk according to circumcision method and risk mitigation. Report of the WHO Technical Advisory Group on Innovations in Male Circumcision – consultative review of additional information, 12 August 2016 [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250146/1/WHO-HIV-2016.19-eng.pdf>.
34. Ridpath AD, Scobie HM, Shibeshi ME, Yakubu A, Zulu F, Raza AA, Masresha B, Tohme R. Progress towards achieving and maintaining maternal and neonatal tetanus elimination in the African region. *Pan Afr Med J.* 2017;27(Suppl 3):24. doi: 10.11604/pamj.supp.2017.27.3.11783.
35. Hinfey PB, Ripper J, Engell KA, Chappell KN. Tetanus [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/229594-overview>.
36. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev.* 2000;80(2):717–66. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717.
37. Yeh FL, Dong M, Yao J, Tepp WH, Lin G, Johnson EA, Chapman ER. SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001207. doi: 10.1371/journal.ppat.1001207.
38. Supotnitskiy MV. Bacterial toxins. Their nature, modes of action, opportunities of creating hybrid and modified toxins. *BIOpreparats. Prevention. Diagnosis. Treatment.* 2011;(1):6–15. Russian.
39. Brook I. Tetanus in children. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20(1):48–51. doi: 10.1097/01.pec.0000106245.72265.71.
40. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2015;385(9965): 362–70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60236-1.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus: Symptoms and Diagnosis. Available from: <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html>.
42. Mazurin AV, Nguen Fuk Ngi. Tetanus neonatorum. Moscow: Meditsina; 1964. 187 p. Russian.
43. Mazurin AV. Tetanus. In: Nosov SD, editor. *Manual of pediatric infectious diseases.* Moscow: Meditsina; 1980. p. 578–95. Russian.
44. Filippov PG. Tetanus. In: Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. *Infectious Diseases. National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. p. 521–9. Russian.
45. Ablett JLL. Analysis and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. In: Ellis M, editor. *Symposium on Tetanus in Great Britain.* Vol. 1. Boston Spa, UK: Leeds General Infirmary; 1967. p. 1–10.
46. Lisboa T, Ho YL, Henriques Filho GT, Brauner JS, Valiatti JL, Verdeal JC, Machado FR. Guidelines for the management of accidental tetanus in adult patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(4):394–409.
47. Maltseva LA, Mosentsev NF, Maltsev IA, Mishchenko EA. Tetanus: review of current guidelines on the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical picture, intensive care wartime and peacetime. *Emergency Medicine.* 2017;(3):86–90. doi: 10.22141/2224-0586.3.82.2017.102329.
48. Hinfey PB, Ripper J, Engell KA, Chappell KN. Tetanus: Differential Diagnoses [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/229594-differential>.
49. Petlakh VI. Evolution of methods of treatment of tetanus in children (on the example of clinical case). *Treatment and Prevention.* 2017;7(4): 63–6. Russian.
50. Bogadelnikov IV, Zdyrko EV, Kryuger EA, Mazinova ER. Ask and examine. *Child's health.* 2012;(2) [Internet]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34942>. Ukrainian.
51. Hanif H, Anjum A, Ali N, Jamal A, Imran M, Ahmad B, Ali MI. Isolation and Antibiogram of Clostridium tetani from Clinically Diagnosed Tetanus Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(4):752–6. doi: 10.4269/ajtmh.15-0040.
52. Tsybulyak GN. Tetanus: the state-of-the-art. *Infections in Surgery.* 2007;5(4):20–5. Russian.
53. Giannou C, Baldan M. War Surgery: Working with Limited Resources in Armed Conflict and Other Situations of Violence. Vol. 1. ICRC;



2010. 351 p. [Internet]. Available from: <https://shop.icrc.org/la-chirurgie-de-guerre-travailler-avec-des-ressources-limitees-dans-les-conflits-armes-et-autres-situations-de-violence-volume-486.html>.
54. World Health Organization (WHO). Prevention and management of wound infection [Internet]. Available from: http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf.
55. Namitokov KhA. Tetanus: a technical guide. Maykop: Izd-vo MGTU; 2016. 32 p. Russian.
56. Kryzhanovskiy GN. Tetanus. Moscow: Meditsina; 1966. 400 p. Russian.
57. Creech O Jr, Glover A, Ochsner A. Tetanus: evaluation of treatment at Charity Hospital, New Orleans, Louisiana. *Ann Surg.* 1957;146(3): 369–81.
58. Kuz'menko TN, Beloborodov VB, Tryakina IP, Murav'ev OB, Chebotarev EYu. Tetanus: current approaches to diagnosis and treatment. Proceedings of the II Annual Russian Congress on infectious diseases. Moscow, 29–31 March, 2010. Moscow; 2010. p. 64 [Internet]. Available from: http://congress-infection.ru/_pictures/tezis_ib2-2010.pdf.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Tetanus [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>.
60. Porter RS, Kaplan JL, editors. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 19th edition. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp; 2011. 3754 p.
61. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care.* 2014;18(2):217. doi: 10.1186/cc13797.
62. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. American Academy of Pediatrics; 2012. Available from: https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interi.pdf.
63. Directive No. 59 of the Chief State Sanitation Officer of the Russian Federation from October 22, 2013 “On the approval of sanitary and epidemiological rules SP 3.1.2.3113-13 “Tetanus prevention”. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70577068/>. Russian.
64. Epidemiological surveillance in tetanus: technical instructions. Moscow: Federal Center on Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2009. 26 p. Russian.
65. World Health Organization (WHO). Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. Weekly epidemiological record. 2017;92(6):53–76. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254582/WER9206.pdf?sequence=1>.
66. Uchaikin VF, Shamsheva OV. The concept of infectious diseases pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;68(12):89–92. Russian. doi: 10.15690/vramn.v68i12.866.

Tetanus in children: current concepts of the infection management

V.I. Petlakh¹

The review presents current data on epidemiology, prophylaxis and treatment of tetanus in children. The highest rates of morbidity and mortality, primarily those for neonatal tetanus, are seen in the warm climatic zone countries with a low level of medical care. According to World Health Organization estimates, in 2013, neonatal tetanus killed about 49,000 newborns. Due to active immunization in Russia, only isolated cases of tetanus do occur. However, due to rare incidence and absence of causal treatment, its diagnosis and management can be challenging. The article focuses on the surgical management of wounds as an important element of non-specific disease prevention. The concept of active surgical strategy is proposed in tetanus, based on a one-stage radical excision of infected tissues, up to the amputation of the limb if vitally indicated. The effectiveness

of treatment of tetanus patients depends on a combination of several conditions, such as the presence of highly skilled experienced personnel in a specialized multidisciplinary center, modern equipment and medical preparations, as well as rational use of specific therapy.

Key words: tetanus, epidemiology, prophylaxis, intensive care, vaccination, surgical treatment, children

Key words: congenital heart disease, valve heart disease, neonate, Ebstein anomaly

For citation: Petlakh VI. Tetanus in children: current concepts of the infection management. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):160–70. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-160-170.

Received 30 April 2018; accepted 11 May 2018

Conflicts of Interest

The author declares that he has no conflict of interest.

Vladimir I. Petlakh – MD, PhD, Head of the Department of Emergency Surgery and Disaster Medicine, Research Institute of Pediatric Surgery¹
✉ 29 Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russian Federation. Surgery Department, G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No 9.
Tel.: +7 (910) 417 37 31.
E-mail: vladimirip1@gmail.com

¹Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Обзор

Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей: обзор литературы и клинический случай синдрома токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии у ребенка с пороком развития легкого

Мескина Е.Р.¹ • Хадисова М.К.¹

Стрептококковая группы А инфекция (СГАИ) остается важной причиной заболеваемости и смертности у детей. Распространение в последние годы новых особо вирулентных штаммов *Streptococcus pyogenes*, способных секретировать цитоллизин и пирогенные экзотоксины (суперантигены), привело к росту числа тяжелых форм заболеваний с высокой летальностью. Инвазивные формы инфекции могут протекать в виде некротизирующего фасциита, миозита, сепсиса, синдрома токсического шока, скарлатины, менингита, миокардита, пневмонии. У пациентов с тонзиллитом без гнойных наложений или после тупой травмы мягких тканей разнообразные симптомы – рвота, диарея и абдоминальные боли – могут имитировать другие заболевания. Синдром токсического шока с нарушением кровообращения, гипотензией, острой почечной недостаточностью, коагулопатией развивается быстро, а если не распознается своевременно и лечение проводится ненадлежащим образом, становится смертель-

ным заболеванием. Чувствительная ко времени комбинированная антибактериальная терапия и адекватное введение жидкости до получения результатов этиологического исследования – важные составляющие успешного лечения. В обзорной статье охарактеризована современная эпидемиологическая ситуация, изложены критерии диагностики и тактики лечения инвазивных форм СГАИ с акцентом на синдроме токсического шока. Приведено собственное наблюдение СГАИ у ребенка 5 лет, протекавшей с тонзиллитом без гнойных наложений, болями в животе, типичной эритематозной сыпью с десквамацией в характерные сроки, синдромом токсического шока и пневмонией, осложнившейся плевритом и пневмогидротораксом. Осложнения и длительность течения пневмонии были обусловлены пороком развития легких (кистозно-аденоматозной мальформацией легких 1-го типа), который был впервые диагностирован в момент заболевания. **Заключение.** В связи с глобальным распростра-

нением СГАИ необходима повышенная настороженность врачей в отношении тяжелых проявлений инфекции.

Ключевые слова: дети, инвазивная стрептококковая группы А инфекция, *Streptococcus pyogenes*, синдром токсического шока, осложненная внебольничная пневмония, кистозно-аденоматозная мальформация легких 1-го типа

Для цитирования: Мескина ЕР, Хадисова МК. Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей: обзор литературы и клинический случай синдрома токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии у ребенка с пороком развития легкого. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):171–83. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183.

Поступила 14.02.2018;
принята к публикации 22.02.2018

Бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) – ubiquitous микробный организм, который вызывает разнообразные бактериальные инфекции у человека [1, 2]. Клинические формы стрептококковой (группы А) инфекции (СГАИ) крайне разнообразны: от поверхностных (тонзиллофарингит, отит, синусит, рожа) до инвазивных (флегмона, некротический фасциит, миозит, менингит, пневмония, перитонит, эндокардит, артрит, скарлатина, синдром токсического шока (СТШ), сепсис) и иммунопатологических вариантов (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, постстрептококковые

аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, включая нейropsychические расстройства (PANDAS), хорею Сиденгама и, возможно, тики, импульсивно-компульсивные расстройства), причем различные штаммы ответственны за определенные клинические варианты [2–4].

Общее понимание эпидемиологии заболеваний, вызванных БГСА, относительно ограничено по сравнению с другими инфекциями. В России, несмотря на предусмотренный эпидемиологический надзор за распространением иммунопатологических и токсико-септических форм СГАИ, регистрация случаев (за исключением скарлатины) проводится по месту их выявления. Вместе с тем



БГСА – наиболее частая бактериальная причина фарингита и тонзиллита, его доля в этиологической структуре инфекций, протекающих с болью в горле, составляет 24–37%, а бессимптомное носительство в зависимости от возраста колеблется от 12 до 22% [5, 6].

Наиболее значимой проблемой здравоохранения во всем мире считаются инвазивные формы СГАИ (иСГАИ) в связи с повсеместным распространением, исключительно быстрым развитием и высокой летальностью (до 100%). По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Center for Disease Control and Prevention, CDC), в 2015 г. заболеваемость иСГАИ составила 4,8/100 000 населения с летальностью 0,49/100 000. В их структуре флегмона занимала 39%, некротический фасциит – 7,5%, пневмония – 14,1%, первичная бактериемия – 19,6%, СТПШ – 2,7% [7]. Распространенность СТПШ в США оценивается в диапазоне от 0,8 до 3,4/100 000 [8].

Начиная с 1980-х гг. отмечается тревожная тенденция устойчивого роста заболеваемости и увеличения числа иСГАИ, что обусловлено появлением новых особо вирулентных штаммов и возрастанием этиологической роли других видов бета-гемолитических стрептококков (групп В, С и G) [9–13]. Если в европейских странах в 2003–2004 гг. заболеваемость иСГАИ варьировала от 0,27 (Кипр) до 3,1–3,3/100 000 населения (Швеция, Великобритания), то к 2013 г. достигла 6,1/100 000 (Швеция), при этом отмечено нарастание удельного веса сепсиса (до 59,4%), СТПШ (6,3%) и менингита (5,4%) с 50% летальностью [13–15]. Масштаб инфекции в африканских странах значительно превышает европейские показатели, достигая 101/100 000 детей первого года жизни и 35/100 000 детей младше 5 лет [16].

Учитывая, что БГСА демонстрирует огромное, постоянно эволюционирующее молекулярное разнообразие, обусловленное горизонтальной передачей генов между штаммами, размер и тяжесть глобального бремени СГАИ точно не определены. Вместе с тем увеличение числа пациентов с необычно тяжелыми формами заболеваний, ассоциированных с системной токсичностью, бактериемией и шоком, признано значимой медико-социальной проблемой во всем мире.

Успех *S. pyogenes* в качестве эффективного человеческого патогена определяет экспрессия большого количества факторов вирулентности (многофункциональных белков на поверхности клеток, секретируемых внеклеточных продуктов, факторов адгезии и инвазии, токсинов), ответственных за повреждение клеток хозяина, инициацию воспалительной реакции и разрушающих

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, заведующая детским инфекционным отделением¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 121 61 72.
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Хадисова Марима Касумовна – канд. мед. наук, науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 264 93 30.
E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

иммуноглобулины. Многие из них обладают антигенными свойствами [1]. БГСА может сохраняться в инфицированных тканях в первую очередь благодаря поверхностному М-белку, который позволяет микроорганизму ускользнуть от фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами в отсутствие специфических к данному типу белка антител [1, 17]. Недавно было показано, что способность к синтезу капсулы гиалуроновой кислоты, присущая большинству клинических изолятов БГСА (играет важную роль в индукции аутоиммунных осложнений), частично или полностью утеряна наиболее токсичными штаммами БГСА, экспрессирующими цитолизина (*S. pyogenes* NADase) и стрептолизин О [18]. Повышенная способность секретировать NADase, стрептолизин О и пирогенные экзотоксины с образованием гипервирулентных серотипов является крупным молекулярным событием последнего времени и лежит в основе межконтинентальной эпидемии иСГАИ [17, 19].

Пирогенные экзотоксины БГСА получили название суперантигенов (SPE), так как среди всех известных митогенов они наиболее мощно стимулируют деление Т-лимфоцитов [12, 20]. Отличительной чертой суперантигенов считается их сильная и стабильная связь с главным комплексом гистосовместимости (МНС) II класса на антигенпредставляющих клетках, Т-клеточным рецептором (TcR) и CD28, взаимодействие с которыми необходимо для индукции цитокинов Th1-типа [12, 20, 21]. Если в ответ на обычный пептидный антиген стимулируется одна из 10^5 – 10^6 наивных Т-клеток, то суперантигены активируют до 25% популяции Т-лимфоцитов. Это приводит к значительной гетерогенности клональной активации Т-лимфоцитов и высвобождению большого количества цитокинов – TNF- α , TNF- β , IL-2, IL-6, IL-1 и IFN- γ [12]. «Цитокиновый шторм» («цитокиновая буря») быстро индуцирует лихорадку, сыпь и шок (повышается проницаемость капилляров с последующей гипотензией, тромбоцитопенией, нарушением кровообращения и полиорганной недостаточностью) [12, 20]. Показано, что суперантигены повышают вероятность шокового ответа хозяина на липополисахариды и вызывают анергию иммунного ответа путем разнообразных молекулярных механизмов, увеличивая шансы выживания и распространения патогена [12, 20, 22].

Разные штаммы БГСА могут продуцировать до 11 серологически различных суперантигенов – SPE (серотипы А, С и G-M), стрептококковый суперантиген (SSA) и стрептококковый митогенный экзотоксин Z (SMEZ), которые кодируются генами, расположенными внутри бактериофагов,

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



и ассоциированы с различными клиническими симптомами иСГАИ [12, 15, 20]. Необходимо отметить, что способность секретировать суперантигены присуща не только БГСА, но и стрептококкам других групп, стафилококкам (главным образом *Staphylococcus aureus*), *Mycoplasma arthritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Plasmodium falciparum*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, а также вирусам [10–12, 20, 23].

Стрептококковый СТШ принято считать особой клинической формой токсической иСГАИ, для которой характерно внезапное и исключительно быстрое развитие симптомов. СТШ может протекать как в сочетании с септицемией, так и без нее [24]. Развитие стрептококкового СТШ может быть ассоциировано с любой локализацией СГАИ, но чаще – с поверхностным поражением кожи (импетиго, порезы, ожоги, раны), реже – с фарингитом [11–13, 15, 24]. Следует иметь в виду, что тупые травмы (в том числе брюшной полости), поражение костей и суставов в отсутствие видимого повреждения кожи также могут сопровождаться развитием СТШ [25–27]. Индукция синтеза цитокинов в более глубоко расположенных мягких тканях и кровотоке играет критически важную роль в развитии шока и полиорганной недостаточности [2]. Выраженный, мучительный болевой синдром в сочетании с поражением мягких тканей должен настораживать, так как может быть предиктором СТШ [12, 20].

К факторам риска развития СТШ и других форм иСГАИ относятся: ранний и пожилой возраст, ветряная оспа, особенно с лихорадкой более 4 дней, предшествующее применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), длительно сохраняющиеся повреждения кожи, многочисленные медицинские вмешательства, сахарный диабет, иммуносупрессия [2, 11, 15, 16, 27]. В последние годы в Финляндии ветряная оспа (фактор высокого риска) предшествовала иСГАИ в 20% и некротическому фасцииту в 80% случаев [28]. Новые данные укрепляют понимание того, что неселективные НПВП не просто маскируют симптомы СГАИ, но в начале инфекции (особенно криптогенной) в условиях измененной иммунной сигнализации ускоряют ее прогрессирование и снижают эффективность антибактериальной терапии [26, 29]. Потенциальные механизмы происходящих молекулярных взаимодействий пока не ясны. Вместе с тем этот факт имеет весомое клиническое значение и требует уточнения показаний к назначению НПВП в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств у пациентов с ветряной оспой. Обзор опубликованных данных,

проведенный К. Stone и соавт., позволил сделать вывод о том, что в ожидании результатов дальнейших исследований в качестве жаропонижающего средства при ветряной оспе во избежание риска тяжелых бактериальных осложнений следует использовать парацетамол [29].

Как было недавно показано, важную роль в развитии иСГАИ и СТШ может играть генетический фон хозяина, в частности полиморфизм HLA. Подробно эти данные приведены в обзорах Т. Proft и J.D. Fraser [20], а также D.L. Stevens и A.E. Bryant [2].

Ниже перечислены критерии определения стандартного случая стрептококкового СТШ [24]. Это выделение *S. pyogenes* в сочетании с гипотонией и по меньшей мере двумя признаками полиорганной недостаточности. В последней версии определения стрептококкового СТШ сроки развития симптомов (48 часов) не учитываются [24].

1. Гипотония определяется снижением систолического артериального давления до уровня 90 мм рт. ст. и ниже у взрослых и менее пятого процентиля с коррекцией по возрасту у детей младше 16 лет.
2. Полиорганное поражение определяется двумя и более из следующих признаков:
 - почечная недостаточность: у взрослых креатинин ≥ 177 мкмоль/л у детей – удвоенная верхняя граница нормы для возраста и выше, у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью – более чем в 2 раза выше уровня базовой линии;
 - коагулопатия: тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, определяемая удлинением времени свертывания крови, низким уровнем фибриногена и наличием продуктов распада фибрина;
 - поражение печени: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы или общего уровня билирубина до удвоенной верхней границы нормы для возраста пациента и выше, у пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени – более чем в 2 раза выше по сравнению с исходным уровнем;
 - острый респираторный дистресс-синдром: острое начало диффузных легочных инфильтратов и гипоксемии при отсутствии сердечной недостаточности или свидетельствах повышения диффузной проницаемости капилляров, что проявляется острым началом генерализованного отека, плевральной или перитонеальной эффузии с гипоальбуминемией;
 - диффузная эритематозно-макулярная сыпь, возможно, с десквамацией;



- некроз мягких тканей, включая некротический фасциит или миозит либо гангрену.

Вероятным следует считать случай СТШ, который соответствует определению клинического случая в отсутствие другой идентифицированной этиологии заболевания с выделением *S. pyogenes* из нестерильного локуса.

Подтвержденным следует считать случай СТШ, который соответствует определению клинического случая с выделением *S. pyogenes* из стерильного локуса (крови, спинномозговой жидкости, реже суставной, плевральной, перитонеальной и перикардиальной жидкости) [24].

М. Imöhl и соавт. описали наиболее распространенные в Германии (в порядке убывания) клинические проявления, ассоциированные с СТШ: гипотензивный шок (17,8%), почечная недостаточность (15,7%), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (11,8%), повреждение печени (10,2%), некроз мягких тканей (8,6%) и острый респираторный дистресс-синдром (6,5%). Коагулопатия, респираторный дистресс-синдром, экзантема и менингит ассоциировались с уменьшением возраста, тогда как почечная недостаточность – с увеличением возраста [15]. Ассоциация стрептококкового СТШ с некротизирующим фасциитом и миозитом встречается достаточно часто, что увеличивает риск летальности от 50 до 100% [12]. Однако нередко клинические признаки фасциита возникают поздно, уже после развития гипотонии. Появление булл и цианотичной окраски кожных покровов считается плохим прогностическим признаком и требует хирургической помощи [2]. Вместе с тем сегодня признается, что СТШ может протекать без некроза мягких тканей или без выраженной гипотонии [12, 30], особенно если учесть позднее развитие артериальной гипотензии у детей раннего возраста [31, 32]. Поражение желудочно-кишечного тракта (со рвотой и диареей) также может быть проявлением СТШ [33, 34]. Недооценка других симптомов в этой клинической ситуации нередко приводит к ошибочному диагнозу и несвоевременному началу адекватного лечения. Признаки поражения желудочно-кишечного тракта относят к прогностическим факторам смертельного течения СТШ. Во время иСГАИ могут продуцироваться специфические цитокины («кардиокины»), которые опосредуют обратимую кардиомиопатию, характеризующуюся гипокинезией сердечной мышцы и снижением сердечного выброса [35, 36], что может сыграть определенную клиническую роль в развитии летального исхода.

В целом проявления иСГАИ разнообразны, могут развиваться непредсказуемо быстро, особенно

в детском возрасте, зависят от вирулентных свойств причинного штамма, генетических характеристик, состояния организма хозяина и его иммунной системы в момент инфицирования, а также факторов внешней среды. Сегодня поддерживается представление о том, что спектр острых стрептококковых заболеваний частично объясняется степенью «цитокиновой бури», вызванной возбудителем, с очень сильным ответом, приводящим к СТШ, промежуточным ответом и развитием инвазивных форм инфекции без СТШ или умеренным ответом в виде фарингита и скарлатины [37].

Быстрое начало антибактериальной терапии иСГАИ обязательно. Эмпирический выбор подразумевает использование антибиотиков широкого спектра действия в адекватных терапевтических дозах для лечения септического шока. После подтверждения этиологии *S. pyogenes* Американское общество инфекционных болезней (англ. Infectious Diseases Society of America, IDSA) рекомендует использовать высокие дозы пенициллина и клиндамицина. Последний следует рассматривать в качестве антибиотика первой линии для лечения иСГАИ [38]. Эта рекомендация основана на следующем [2]:

- все штаммы *S. pyogenes* остаются чувствительными к пенициллину;
- резистентность к клиндамицину встречается редко;
- клиндамицин более эффективен в экспериментальных моделях некротизирующего фасциита и миозита;
- пенициллинсвязывающие белки не экспрессируются во время роста *S. pyogenes* и, следовательно, пенициллин неэффективен при тяжелых глубоких инфекциях и большом количестве бактерий;
- клиндамицин подавляет выделение экзотоксина *S. pyogenes* и продукцию М-белка;
- клиндамицин имеет гораздо более длительный период полувыведения и пост-антибиотический эффект;
- не было найдено антагонистических эффектов между пенициллином и клиндамицином при совместном использовании *in vitro* в клинически значимых концентрациях;
- клиндамицин подавляет продуцирование провоспалительных цитокинов человеческими мононуклеарными клетками.

Антибактериальными препаратами второй и третьей линии могут быть ванкомицин и линезолид [2]. Недавно были обновлены международные руководящие принципы лечения сепсиса («Сепсис-3»); их основное правило – чувствитель-



ная ко времени и введению жидкости целевая терапия [39–42]. Поскольку в основе биологии стрептококкового СТШ, сепсиса и септического шока лежит единый иммунный механизм «цитокриновой бури», современные требования к диагностике и лечению угрожающей жизни органной дисфункции приемлемы и при стрептококковом СТШ. Имеются сведения, что внутривенное введение иммуноглобулина в ранние сроки СТШ может снизить летальность [2]. Однако следует признать: эффективность многих методов лечения (включая применение иммуноглобулина) при СТШ, сепсисе и септическом шоке имеет доказательства слабой силы. Для определения масштабов и четкой тактики управления СТШ необходимо проведение новых многоцентровых клинических исследований с большим количеством пациентов.

Сегодня активно разрабатываются перспективные направления лечения и профилактики иСГАИ – применение антагонистов пептидов, продуцируемых *S. pyogenes*, субстанций, имитирующих рецепторы МНС II класса и TcR, а также анатоксинов, нацеленных на сайты их связывания, что отвечает вызовам времени [20].

Далее мы приводим описание клинического наблюдения иСГАИ, протекающей на фоне врожденного порока развития легких. Цель демонстрации клинического случая – повышение компетентности врачей в своевременном распознавании и незамедлительном адекватном лечении иСГАИ (с акцентом на СТШ), от чего напрямую зависит исход заболевания.

Клиническое наблюдение

Под наблюдением находился Игорь Т., 5 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от третьей беременности, протекавшей без патологии. Роды третьи, срочные. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, весом 3050 г, длиной тела 50 см. Выписан из роддома на четвертые сутки жизни. Физическое и психомоторное развитие по возрасту. Привит частично в связи с отказами матери. В анамнезе – повторные респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые, однако, госпитализации не требовали. Пневмонии в анамнезе отсутствовали. Каких-либо признаков дыхательной недостаточности при наблюдении за ребенком не было зафиксировано. Аллергологический анамнез спокоен. С трех лет посещает детское дошкольное учреждение. Ребенок из многодетной неблагополучной семьи.

Симптомы настоящего заболевания (кашель и периодические боли в животе) появились 11 марта 2017 г., в связи с чем было обращение в приемный покой районной больницы по месту жительства.

Эпидемиологический анамнез не отягощен. При осмотре состояние расценено как среднетяжелое, температура тела 37,3 °С, частота дыханий 30 в минуту, сердечных сокращений – 96 в минуту. Отмечалась яркая гиперемия зева без наложений на миндалины. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались, живот мягкий, доступен пальпации, нарушений характера стула не зарегистрировано. Мальчик был осмотрен хирургом, который исключил острую хирургическую патологию брюшной полости. Был установлен диагноз «острый тонзиллофарингит», назначено патогенетическое лечение. От госпитализации мать отказалась. В течение двух дней амбулаторного наблюдения состояние пациента ухудшилось – усилились лихорадка и абдоминальные боли, появилась одышка. 13 марта 2017 г. ребенок скорой медицинской помощью был доставлен в центральную районную больницу с диагнозом «острая внебольничная правосторонняя пневмония».

В момент госпитализации состояние ребенка тяжелое за счет интоксикации и дыхательной недостаточности, гемодинамических расстройств. При осмотре зарегистрированы: фебрильная лихорадка до 38,5 °С, вялость, заторможенность, скарлатиноподобная сыпь с геморрагическими элементами на бледной коже (рис. 1), больше выраженная в складках, на кистях, стопах и в паховой области (впервые отмечена врачом приемного покоя). Слизистые влажные, склеры белые. В зеве – яркая гиперемия небных дужек и миндалин, налетов нет, язык «малиновый». Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Отмечена выраженная одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры, тахипноэ 40/мин, SpO₂ – 93%. При перкуссии легких выявлено притупление легочного звука в нижней половине грудной клетки справа, при аускультации – дыхание над легкими жесткое, ослаблено в нижних отделах справа, здесь же выслушиваются влажные хрипы. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 136/мин, артериальное давление – 128/75 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, перитонеальных симптомов нет. Размеры печени и селезенки не увеличены. Стул накануне оформлен (со слов матери), мочился, диурез снижен, моча концентрированная.

В общем анализе крови – анемия 1-й степени (гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $3,37 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($63 \times 10^9/л$), выраженный лейкоцитоз ($26,8 \times 10^9/л$) с левым сдвигом лейкограммы (палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 12%, моноциты – 9%, эозинофилы – 2%), ускоренное оседание эритроцитов (53 мм/ч). В биохимическом анализе крови – сывороточный белок 62 г/л, гипергликемия (10,7 ммоль/л), повышение активности аспартатаминотрансферазы (55 ЕД/л), по коагулограмме – признаки гиперкоагуляции: протромбин по



Рис. 1. Классическая эритематозная сыпь с геморрагическими элементами у пациента Игоря Т., 5 лет, на 3-й день болезни

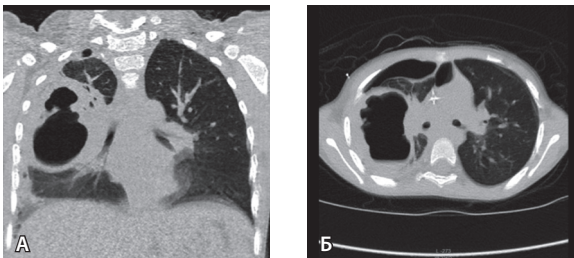


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких в коронарной (А) и аксиальной (Б) проекциях. Хорошо видно больших размеров кистозное образование в правом легком

Квику – 53,6%, протромбиновый индекс – 72%, международное нормализованное отношение – 1,55. В анализе мочи патологии не выявлено.

На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены: правосторонняя верхнедолевая, среднедолевая и двусторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония с уплотнением и фибринозными изменениями, экссудатом в правой плевральной полости, полостное образование в верхней и частично нижней доле справа. Последовавшая в связи с полученными данными компьютерная томография позволила заподозрить бронхогенную кисту врожденного характера. При пункции правой плевральной полости было получено 300 мл серозно-геморрагического экссудата.

В бактериологических посевах мазков со слизистой носа и зева выделен *S. pyogenes*. Культура крови и плеврального экссудата отрицательная (посев 14.03.2017).

Назначено лечение: антибактериальная (цефотаксим 100 мг/кг, амикацин 12,5 мг/кг в сутки внутривенно), инфузионная терапия в объеме 800 мл (5% раствор глюкозы, натрия хлорида раствор сложный (хлорид натрия + кальция + калия), 0,9% раствор натрия хлорида), иммуноглобулин человеческий внутривенно (50 мл), свежемороженая плазма (100 мл), альбумин (100 мл), оксигенотерапия.

В динамике наблюдения признаки гипоксемии на фоне дыхания увлажненным кислородом сохранялись, нарастала выраженность гемодинамических

нарушений, в связи с чем цефотаксим заменен на меропенем (1000 мг в сутки внутривенно), и ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. Инотропная поддержка не потребовалась. Учитывая тяжесть состояния, подозрение на врожденную кистозную мальформацию легких, 17 марта 2017 г. пациент переведен в реанимационное отделение медицинской организации областного уровня с диагнозом «стрептококковая инфекция. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Правосторонняя деструктивная пневмония? Дыхательная недостаточность III степени. Геморрагический васкулит? Сепсис. Киста правого легкого?».

В момент перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких состояние очень тяжелое за счет проявлений интоксикации, нарушения сознания (уровень сознания по шкале Глазго 12 баллов), гемодинамических расстройств, геморрагического синдрома. Частота сердечных сокращений – 124 в минуту, артериальное давление – 95/45 мм рт. ст., SpO_2 – 97,8%. Отмечается обильная мелкоочечная геморрагическая сыпь багрового цвета на внутренней поверхности рук, в области локтевых сгибов, конечностей. Физикальные исследования внутренних органов соответствовали описанному выше. Диурез сбалансирован, моча по катетеру соломенного цвета.

По результатам лабораторного исследования, выросли степень анемии (2-я степень: гемоглобин – 76 г/л, эритроциты – $2,98 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз ($28,8 \times 10^9/л$), левый сдвиг лейкограммы до юных форм лейкоцитов (миелоциты – 1%, метамиелоциты – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные – 74%, лимфоциты – 15%, моноциты – 4%), скорость оседания эритроцитов – 60 мм/ч. Подтверждены метаболический ацидоз с увеличением лактата до 3,5 ммоль/л, гипокальциемия (2,4 ммоль/л), гипергликемия (10,9 ммоль/л), повышение активности креатинкиназы (608 ед/л), лактатдегидрогеназы (548 ед/л), аспартатаминотрансферазы (61 Ед/л). Сохранились нарушения гемостаза: тромбоцитопения ($76 \times 10^9/л$), увеличение протромбинового времени (15,3 с), фибриногена по Клауссу (5,79 г/л) и снижение протромбиновой активности по Квику (53%). В посевах мочи, крови бактериальный рост отсутствует, антистрептолизин О в сыворотке крови – 375 ЕД/л, серологическое исследование на микоплазмоз, хламидофилез, токсоплазмоз, герпетические инфекции (вирус простого герпеса 1- и 2-го типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус), туберкулез, корь, лямблиоз, аскаридоз, иерсиниоз, псевдотуберкулез – отрицательное.

По данным компьютерной томограммы легких, правое легкое уменьшено в объеме за счет наличия в правой плевральной полости вдоль передних отделов воздуха (максимальной толщиной слоя до 20 мм), вдоль задних отделов – жидкостного содержимого (толщиной слоя до 14 мм) с наличием на этом фоне воздуха



(правосторонний пневмогидроторакс). Жидкости и воздуха в левой плевральной полости нет. Легочная ткань неравномерной воздушности. В правом легком, занимая объем как верхней, так и нижней долей, определяется большая кистовидная полость размерами 58 × 41 × 58 мм (передне-задний, поперечный, каудо-краниальный) с наличием в ее верхних отделах внутриполостных перегородок, в нижних – горизонтального уровня жидкости. Прилежащая легочная ткань компремирована, уплотнена. Определяется внутригрудная лимфоаденопатия (рис. 2).

В динамике лечения состояние улучшилось. К 8-му дню от момента госпитализации купированы явления дыхательной недостаточности, экстубирован (8-й день искусственной вентиляции легких), переведен в детское хирургическое отделение. После контрольной рентгенографии органов грудной клетки выполнено дренирование кисты правого легкого. Получено 40 мл воздуха и 5 мл сливкообразного гноя. Бактериологический посев пунктата отрицательный. На 20-й день госпитализации (22-й день болезни) появилось крупнопластинчатое шелушение кожи ладоней и стоп.

Пациент получил комплексное лечение: 3 курса антибактериальной терапии (внутривенно: цефтриаксон 1000 г/сут + амикацин 200 мг/сут + метронидазол 450 мг/сут, затем последовательно ванкомицин 800 мг/сут и цефоперазон + сульбактам 1000 мг/сут), свежемороженную плазму (100 мл), эритроцитную массу (100 мл), глюкозо-солевые растворы из расчета 30–50 мл/кг/сут по состоянию пациента. Назначение инотропной поддержки за весь период наблюдения не потребовалось.

К 30-му дню лечения общее состояние ребенка нормализовалось, воспалительная реакция купирована. На повторной компьютерной томограмме легких сохранилась инфильтрация легочной ткани, киста, увеличенные лимфатические узлы парааортально и в средостении. Результаты исследований консультированы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где диагноз плевропульмональной бластомы правого легкого был исключен. На 32-й день пребывания в стационаре ребенок выписан под наблюдение педиатра, детского хирурга и пульмонолога по месту жительства с рекомендациями: контрольная рентгенограмма органов грудной клетки через 1 месяц и госпитализация в хирургическое отделение через 5 месяцев для оперативного лечения порока развития правого легкого.

На основании клинико-лабораторных данных был установлен следующий клинический диагноз.

Основной диагноз. Острая стрептококковая группы А инфекция: синдром токсического шока, скарлатина, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность III степени.

Осложнения. Правосторонний гнойный плеврит. Правосторонний пневмогидроторакс. Полиорганная недостаточность. Отек мозга.

Сопутствующее заболевание. Врожденный порок развития верхней и средней доли правого легкого: аденматонозно-кистозная мальформация I типа.

Обсуждение клинического наблюдения

В соответствии с критериями диагностики [24], данный случай СТШ в сочетании с высевом *S. pyogenes* в мазке из ротоглотки является вероятным. Течение заболевания характеризуется сочетанием нескольких клинических форм (скарлатины с типичной сыпью и десквамацией в характерные сроки, осложненной плевритом и пневмогидротораксом внебольничной пневмонии и СТШ). Само по себе это не редкость и увеличивает вероятность этиологического диагноза [2, 15]. В качестве недостатка следует отметить позднее бактериологическое исследование (после начала антибактериальной терапии) стерильных жидкостей (крови), что значительно влияет на вероятность высева потенциального возбудителя и даже на выживаемость пациентов с шоком [39, 43, 44]. Не отмечено по клиническим данным значительной гипотонии, дисфункции печени и почек, однако это характерно для детского возраста [15, 31, 32]. На установленный диагноз СТШ указывает полиорганная дисфункция с оценкой по шкале SOFA 4 балла (критерий ≥ 2 балла) в сочетании с лейкомоидной реакцией по миелоидному типу, тахипноэ, тахикардией, лактаемией и гипергликемией [39, 44, 45]. Поскольку стрептококковый СТШ может протекать как на фоне септицемии, так и без нее, высказаться определено в пользу септицемии у данного пациента невозможно, хотя в соответствии с позицией международного консенсуса «Сепсис-3» диагноз сепсиса в этом наблюдении может быть сформулирован [39, 45]. Несмотря на то что критерии клинической диагностики СТШ не предусматривают необходимость обязательного исследования сывороточной концентрации С-реактивного белка или прокальцитонина [24], их определение в данной клинической ситуации было бы полезным для подтверждения сепсиса, прогноза риска неблагоприятного исхода и контроля эффективности антибактериальной терапии [46].

БГСА относят к редким возбудителям внебольничной пневмонии [47, 48], которая обычно встречается как вторичная после других респираторных инфекций (гриппа, коклюша и кори) или у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, диабетом [48, 49]. Но в этиологической структуре осложненной внебольничной пневмонии



доля СГАИ может достигать 9% [50]. Наиболее характерной особенностью считается быстрое накопление плеврального выпота с плевральной болью, отмечаемое в 80% случаев по сравнению с 10% при пневмониях, вызванных другими возбудителями [51]. Плевральная боль у ребенка может имитировать боли в животе. Обращает внимание, что в описанном наблюдении боли в животе были ранним симптомом тяжелой пневмонии и развития плеврита. Это следует учитывать у детей с тонзиллитом и отсутствием выраженных катаральных проявлений. Дополнительные трудности диагностики были обусловлены отсутствием гнойных наложений на миндалинах.

Изоляция БГСА из плевральной жидкости, по данным предыдущих исследований, наблюдается редко, только у одного из 40 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *S. pyogenes*, но стрептококковая пневмония может сочетаться с СТШ и до 70% случаев протекать с септициемией [49]. В нашем наблюдении посев плеврального выпота также имел отрицательный результат. Безусловно, выявленный порок развития легкого был predisposing фактором развития пневмонии, осложнившейся гнойным плевритом и пневмогидротораксом. Длительность лечения также была, вероятно, обусловлена врожденной патологией.

В качестве эмпирического выбора лечения данного пациента использовались антибиотики широкого спектра действия, что до получения результатов бактериологических посевов было оправдано [27, 37]. В дальнейшем терапия была скорректирована (назначен ванкомицин). В целом, раннее начало (в первые два часа) комбинированной антибактериальной терапии и введения жидкости (критерии, увеличивающие шансы выживания

[44]), а также относительно сохранный функция почек и печени, как мы полагаем, в совокупности способствовали выживанию пациента, хотя риск летального исхода в данном случае мог расцениваться в пределах 10–40% [38–44].

Заключение

Актуальность проблемы и СГАИ имеет глобальный уровень в связи с повсеместным распространением особо вирулентных штаммов *S. pyogenes*. Можно с ответственностью заявить, что понимание разнообразного характера осложнений инфекционных заболеваний, связанных с БГСА, – одна из базовых точек педиатрии. Ключевыми диагностическими факторами, которые следует учитывать, являются: ассоциация и СГАИ с ветряной оспой и острыми респираторными вирусными инфекциями, широко распространенными у детей, значимая патогенетическая роль использования НПВП в качестве жаропонижающих средств, возможность развития СТШ после тупых травм без повреждения кожи и после фарингита без гнойных наложений, боли в животе и желудочно-кишечные симптомы. Необходимость раннего распознавания СТШ (на основании предложенных критериев [24]) с незамедлительным посевом крови на стерильность, соблюдение алгоритма действий с выбором адекватной антибактериальной терапии и внутривенного введения достаточного объема жидкости – важнейшие уроки представленного клинического случая с точки зрения предотвращения летального исхода. Наблюдение наглядно демонстрирует возможность осложнения и длительного течения внебольничной пневмонии на фоне порока развития легких, который был диагностирован поздно. ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Покровский ВИ, Брико НИ, Клейменов ДА. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококками группы А в России. *Терапевтический архив*. 2009;81(11):5–9.
2. Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/> (Accessed 20 January 2018).
3. Краснова ЕИ. Стрептококковая инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ; 2015. 160 с.
4. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE; PANS Collaborative Consortium. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
5. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–64. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
6. Otlu B, Karakurt C, Bayındır Y, Kayabaş Ü, Yakupoğulları Y, Gözükarı Bağ H. Carriage of *Streptococcus pyogenes* in primary school children: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):301–13. doi: 10.5578/mb.9311.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A *Streptococcus*, 2015 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/abcs/>



- reports-findings/survreports/gas15.html (Accessed 20 January 2018).
8. Ross A, Shoff HW. Toxic Shock Syndrome [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/> (Accessed 20 January 2018).
 9. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2016 Feb 10 [Updated 2017 Apr 3]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/> (Accessed 20 January 2018).
 10. Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, Touak G, Bouvet A, Poyart C; CNR-Strep Network. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2724–7. doi: 10.1128/JCM.01262-13.
 11. Oppegaard O, Mylvaganam H, Kittang BR. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):171–8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.019.
 12. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422–47. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
 13. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Reinert RR, Stathi A, Strakova L, Ungureanu V, Schalén C; Strep-EURO Study Group, Jasir A. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2359–67. doi: 10.1128/JCM.00422-08.
 14. Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012 – February 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(14):20443. doi: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.14.20443.
 15. Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180757. doi: 10.1371/journal.pone.0180757.
 16. Seale AC, Davies MR, Anampiu K, Morpeth SC, Nyongesa S, Mwarumba S, Smeesters PR, Efstratiou A, Karugutu R, Mturi N, Williams TN, Scott JA, Kariuki S, Dougan G, Berkley JA. Invasive Group A *Streptococcus* Infection among Children, Rural Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(2):224–32. doi: 10.3201/eid2202.151358.
 17. Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, Dean MA, Rice KA, Long SW, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Vuopio J, Raisanen K, Caugant DA, Steinbakk M, Low DE, McGeer A, Darenberg J, Henriques-Normark B, Van Beneden CA, Hoffmann S, Musser JM. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A *Streptococcus* disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):E1768–76. doi: 10.1073/pnas.1403138111.
 18. Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, de la Riva Morales I, Musser JM. Trading capsule for increased cytotoxin production: contribution to virulence of a newly emerged clade of emm89 *Streptococcus pyogenes*. *MBio*. 2015;6(5):e01378–15. doi: 10.1128/mBio.01378-15.
 19. Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, Beres SB, Vuopio J, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Porter AR, DeLeo FR, Musser JM. A molecular trigger for intercontinental epidemics of group A *Streptococcus*. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3545–59. doi: 10.1172/JCI82478.
 20. Proft T, Fraser JD. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333435/> (Accessed 20 January 2018).
 21. Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R, Detolla LJ, Benazzi C, Opal SM, Kaempfer R, Cross AS. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 2013;207(12):1869–77. doi: 10.1093/infdis/jit104.
 22. Shaler CR, Choi J, Rudak PT, Memarnejadian A, Szabo PA, Tun-Abraham ME, Rossjohn J, Corbett AJ, McCluskey J, McCormick JK, Lantz O, Hernandez-Alejandro R, Haeryfar SMM. MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology and immunosuppression. *PLoS Biol*. 2017;15(6):e2001930. doi: 10.1371/journal.pbio.2001930.
 23. Us D. Viral superantigens. *Mikrobiol Bul*. 2016;50(3):491–504. doi: 10.5578/mb.24250.
 24. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) 2010 Case Definition CSTE Position Statement(s) Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/> (Accessed 27 January 2018).
 25. Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Ann Epidemiol*. 2007;17(11):878–81. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.011.
 26. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(3):231–9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000160.
 27. Kerr DL, Loraas EK, Links AC, Brogan TV, Schmale GA. Toxic shock in children with bone and joint infections: a review of seven years of patients admitted to one intensive care unit. *J Child Orthop*. 2017;11(5):387–92. doi: 10.1302/1863-2548.11.170058.
 28. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, Kainulainen L, Heiskanen-Kosma T, Lindholm L, Vuopio J, Huotari T, Rusanen J, Uhari M. Invasive Group A *Streptococcal* Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):123–8. doi: 10.1097/INF.0000000000000945.
 29. Stone K, Tackley E, Weir S. BET 2: NSAls and chickenpox. *Emerg Med J*. 2018;35(1):66–8. doi: 10.1136/emermed-2017-207366.2.
 30. Schlievert PM, Bohach GA. Staphylococcal and streptococcal superantigens: an update. In: Kotb M, Fraser JD, editors. *Superantigens: molecular basis for their role in human diseases*. Washington: ASM Press; 2007. p. 21–36.
 31. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Schindler M, Korten I, Konetzny G, Niederer-Loher A, Kahlert CR, Donas A, Leone A, Hasters P, Rely C, Baer W, Kuehni CE, Aebi C, Berger C. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):124–33. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X.



32. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, Tucci M, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ, Weiss SL; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(1):8–16. doi: 10.1097/PCC.0000000000000978.
33. Tilahun AY, Holz M, Wu TT, David CS, Rajagopalan G. Interferon gamma-dependent intestinal pathology contributes to the lethality in bacterial superantigen-induced toxic shock syndrome. *PLoS One.* 2011;6(2):e16764. doi: 10.1371/journal.pone.0016764.
34. Tilahun AY, Marietta EV, Wu TT, Patel R, David CS, Rajagopalan G. Human leukocyte antigen class II transgenic mouse model unmasks the significant extrahepatic pathology in toxic shock syndrome. *Am J Pathol.* 2011;178(6):2760–73. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.033.
35. Stevens DL, Shelly M, Stiller R, Villasenor-Sierra A, Bryant AE. Acute reversible cardiomyopathy in patients with streptococcal toxic shock syndrome. In: *Proceedings of the XVII Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases.* Porto Heli, Greece, June 2008. Porto Heli: FEMS; 2008. p. 179.
36. Li Z, Bryant AE, Hamilton SM, Bayer CR, Ma Y, Stevens DL. Do cardiomyocytes mount an immune response to Group A Streptococcus? *Cytokine.* 2011;54(3):258–65. doi: 10.1016/j.cyto.2011.02.009.
37. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, Green K, Peebles J, Wade J, Thomson G, Schwartz B, Low DE. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med.* 2002;8(12):1398–404. doi: 10.1038/nm800.
38. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147–59. doi: 10.1093/cid/ciu296.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinger GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad R, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
40. Kissoon N. Understanding fluid administration approaches in children with co-morbidities and septic shock. *Crit Care.* 2017;21(1):204. doi: 10.1186/s13054-017-1741-y.
41. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazuzta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon NT, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Abrams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerberg AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–93. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.
42. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, Larsen GY. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(10):e451–8. doi: 10.1097/PCC.0000000000000906.
43. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, Kuskowski M, Carlson L, Nicolau DP, Sutherland C, Hansen GT. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):790–7. doi: 10.1093/cid/cis1021.
44. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACIUCI study). *Crit Care.* 2010;14(3):R83. doi: 10.1186/cc9008.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
46. Discussion and Recommendations for the Application of Procalcitonin to the Evaluation and Management of Suspected Lower Respiratory Tract Infections and Sepsis Gaithersburg, Maryland FDA Executive Summary. Prepared for the November 10, 2016 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM528156.pdf> (Accessed 22 February 2018).
47. Российское респираторное общество. Межрегиональное педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с.
48. Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-Tralero E. Streptococcus pyogenes pneumonia in adults: clinical presentation and molecular characterization of isolates 2006–2015. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152640. doi: 10.1371/journal.pone.0152640.
49. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The association between invasive group A streptococcal diseases and viral respiratory tract infections. *Front Microbiol.* 2016;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342.
50. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen-Cymbarknoh M, Koplewitz B, Averbuch D, Erlichman M, Picard E, Kerem E. Complicated community acquired pneumonia in childhood: different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(2):247–54. doi: 10.1002/ppul.23523.
51. Birch C, Gowardman J. Streptococcus pyogenes: a forgotten cause of severe community-acquired pneumonia. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28(1):87–90.



References

- Pokrovsky VI, Briko NI, Kleimenov DA. The prevalence and clinicoepidemiological characteristics of diseases caused by streptococcus group A in Russia. *Terapevticheskij arkhiv*. 2009;81(11):5–9. Russian.
- Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. 2016. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/> (Accessed 20 January 2018).
- Krasnova EI. Streptococcal infection. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2015. 160 p. Russian.
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE; PANS Collaborative Consortium. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–64. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
- Otlu B, Karakurt C, Bayındır Y, Kayabaş Ü, Yakupoğulları Y, Gözükara Bağ H. Carriage of *Streptococcus pyogenes* in primary school children: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):301–13. doi: 10.5578/mb.9311.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A *Streptococcus*, 2015 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/gas15.html> (Accessed 20 January 2018).
- Ross A, Shoff HW. Toxic Shock Syndrome. [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/> (Accessed 20 January 2018).
- Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2016 Feb 10 [Updated 2017 Apr 3]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/> (Accessed 20 January 2018).
- Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, Touak G, Bouvet A, Poyart C; CNR-Strep Network. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2724–7. doi: 10.1128/JCM.01262-13.
- Oppegaard O, Mylvaganam H, Kittang BR. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):171–8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.019.
- Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422–47. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
- Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Reinert RR, Stathi A, Strakova L, Ungureanu V, Schalén C; Strep-EURO Study Group, Jasir A. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2359–67. doi: 10.1128/JCM.00422-08.
- Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012 – February 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(14):20443. doi: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.14.20443.
- Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180757. doi: 10.1371/journal.pone.0180757.
- Seale AC, Davies MR, Anampiu K, Morpeth SC, Nyongesa S, Mwarumba S, Smeesters PR, Efstratiou A, Karugutu R, Mturi N, Williams TN, Scott JA, Kariuki S, Dougan G, Berkley JA. Invasive Group A *Streptococcus* Infection among Children, Rural Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(2):224–32. doi: 10.3201/eid2202.151358.
- Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, Dean MA, Rice KA, Long SW, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Vuopio J, Raisanen K, Caugant DA, Steinbakk M, Low DE, McGeer A, Darenberg J, Henriques-Normark B, Van Beneden CA, Hoffmann S, Musser JM. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A *Streptococcus* disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):E1768–76. doi: 10.1073/pnas.1403138111.
- Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, de la Riva Morales I, Musser JM. Trading capsule for increased cytotoxin production: contribution to virulence of a newly emerged clade of emm89 *Streptococcus pyogenes*. *MBio*. 2015;6(5):e01378–15. doi: 10.1128/mBio.01378-15.
- Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, Beres SB, Vuopio J, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Porter AR, DeLeo FR, Musser JM. A molecular trigger for intercontinental epidemics of group A *Streptococcus*. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3545–59. doi: 10.1172/JCI82478.
- Proft T, Fraser JD. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333435/> (Accessed 20 January 2018).
- Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R, Detolla LJ, Benazzi C, Opal SM, Kaempfer R, Cross AS. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 2013;207(12):1869–77. doi: 10.1093/infdis/jit104.
- Shaler CR, Choi J, Rudak PT, Memarnejadian A, Szabo PA, Tun-Abraham ME, Rossjohn J, Corbett AJ, McCluskey J, McCormick JK, Lantz O, Hernandez-Alejandro R, Haeryfar SMM. MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology and immunosuppression. *PLoS Biol*. 2017;15(6):e2001930. doi: 10.1371/journal.pbio.2001930.
- Us D. Viral superantigens. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(3):491–504. doi: 10.5578/mb.24250.
- Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) 2010 Case Definition CSTE Position Statement(s) Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/> (Accessed 27 January 2018).



25. Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Ann Epidemiol.* 2007;17(11):878–81. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.011.
26. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(3):231–9. doi: 10.1097/QCO.000000000000160.
27. Kerr DL, Loraas EK, Links AC, Brogan TV, Schmale GA. Toxic shock in children with bone and joint infections: a review of seven years of patients admitted to one intensive care unit. *J Child Orthop.* 2017;11(5):387–92. doi: 10.1302/1863-2548.11.170058.
28. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, Kainulainen L, Heiskanen-Kosma T, Lindholm L, Vuopio J, Huotari T, Rusanen J, Uhari M. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):123–8. doi: 10.1097/INF.0000000000000945.
29. Stone K, Tackley E, Weir S. BET 2: NSAIAs and chickenpox. *Emerg Med J.* 2018;35(1):66–8. doi: 10.1136/emered-2017-207366.2.
30. Schlievert PM, Bohach GA. Staphylococcal and streptococcal superantigens: an update. In: Kotb M, Fraser JD, editors. *Superantigens: molecular basis for their role in human diseases.* Washington: ASM Press; 2007. p. 21–36.
31. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heining U, Schindler M, Korten I, Konetzny G, Niederer-Loher A, Kahlert CR, Donas A, Leone A, Hasters P, Rely C, Baer W, Kuehni CE, Aebi C, Berger C. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(2):124–33. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X.
32. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, Tucci M, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ, Weiss SL; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(1):8–16. doi: 10.1097/PCC.0000000000000978.
33. Tilahun AY, Holz M, Wu TT, David CS, Rajagopalan G. Interferon gamma-dependent intestinal pathology contributes to the lethality in bacterial superantigen-induced toxic shock syndrome. *PLoS One.* 2011;6(2):e16764. doi: 10.1371/journal.pone.0016764.
34. Tilahun AY, Marietta EV, Wu TT, Patel R, David CS, Rajagopalan G. Human leukocyte antigen class II transgenic mouse model unmasks the significant extrahepatic pathology in toxic shock syndrome. *Am J Pathol.* 2011;178(6):2760–73. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.033.
35. Stevens DL, Shelly M, Stiller R, Villaseñor-Sierra A, Bryant AE. Acute reversible cardiomyopathy in patients with streptococcal toxic shock syndrome. In: *Proceedings of the XVII Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases.* Porto Heli, Greece, June 2008. Porto Heli: FEMS; 2008. p. 179.
36. Li Z, Bryant AE, Hamilton SM, Bayer CR, Ma Y, Stevens DL. Do cardiomyocytes mount an immune response to Group A Streptococcus? *Cytokine.* 2011;54(3):258–65. doi: 10.1016/j.cyt.2011.02.009.
37. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, Green K, Peeples J, Wade J, Thomson G, Schwartz B, Low DE. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med.* 2002;8(12):1398–404. doi: 10.1038/nm800.
38. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147–59. doi: 10.1093/cid/ciu296.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerger B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinger GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
40. Kissoon N. Understanding fluid administration approaches in children with co-morbidities and septic shock. *Crit Care.* 2017;21(1):204. doi: 10.1186/s13054-017-1741-y.
41. Davis AL, Carrillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazuzta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon NT, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Abrams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerman AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–93. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.
42. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, Larsen GY. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(10):e451–8. doi: 10.1097/PCC.0000000000000906.
43. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, Kuskowski M, Carlson L, Nicolau DP, Sutherland C, Hansen GT. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):790–7. doi: 10.1093/cid/cis1021.
44. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care.* 2010;14(3):R83. doi: 10.1186/cc9008.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
46. Discussion and Recommendations for the Application of Procalcitonin to the Evaluation and Management of Suspected Lower Respiratory Tract Infections and Sepsis Gaithersburg, Maryland FDA Executive Summary. Prepared for the November 10, 2016 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM528156.pdf> (Accessed 22 February 2018).



47. Russian Respiratory Society. Interregional Pediatric Respiratory Society. Federation of Pediatricians of the CIS countries. Moscow Society of Pediatricians. Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. Russian.
48. Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-Tralero E. Streptococcus pyogenes pneumonia in adults: clinical presentation and molecular characterization of isolates 2006–2015. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152640. doi: 10.1371/journal.pone.0152640.
49. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The association between invasive group A streptococcal diseases and viral respiratory tract infections. *Front Microbiol*. 2016;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342.
50. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen-Cyberknoh M, Koplewitz B, Averbuch D, Erlichman M, Picard E, Kerem E. Complicated community acquired pneumonia in childhood: different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(2):247–54. doi: 10.1002/ppul.23523.
51. Birch C, Gowardman J. Streptococcus pyogenes: a forgotten cause of severe community-acquired pneumonia. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(1):87–90.

Invasive streptococcal group A infection in children: a review of the literature and a clinical case of the toxic shock syndrome and complicated community-acquired pneumonia in a child with lung malformation

E.R. Meskina¹ • M.K. Khadisova¹

Streptococcal group A infection (SGAI) remains an important cause of morbidity and mortality in children. In the recent years, the spread of new highly virulent strains of *Streptococcus pyogenes*, capable of producing cytolytins and pyrogenic exotoxins (superantigens) has led to an increase in the number of severe forms of diseases with high mortality rates. Invasive infection can occur as necrotizing fasciitis, myositis, sepsis, toxic shock syndrome, scarlet fever, meningitis, myocarditis, and pneumonia. A variety of symptoms in patients with tonsillitis without purulent depositions or after a blunt trauma of soft tissues, such as vomiting, diarrhea, and abdominal pain, can mimic other diseases. The toxic shock syndrome with circulatory collapse, hypotension, acute renal failure, and coagulopathy may develop rapidly and be fatal if not recognized on time or if treated inadequately. Time-sensitive combined antimicrobial therapy and adequate fluid administration, before the bacteriological results are obtained, are important components of any successful treatment. The review describes the current epidemiological situation, diagnostic criteria and treatment strategies for invasive SGAI with an emphasis on the toxic shock syndrome. We present our own observation of SGAI in a 5-year-old child with tonsillitis without

purulent depositions, with abdominal pain, typical erythematous rash with desquamation at typical time intervals, and a toxic shock syndrome and pneumonia complicated by pleuritis and pneumohydratorax. The complications and duration of pneumonia were related to lung malformation (adenomatous cystic type 1 malformation of the lungs), which was newly detected at the time of the disease. **Conclusion:** Due to global spread of SGAI, doctors should be alert to its severe manifestations.

Key words: children, invasive streptococcal group A infection, *Streptococcus pyogenes*, toxic shock syndrome, complicated community-acquired pneumonia, adenomatous cystic malformation type 1

For citation: Meskina ER, Khadisova MK. Invasive streptococcal group A infection in children: a review of the literature and a clinical case of the toxic shock syndrome and complicated community-acquired pneumonia in a child with lung malformation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):171–83. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183.

Received 14 February 2018; accepted 22 February 2018

Elena R. Meskina – MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 121 61 72.
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Marima K. Khadisova – MD, PhD, Research Fellow, Children's Infectious Disease Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30.
E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Обзор

PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая

Кузнецова М.А.¹ • Зрячкин Н.И.¹ • Царева Ю.А.¹ • Елизарова Т.В.¹ • Захарова Г.Р.²

Кузнецова Марина Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

✉ 413100, Саратовская область, г. Энгельс, пл. Свободы, 23, Российская Федерация. Тел.: +7 (987) 300 15 12. E-mail: kma1961@yandex.ru

Зрячкин Николай Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

Царева Юлия Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

Елизарова Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

Захарова Галина Рустьяновна – участковый врач-педиатр²

В последние десятилетия научный и практический интерес у клиницистов вызывают наследственные аутовоспалительные синдромы/заболевания человека (АВС). Все известные АВС объединяют периодический характер лихорадки и системное воспаление в сочетании с другими клиническими синдромами, отличающимися определенным постоянством. Согласно современным данным, АВС отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, обусловленным генетическим нарушением взаимодействия регуляторов воспаления, и возникают в отсутствие патогена. Многие АВС, манифестируя в детском возрасте, имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Исключение составляет один из наиболее распространенных вариантов АВС у детей – PFAPA-синдром, или синдром Маршалла, так как отличается благоприятным исходом. Термин PFAPA-синдром представляет собой аббревиатуру основных клинических проявлений: периодической лихорадки (periodic fever), афтозного стоматита (aphthous stomatitis), фарингита (pharyngitis) и шейного лимфаденита (adenitis). Учитывая ранний возраст дебюта синдрома, что совпадает со сроками социализации, большие PFAPA могут долгие годы ошибочно наблюдаться в группе часто болеющих детей, подвергаться высокой лекарственной нагрузке. Пусковым механизмом заболевания становится генетически предопределенная дисрегуляция врожденного иммунитета, ассоциированная с избыточной продукцией медиаторов воспаления (IL-1, TNF α , IL-6, IL-12p70 и др.). При этом у пациентов не определяются признаки аутоиммунной агрессии (аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты). Не установлено специфических биологических маркеров PFAPA-синдрома, поэтому диагностика во многом базируется на знании основных клинических симптомов заболевания, подробно описанных G.S. Marshall (1987), и на оценке

высокой эффективности глюкокортикостероидов. В статье приводится клиническое наблюдение ребенка 4 лет 3 месяцев, который с 1,5 лет страдал атаками PFAPA-синдрома, повторяющимися с постоянной периодичностью каждые 1,5–2 месяца. Первоначально все эпизоды PFAPA расценивались как проявления осложненной формы острой респираторной вирусной инфекции. Общепринятая терапия не имела эффекта. При обследовании родителей был диагностирован хронический тонзиллит у матери; последовала тонзиллэктомия, которая не повлияла на течение заболевания у ребенка. Только в возрасте 4 лет у мальчика был впервые заподозрен, а позже подтвержден синдром Маршалла. С диагностической и лечебной целью был назначен преднизолон в дозе 1,5 мг/кг массы тела, на его фоне быстро нормализовалась температура тела, улучшилось состояние. Осмотр пациента через 6 месяцев подтвердил правильность тактики – отмечено уменьшение эпизодов PFAPA и легкое их течение. **Заключение.** Необходима достаточная осведомленность врачей об АВС и, в частности, PFAPA-синдроме, что будет способствовать своевременной диагностике и правильному лечению.

Ключевые слова: наследственные аутовоспалительные заболевания человека, PFAPA-синдром, синдром Маршалла, дети

Для цитирования: Кузнецова МА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):184–93. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.

Поступила 18.12.2017;
принята к публикации 01.03.2018

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

² ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 11»; 410010, Саратовская область, г. Саратов, ул. Безымянная, 6, Российская Федерация



В последние годы высокий интерес не только у ревматологов, но и у педиатров вызывают наследственные аутовоспалительные заболевания/синдромы (ABC, англ. hereditary autoinflammatory diseases/syndromes – HAIDS), в число которых входят семейная средиземноморская лихорадка (familial Mediterranean fever – FMF), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (cryopyrin associated periodic syndromes – CAPS), семейная ирландская лихорадка (TRAPS-синдром), гипериммуноглобулинемия D (синдром дефицита мевалонат-киназы, англ. hyper-immunoglobulinemia D-syndrome – mevalonate-kinase deficiency-syndrome), циклическая нейтропения (циклический агранулоцитоз или циклический гемопоэз), PFAPA-синдром (синдром Маршалла) и др. [1]. Практическая значимость затронутой проблемы обусловлена сложностью диагностики, с чем в первую очередь сталкиваются врачи-педиатры, поскольку дебют заболеваний приходится на детский возраст. Унитарным клиническим признаком всех этих заболеваний считается циклическая лихорадка в сочетании с системным воспалением. Однако если в основе аутоиммунных заболеваний лежит нарушение аутоотолерантности, проявляющейся самоподдерживающимся иммунным ответом на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены, то при ABC ведущим механизмом выступают генетически детерминированные реакции врожденного иммунитета (дефект белков врожденного иммунитета) [2] и нейтрофильного воспаления, ассоциированного главным образом с гиперпродукцией основного медиатора воспаления – интерлейкина-1 (IL-1) [1, 3].

Накопленный клинический опыт показывает, что большинство ABC имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Исключение составляет PFAPA-синдром, который отличается предсказуемостью циклических лихорадок и благоприятным исходом.

PFAPA-синдром (в англоязычной и отечественной литературе), или синдром Маршалла (во франкоязычной литературе), а также синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита был описан в 1987 г. G.S. Marshall и соавт. [4]. Название синдрома представляет собой аббревиатуру его основных клинических проявлений: periodic fever (периодическая лихорадка), aphthous stomatitis (афтозный стоматит), pharyngitis (фарингит) и adenitis (шейный лимфаденит), классифицируется по МКБ-10 как D89.9 «Нарушение,

вовлекающее иммунный механизм, неуточненное».

Эпидемиология

PFAPA-синдром считается одним из наиболее распространенных вариантов ABC у детей. При этом указать точную распространенность заболевания в детской популяции не представляется возможным, поскольку в литературе, посвященной ABC, такие сведения не приводятся [1, 2, 5–8]. Имеются отдельные данные по ежегодной заболеваемости детей до 5 лет (2,3 на 10 000 детей) в отдельно взятой стране – Норвегии [7]. Полагают, что PFAPA-синдром встречается чаще, чем диагностируется, так как незнание его клинических признаков исключает своевременную диагностику [3]. В реальной практике такие пациенты могут долгие годы наблюдаться в группе часто болеющих детей и необоснованно подвергаться массивной лекарственной терапии.

Синдром Маршалла относится к панэтническим заболеваниям с небольшими гендерными различиями (считают, что среди заболевших 55–75% составляют мальчики [7, 9]), не имеет сезонности и географической кластеризации. Заболевание обычно начинается в возрасте 2–5 лет и у большинства заболевших самостоятельно прекращается к 10 годам жизни. Норвежской когорте детей свойственно более раннее начало – 11 месяцев жизни [7]. Семейные случаи возможны, но встречаются редко [10, 11].

В 2008 г. впервые этот синдром был диагностирован и у пациентов старше 18 лет. Средний возраст дебюта заболевания у 17 заболевших составил $25,9 \pm 8,3$ года [12].

Этиология

Обобщая данные литературы об этиологии синдрома, следует отметить, что сегодня существует больше предположений, чем доказанных фактов, раскрывающих все возможные причины его развития. Секвенирование экзоменов не смогло идентифицировать мутации, которые могли быть связаны с синдромом PFAPA. Моногенные мутации, подчиняющиеся законам Менделя и встречающиеся при других периодических лихорадках (MEFV, TNF1rA, CARD15 и NLRP3), были также исключены при PFAPA [13].

Нет четкой позиции в отношении возможного семейного наследования. Об этом свидетельствует проведенное всестороннее генетическое обследование 68 человек из 14 семей, не установившее какой-либо закономерности наследования [14]. Однако другие исследователи полагают, что

некоторые случаи заболевания семейные, так как 18 из 80 обследованных пробандов имели одного и более членов семьи, отвечающих критериям PFAPA [15]. Кроме того, регистрировались случаи, когда родители и сибсы пробандов чаще, чем в контрольной группе, имели рецидивирующие фарингит или афтозный стоматит. Эти исследования указывают на то, что при PFAPA-синдроме возможны фенотипы с неполной пенетрантностью генов.

Сегодня PFAPA-синдром рассматривается как полигенное или мультифакториальное заболевание, при котором модифицирующую роль играют негенетические, возможно, средовые факторы, в частности, инфекция. Имеются доказательства связи синдрома с персистенцией вируса Эпштейна – Барр, латентных вирусов *Herpes simplex* 1-, 2-го типов и цитомегаловируса, *Mycobacterium chelonae*, *Plasmodium*, *Borrelia* и рода бактерий из семейства *Brucellaceae*. Участие инфекции в генезе PFAPA доказывает и то, что тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия у некоторых больных приводила к выздоровлению [16].

Суммируя накопленные факты, можно сделать следующее заключение: этиология синдрома Маршалла до конца не известна, генетический дефект (конкретный мутантный ген) не выявлен. Генотипирование больных с синдромом Маршалла и выявление у них генов-модификаторов, в частности мутации гена *MEFV*, определяет только тяжесть заболевания и длительность афебрильных периодов [17].

Патогенез

Механизм развития PFAPA-синдрома связан с высоким цитокиновым профилем (IL-1, TNF α , IL-6, IL-12p70 и др.), обусловленным дисрегуляцией прежде всего врожденного (генетические дефекты в белках иммунной системы) и адаптивного иммунитета. D.L. Kastner и соавт. [2] предположили, что все ABC представляют собой «клинические расстройства, вызванные аномально повышенным воспалением, опосредованным преимущественно клетками и молекулами врожденной иммунной системы у предрасположенных индивидуумов». Мутации гена *MEFV*, которые могут выявляться у больных PFAPA, экспрессируются в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи,

брюшины и в синовиальной оболочке с образованием белка пирина и криопириновой инфламماسомы¹. Криопирин (цитозольный белок), Nod-подобный рецептор семейства NLRP, – основной компонент одноименного типа инфламмасом (NLRP3). В нормальных условиях NLRP3 распознает инфекцию и неинфекционные патогены, вызывая защитное для организма воспаление NLRP3 и активацию врожденного иммунного ответа [18]. Воспаление NLRP3 через цикл превращений прокаспазы-1 в каспазу-1, пирин-домен, участвующий в гомотипичных белковых взаимодействиях, в том числе с адаптерным белком апоптоза (ASC), инициирует переход неактивного про-IL-1 β в активный IL-1 β (основной провоспалительный цитокин) и обуславливают развитие лихорадки, анорексии, других симптомов, в том числе повреждение и ремоделирование тканей и повышение уровня маркеров системного воспаления [18, 19]. О ведущей роли IL-1 β в патогенезе ABC, включая PFAPA, свидетельствует ослабление специфических проявлений ABC блокаторами активности IL-1 β , примером тому служит лечение CAPS (периодического синдрома, связанного с криопирином) [18, 20]. Кроме того, имеются данные о нарушении регуляции других провоспалительных белков – ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B) [1], фактора некроза опухоли (TNF α), IL-6, IL-12, интерферона-гамма (INF- γ), ингибитора миграции макрофагов [3].

Не существует единой точки зрения в отношении роли инфекции при PFAPA-синдроме. В экспериментальных условиях было показано, что активировать каскад повреждений во врожденном иммунитете могут микроорганизмы, которые выступают при ABC и PFAPA-синдроме в качестве триггеров. Кульминацией этих повреждений становится активация Th-1 иммунных реакций (клеток CD4⁺) и привлечение активированных T-лимфоцитов на периферию во время фебрильных эпизодов [21]. Фебрильные приступы сопровождалась лимфопенией, и неясно, было ли это результатом увеличения миелопоэза параллельно с уменьшением лимфопоэза, как при остром воспалении, или результатом возвращения лимфоцитов в лимфатическую ткань, включая шейные лимфоузлы и миндалины [22]. Функция нейтрофилов тоже страдала в результате ускоренного апоптоза, праймирования и повышенного внутриклеточного образования активных радикалов

¹Инфламмасома – мультипротеиновый цитоплазматический комплекс, заключенный в макрофагах и нейтрофилах, который играет важную роль в системе врожденного иммунитета, регулируя образование и секрецию провоспалительных цитокинов при контакте клеток хозяина с микроорганизмами или другими неинфекционными агентами.



кислорода (окислительного стресса) во время атак лихорадки [23].

Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома до конца не ясна, но отмечается положительная динамика в частоте атак лихорадки и ранних сроках выздоровления после проведения тонзиллэктомии. Можно предположить: либо миндалины выступают первичными центрами иммунной дисрегуляции, либо микробиота миндалин становится триггером иммунной дисрегуляции у предрасположенных индивидуумов. Во всяком случае, ни одно из проведенных исследований не позволило определить истинный механизм или вероятный триггер аутовоспаления [24–27]. Несмотря на схожий спектр цитокинов при инфекционном воспалении и аутовоспалении, клеточные реакции различны. При инфекции первоначально провоспалительные цитокины инициируют воспаление и активацию иммунитета. При PFAPA, напротив, воспаление происходит от активации врожденного иммунитета.

Клиника и диагностика

Диагноз PFAPA-синдрома по-прежнему в значительной степени основан на клинических критериях, сформулированных Маршаллом [1].

1. Периодические эпизоды лихорадки дебютируют в возрасте до 5 лет и повторяются с регулярными интервалами в диапазоне от 26 до 30 дней.
2. Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в сочетании с одним из нижеуказанных симптомов:
 - ✓ афтозный стоматит;
 - ✓ шейный лимфаденит;
 - ✓ тонзиллит (фарингит).
3. Положительные лабораторные маркеры острого воспаления:
 - ✓ лейкоцитоз;
 - ✓ увеличенная скорость оседания эритроцитов.
4. Поразительно быстрый ответ на кортикостероиды.
5. Полное отсутствие симптомов заболевания между лихорадками.
6. Нормальные физическое и нервно-психическое развитие ребенка.
7. Выздоровление к подростковому возрасту.

Биохимические показатели воспаления, включая С-реактивный протеин (CRP) и сывороточный амилоид (SAA), значительно увеличиваются во время эпизодов PFAPA. Показатель SAA признан информативным при ABC, так как позволяет оценить остроту воспаления во время приступов ли-

хорадки и в межприступные периоды, эффективность противовоспалительной терапии, а также риск развития амилоидоза. При PFAPA-синдроме показатели CRP и SAA между эпизодами лихорадки остаются нормальными, что отличает PFAPA от FMF, при которой SAA между атаками заболевания всегда повышенный [28]. Группа кальций-связывающих белков (S100A8/A9 и S100A12) считается информативной в остром периоде PFAPA-синдрома [23]. Прокальцитонин, маркер, ассоциированный с инфекцией, неинформативен даже во время фебрильных лихорадок [29].

Имеет место небольшое нарастание концентрации IgG, IgA, IgM при нормальном уровне IgD. Все лабораторные сдвиги быстро нормализуются после окончания приступа.

Дифференциальный диагноз

PFAPA-синдром следует дифференцировать в первую очередь с FMF, особенно у маленьких детей в регионах с высоким распространением последней, а также с циклическим гемопоэзом, который имеет сходные клинические признаки, с гипериммуноглобулинемией D и другими вариантами ABC. PFAPA-синдром в этой группе заболеваний выгодно отличают предсказуемость атак (родители могут указать точную дату обострения), высокая эффективность кортикостероидов (в течение нескольких часов обрывают лихорадку и по неизвестным причинам уменьшают количество эпизодов PFAPA), сохранение качества жизни между приступами лихорадки и благоприятный исход [1, 3, 30].

Лечение

Клинический опыт показал, что для снижения высокой температуры тела во время эпизодов PFAPA более эффективны нестероидные противовоспалительные средства, чем парацетамол [30]. Однако самым эффективным способом лечения считается применение глюкокортикостероидов в момент атаки в дозе 1–2 мг/кг (по преднизолону) [1]. Кортикостероиды прерывают эпизод PFAPA с такой высокой эффективностью, что врач может подвергнуть сомнению диагноз, если не увидел положительного результата в течение нескольких часов после их применения [8, 30]. Схема применения глюкокортикостероидов различается в зависимости от страны. Во многих странах мира гормоны используют при каждом пароксизме PFAPA [1, 8, 30], в Швеции, например, – только для профилактики фебрильного эпизода, который может возникнуть во время, неподходящее для ребенка и семьи [31].

Не нашло подтверждения клинической эффективности и целесообразности использование циметидина и колхицина, поскольку указанные лекарства не приводили к разрешению фебрильных атак и не увеличивали интервал между эпизодами заболевания [32].

Основным показанием к проведению адено-тонзиллэктомии или тонзиллэктомии является резистентность больных к терапии глюкокортикоидными препаратами. Принимая во внимание доброкачественное течение и благоприятный исход синдрома практически у всех пациентов, а также взвешивая все риски возможных осложнений от хирургических вмешательств, возможное выздоровление лишь у ограниченного числа прооперированных детей (у 30% детей, подвергшихся тонзиллэктомии, в последующем через месяц или несколько лет отмечались рецидивы заболевания), хирургический метод лечения имеет больше противников, чем сторонников [16, 33, 34].

В качестве экспериментальной терапии рассматривались рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 во время атак PFAPA [21] и витамин D [35]. Однако представленные модели в силу малочисленности групп обследованных требуют серьезной экспертной оценки полученных результатов и дальнейших исследований.

Приводим собственное клиническое наблюдение с целью демонстрации поздней диагностики PFAPA-синдрома.

Клиническое наблюдение

Мальчик 4 лет 3 месяцев армянской национальности родился от молодых родителей (матери 21 год, отцу – 25 лет), первой желанной беременностью, протекавшей на фоне железодефицитной анемии во II половине, срочных физиологических родов с нормальными показателями физического развития (масса тела 3300 г, длина – 50 см), с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. На грудном вскармливании находился до 8 месяцев, затем был переведен на искусственное вскармливание адаптированной смесью. Прикормы введены вовремя, однако с 8 месяцев до 1 года у ребенка регистрировалась железодефицитная анемия легкой степени, по поводу которой принимал препараты железа (Мальтофер в каплях). Из перенесенных острых инфекционных заболеваний на первом году жизни в истории развития ребенка указаны: острая кишечная инфекция, синдром энтероколита средней степени тяжести в 8 месяцев, ОРВИ (неуточненной этиологии), синдром ринофарингита в 9 месяцев и вирусный обструктивный бронхит в 12 месяцев.

Аллергоанамнез ребенка и семьи не отягощен. По линии отца прослеживалась наследственная

предрасположенность к обменным заболеваниям (мочекаменная и желчекаменная болезни, деформирующий артроз у прародителей), по линии матери – к сосудистой патологии (гипертоническая болезнь у бабушки, варикозное расширение вен нижних конечностей и нейроциркуляторная дистония у бабушки ребенка). Материально-бытовые условия семьи и уход за ребенком были хорошие.

С 1 года 5 месяцев у ребенка регистрировались повторные случаи лихорадки, которые расценивались первоначально как проявления ОРВИ, осложненные тонзиллитом, афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом, с периодичностью 1,5–2 месяца по 7–8 эпизодов в год. Заболевание обычно разрешалось критически на 4–5-й день, независимо от проводимой терапии. Жаропонижающие средства, антибиотики разных групп – амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II и III поколений, а также бактериальные лизаты были неэффективны. С целью исключения пневмонии ребенку неоднократно проводились рентгенологические исследования органов грудной клетки.

С 2,5 лет пациент был взят на диспансерный учет как часто болеющий ребенок. После каждого случая тонзиллита осматривался отоларингологом, проводилась санация небных миндалин 0,01% раствором Мирамистина, 1% раствором Хлорофиллипта, прочими антисептиками. Исследовались мазки из носоглотки и с небных миндалин на флору. В бактериальных посевах клинического материала определялась полиморфная флора в низких титрах – *Staphylococcus haemolyticus* (4×10^3), *Staphylococcus aureus* (7×10^3), *Staphylococcus saprophyticus* (3×10^3), единичные колонии *Streptococcus* spp., бактероидов и *Actinomyces* spp.

В возрасте 3 лет установлен диагноз хронического тонзиллита. С целью исключения семейного персистрирования инфекции обследованы родители. У матери был диагностирован хронический тонзиллит и проведена тонзиллэктомия. Отцу неоднократно проводилась санация носоглотки и небных миндалин. Однако все проведенные мероприятия не повлияли на частоту возникновения эпизодов заболевания, отличающегося постоянством симптомов – лихорадка с ангиной, стоматит и лимфаденит.

В последующем у ребенка на высоте лихорадки стали отмечаться артралгии. Дополнительно был осмотрен ревматологом, исследованы ревматоидный фактор, антистрептолизин-О (АСЛО) сыворотки крови – результат оказался отрицательным. Выполнялись электрокардиография, доплер-эхокардиография, ультразвуковое исследование суставов. Системная патология соединительной ткани, ревматические заболевания были исключены.

Учитывая периодичность симптомов, отсутствие эффекта от общепринятой терапии, ребенок



в очередной эпизод заболевания был направлен участковым педиатром в стационар с предварительным диагнозом «синдром Маршалла».

При осмотре состояние пациента средней тяжести. Показатели физического развития соответствовали возрастной медиане – масса тела 19,6 кг, длина – 98 см. Признаков очевидной острой респираторной инфекции не выявлено. Определялись увеличенные подчелюстные, передние и задние шейные лимфатические узлы плотноэластической консистенции, подвижные, чувствительные при пальпации, размерами от 1 до 3 см. Кожа чистая, горячая на ощупь (аксиллярная температура 39,3 °С). Губы алые, сухие. Наблюдалось обильное слюнотечение. На слизистой оболочке ротовой полости визуализировались белесые афты, яркая гиперемия задней стенки глотки и небных миндалин, увеличенных в размерах до III степени. Носовое дыхание было нарушено за счет гипертрофии носоглоточной миндалины, в последующем подтвержденной передней и задней риноскопией. Со стороны сердца регистрировалась компенсаторная тахикардия до 120 ударов в минуту, при этом тоны были громкие, ритмичные и ясные. При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность в параумбиликальной области, нижние края печени и селезенки не выступали из подреберий. В анализах крови была выявлена умеренная гуморальная активность воспаления – нейтрофильный лейкоцитоз до $14 \times 10^3/\text{л}$, с палочкоядерным сдвигом (сегментоядерных нейтрофилов – 70%, палочкоядерных – 8%), скорость оседания эритроцитов – 18 мм/ч, С-реактивный белок – 15 мг/л.

Принимая во внимание данные анамнеза, национальность мальчика, клинические проявления болезни, предварительный диагноз участкового врача-педиатра был подтвержден. С диагностической и лечебной целью пациенту внутримышечно был введен преднизолон из расчета 1,5 мг/кг массы тела, что привело к быстрой (в течение 1 часа) нормализации температуры тела и улучшению состояния. В последующие дни антибактериальное лечение, начатое амбулаторно (цефтриаксон в дозе 50 мг/кг в сутки), было отменено, проводились туалет ротовой полости, обработка афтозных элементов 3% раствором перекиси водорода, преднизолон давался в таблетках в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки 3 дня. К 6-му дню от начала заболевания наступило выздоровление, и мальчик был выписан из стационара с заключительным диагнозом «PFAPA-синдром» с рекомендациями при рецидивах синдрома принимать преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки с учетом суточного ритма коры надпочечников. При контрольном осмотре через 6 месяцев отмечено уменьшение случаев заболевания (всего 1 эпизод), более легкое течение с быстрым выздоровлением, что дает надежду на благоприятный исход заболевания.

Обсуждение

Больные с PFAPA могут быть причислены к категории «трудных» пациентов. Это обусловлено редкостью данного генетического заболевания и неуставленной частотой встречаемости [1, 2, 5–8]. Симптомы не имеют специфичности и долго имитируют другие заболевания, в частности группу острых респираторных инфекций, тем более что самый высокий показатель заболеваемости ими приходится на ранний возраст и совпадает с началом PFAPA-синдрома [7]. Следует помнить, что патология не исключена и у подростков [12]. Диагноз может быть заподозрен только после того, как будет отмечена четкая периодичность симптомов в диапазоне 26–30 дней [1, 4]. В постановке диагноза могут учитываться данные семейного анамнеза – периодичность отдельных проявлений синдрома у членов семьи, особенно у родных сибсов. Однако высокой специфичности этот признак не имеет [14, 15]. В нашем наблюдении прошло 2,5 года, прежде чем был заподозрен PFAPA-синдром, несмотря на то что периодичность с повторами эпизодов через 1,5–2 месяца характеризовала заболевание уже в конце второго года жизни. Пациенты с подозрением на PFAPA не требуют госпитализации для постановки диагноза, так как диагностика базируется главным образом на клинических симптомах и положительном ответе на системные глюкокортикостероиды [1, 3, 8, 30], но «стероидофобия» у участковых врачей-педиатров повышает уровень госпитализаций. Доступность большого комплекса лабораторных исследований (CRP, прокальцитонина, ревматоидного фактора, АСЛО, SAA, IL-1 и иммунного статуса) на амбулаторном этапе в широкой сети клиничко-диагностических лабораторий также позволяет провести дифференциальный диагноз с другими вариантами ABC. Госпитализация оправдана в сложных диагностических случаях. Следует указать, что системные стероиды при PFAPA-синдроме оказывают не только лечебный, но и профилактический эффект, который проявлялся в нашем случае в увеличении интервалов между эпизодами PFAPA (до 6 месяцев) и уменьшении тяжести клинических проявлений.

Заключение

Данные литературы и представленный случай демонстрируют, что с подобным пациентом хотя бы раз в жизни может встретиться каждый врач-педиатр. Такие больные могут долго ошибочно наблюдаться в группе часто болеющих детей, безуспешно получать многочисленные



курсы антибиотиков и иммуномодуляторов, лечение хронического тонзиллита у отоларинголога, необоснованно подвергаться хирургическому вмешательству. Ограниченные знания практикующих врачей об АВС требуют широкого освещения этой проблемы в научных медицинских изданиях, тем более что использование глюкокортикостероидов может привести к быстрому клиническому эффекту и способствовать благоприятному прогнозу заболевания.

Большой интерес представляют эпидемиологические исследования по распространению РFAPA-синдрома в Российской Федерации, что невозможно без создания государственного регистра. Необходимо продолжить исследования по выявлению доступных для практикующего врача специфических биологических маркеров синдрома Маршалла, которые позволят своевременно поставить диагноз и избежать полипрагмазии и ятрогении. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа не имела спонсорской поддержки.

Литература

1. Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия*. 2012;91(5): 120–32.
2. Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
3. Майданник ВГ. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (Синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013;3(3):63–74.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1): 43–6. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
5. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с.
6. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178–84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
7. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr*. 2013;102(2):187–92. doi: 10.1111/apa.12069.
8. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(6):958–64. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
9. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R, Neven B, Toutou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6): 1125–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
10. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;158(1): 155–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.054.
11. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, Ramos Amador JT. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011;170(12):1563–8. doi: 10.1007/s00431-011-1479-5.
12. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):269–71.
13. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010;30(5):633–6. doi: 10.1007/s00296-009-1037-x.
14. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, Rivolta C. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:10200. doi: 10.1038/srep10200.
15. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3). pii: e20154572. doi: 10.1542/peds.2015-4572.
16. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub2.
17. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(5):467–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
18. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
19. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621–68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
20. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301–5. doi: 10.1038/ng756.
21. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun HW, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(17):7148–53. doi: 10.1073/pnas.1103681108.
22. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):302–14. doi: 10.1038/nri3660.
23. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, Foell D, Cabral DA, Fasth A, Berg S, Brown KL, Karlsson A. Increased in-



- tracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2971–83. doi: 10.1002/art.38134.
24. Peridis S, Koudounakis E, Theodoridis A, Stefanaki K, Helmig G, Houlakis M. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(6):472–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.06.005.
25. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, Katra R, Hrusak O, Kabelka Z, Dolezalova P, Kalina T, Fronkova E. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65(1):139–47. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.004.
26. Valenzuela PM, Araya A, Pérez CI, Maul X, Serano C, Beltrán C, Harris PR, Talesnik E. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1743–9. doi: 10.1007/s10067-013-2334-z.
27. Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, Klos J, Kristoffersen EK, Øymar K. Reduced number of CD8⁺ cells in tonsillar germinal centres in children with the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Scand J Immunol.* 2015;82(1):76–83. doi: 10.1111/sji.12303.
28. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746–50. doi: 10.1093/rheumatology/kei279.
29. Yüksel S, Ekim M, Ozçakar ZB, Yalçınkaya F, Acar B, Oztuna D, Akar N. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3443–7. doi: 10.1007/s00296-011-2206-2.
30. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Igaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
31. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdoğan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Benseker SM, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546.
32. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1090–2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00837.x.
33. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(1):138–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.014.
34. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, Ruuskanen O, Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151(3):289–92. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015.
35. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):964–8. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.026.

References

1. Salugina SO, Kuzmina NN, Fedorov ES. Auto-inflammatory syndromes as a "new" multidisciplinary problem of pediatrics and rheumatology. *Pediatrics.* 2012;91(5):120–32. Russian.
2. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140(6):784–90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
3. Maidanyk VG. Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013;3(3):63–74. Russian.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43–6. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
5. Kuzmina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Auto-inflammatory diseases and syndromes in children: manual for doctors. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p. Russian.
6. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99(2):178–84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
7. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):187–92. doi: 10.1111/apa.12069.
8. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(6):958–64. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
9. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R, Neven B, Touitou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
10. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;158(1):155–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.054.



11. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, Ramos Amador JT. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* 2011;170(12):1563–8. doi: 10.1007/s00431-011-1479-5.
12. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):269–71.
13. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010;30(5):633–6. doi: 10.1007/s00296-009-1037-x.
14. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, Rivolta C. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:10200. doi: 10.1038/srep10200.
15. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(3). pii: e20154572. doi: 10.1542/peds.2015-4572.
16. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub2.
17. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):467–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
18. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
19. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621–68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
20. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):301–5. doi: 10.1038/ng756.
21. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun HW, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(17):7148–53. doi: 10.1073/pnas.1103681108.
22. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):302–14. doi: 10.1038/nri3660.
23. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, Foell D, Cabral DA, Fasth A, Berg S, Brown KL, Karlsson A. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2971–83. doi: 10.1002/art.38134.
24. Peridis S, Koudounakis E, Theodoridis A, Stefanaki K, Helmis G, Houlakis M. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(6):472–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.06.005.
25. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, Katra R, Hrusak O, Kabelka Z, Dolezalova P, Kalina T, Fronkova E. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65(1):139–47. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.004.
26. Valenzuela PM, Araya A, Pérez CI, Maul X, Serano C, Beltrán C, Harris PR, Talesnik E. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1743–9. doi: 10.1007/s10067-013-2334-z.
27. Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, Klos J, Kristoffersen EK, Øymar K. Reduced number of CD8⁺ cells in tonsillar germinal centres in children with the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Scand J Immunol.* 2015;82(1):76–83. doi: 10.1111/sji.12303.
28. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746–50. doi: 10.1093/rheumatology/kei279.
29. Yüksel S, Ekim M, Özçakar ZB, Yaçınkaya F, Acar B, Oztuna D, Akar N. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3443–7. doi: 10.1007/s00296-011-2206-2.
30. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Toubouti I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
31. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Gateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Bensele SM, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546.
32. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1090–2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00837.x.
33. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(1):138–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.014.
34. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, Ruuskanen O, Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151(3):289–92. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015.
35. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):964–8. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.026.



The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description

M.A. Kuznetsova¹ • N.I. Zryachkin¹ • Yu.A. Tsareva¹ • T.V. Elizarova¹ • G.R. Zakharova²

In the last decades, hereditary autoinflammatory diseases/syndromes (HAIDS) are in the focus of research and practical interests of clinicians. Common characteristics of all known HAIDS include periodic fever and systemic inflammation in combination with other clinical syndromes of certain persistence. According to current understanding, HAIDS are considered the primary immunodeficiency states, related to genetic disruption of the interplay between inflammation regulators that arise in the absence of any pathogen. Many HAIDS manifesting at childhood are associated with severe natural course and serious prognosis. An exception from this is one of the most prevalent HAIDS in children, the PFAPA syndrome, which has a favorable outcome. The term “PFAPA syndrome” is an acronym of the main clinical manifestations, such as Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis. Given the early age of its manifestation, coinciding with the time of a child's socialization, PFAPA patients can be mistakenly follow-up within the group of “frequently sick children” for many years, with high medication load. The disease is triggered by genetically determined dysregulation of congenital immunity associated with excessive production of inflammation mediators (IL-1, TNF α , IL-6, IL-12p70, etc.), with no signs of autoimmunity (autoantibodies, autoreactive T-lymphocytes). There are no specific biological markers for the PFAPA syndrome, therefore, the diagnosis is largely based on the knowledge of the main clinical symptoms of the disease, described in detail by G.S. Marshall (1987), and on the high efficacy of glucocorticosteroids.

The authors present a clinical case of a 4 year and 3 month's child who suffered from repeated attacks of PFAPA-syndrome from the age of 1.5 years that recurred at a constant rate every 1.5 to 2 months. Initially, all PFAPA episodes were interpreted as manifestations of a complicated acute respiratory viral infection. Conventional therapy was ineffective. Medical examination of the parents showed chronic tonsillitis in the mother; her subsequent tonsillectomy had no effect on the course of the disease in the child. Only by the age of four, the diagnosis of the Marshall syndrome was first suspected and then confirmed. With a diagnostic and therapeutic purpose, prednisolone was administered at a dose of 1.5 mg/kg body weight with prompt normalization of the body temperature and improvement of the patients' general condition. Assessment performed at 6 months after this confirmed the adequacy of the treatment strategy, while the frequency of PFAPA episodes reduced and they became mild. **Conclusion:** It is necessary to increase doctors' awareness of HAIDS and of PFAPA syndrome in particular, that would ensure timely diagnosis and proper treatment.

Key words: hereditary autoinflammatory disease, PFAPA-syndrome, Marshall syndrome, children

For citation: Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YuA, Elizarova TV, Zakharova GR. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(2):184–93. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.

Received 18 December 2017; accepted 1 March 2018

Marina A. Kuznetsova – MD, PhD, Assistant, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹
✉ 23 Svobody ploshchad', Engels, Saratovskaya oblast', 413100, Russian Federation.
Tel.: +7 (987) 300 15 12. E-mail: kma1961@yandex.ru

Nikolay I. Zryachkin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹

Yulia A. Tsareva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹

Tatiana V. Elizarova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹

Galina R. Zakharova – MD, District Pediatrician²

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

² Saratov City Polyclinic No 11; 6 Bezymyannaya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410010, Russian Federation

Клиническое наблюдение

Опыт консервативного лечения новорожденных с аномалией Эбштейна в условиях интенсивной терапии

Тараян М.В.¹ • Шкарина Н.В.¹ • Ефремов Е.С.¹

Актуальность. Новорожденные с аномалией Эбштейна могут представлять сложности для персонала неонатальных реанимаций по причине динамично меняющейся клинической симптоматики. Поддержание адекватного сердечного выброса в условиях кардиомегалии, выраженного цианоза, высокого легочного сопротивления, нарушений ритма – сложная задача. **Цель** – продемонстрировать возможности консервативной терапии, а также клинико-инструментальные критерии оценки новорожденных с аномалией Эбштейна при наличии артериальной гипоксемии и кардиомегалии. **Материал и методы.** Четверо новорожденных в возрасте от 3 до 8 дней были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по причине стойкой артериальной гипоксемии ($\text{SaO}_2 \leq 90\%$) и зависимости от кислорода. Кардиоторакальный индекс колебался от 55 до 75% и был выше у новорожденных с исходно высокой степенью трикуспидальной

недостаточности (3–4-я степень). Great Ormond Street Echocardiography (GOSE) score >1 был отмечен у двух новорожденных, демонстрирующих клинику тяжелой сердечной недостаточности, артериальную гипоксемию и кардиомегалию. **Результаты.** Двое новорожденных 5 и 6 дней жизни были переведены на 2-й этап выхаживания в течение последующих 3–4 суток в связи с отсутствием клиники недостаточности кровообращения и тяжелой гипоксемии. В двух других наблюдениях потребовалось проведение интенсивной терапии: катехоламиновая поддержка, ингаляция кислорода, инфузия простагландина E1, а также антиаритмическая терапия, что позволило стабилизировать состояние новорожденных, не прибегая к хирургическим технологиям. **Заключение.** Большинство симптомных новорожденных с аномалией Эбштейна могут быть стабилизированы при условии правильно подобранной консервативной терапии, однако

некоторые из них требуют конверсии медикаментозного лечения в определенные хирургические технологии. Такие клинические и инструментальные критерии, как SaO_2 , кардиоторакальный индекс, GOSE score, являются основными предикторами при выборе консервативной или хирургической тактики лечения.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, патология клапанов сердца, новорожденные, аномалия Эбштейна

Для цитирования: Тараян МВ, Шкарина НВ, Ефремов ЕС. Опыт консервативного лечения новорожденных с аномалией Эбштейна в условиях интенсивной терапии. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):194–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-194-199.

Поступила 12.11.2017;
принята к публикации 09.02.2018

Аномалия Эбштейна (АЭ) – редкая патология правого атриовентрикулярного клапана сердца, сочетающая в себе спиралевидное смещение задней и септальной створок в полость правого желудочка с адгезией их к эндокарду, при этом парусовидная передняя створка, как правило, имеет избыточную площадь [1]. Впервые порок описал ученик Рудольфа Вирхова Вильгельм Эбштейн в 1866 г. на аутопсии девятнадцатилетнего юноши, страдавшего цианозом и одышкой [2]. Встречаемость заболевания варьирует от 1 до 5 на 200 тыс. новорожденных и составляет 1% от всех врожденных пороков сердца [3]. В преобладающем большинстве случаев АЭ сочетается с дефектом межпредсердной перегородки. В случаях конкордантных предсердно-желудочковых соединений другие врожденные

пороки сердца при АЭ диагностируются редко [4]. У большинства пациентов клиническая симптоматика начинает проявляться с 1–2-й декады жизни в виде прогрессирующего цианоза, снижения толерантности к физическим нагрузкам, нарушений ритма сердца [5]. Наибольшие сложности представляют новорожденные, демонстрирующие с первых дней жизни глубокий цианоз, явления тяжелой сердечной недостаточности. Это обусловлено не только более выраженными морфологическими изменениями трикуспидального клапана, но и наличием физиологически высокого легочно-сосудистого сопротивления, усугубляющего трикуспидальную регургитацию, а следовательно, и проявления недостаточности правого сердца, что нередко сочетается с функциональной или анатомической атрезией легочной артерии [6].



Характеристика больных с аномалией Эбштейна

Параметр	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст, дни	8	3	5	6
ФК по Ross	IV	III	II	II
SaO ₂ , %	83	78	90	90
GOSE score	III (1,2)	III (1,3)	II (0,9)	I (0,5)
Степень трикуспидальной недостаточности	4	4	3	2
КТИ, %	75	65	60	55
Феномен WPW	+	+	-	-
Сопутствующие врожденные пороки сердца	Дефект межжелудочковой перегородки	Дефект межпредсердной перегородки	Дефект межпредсердной перегородки	Нет

ФК – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, GOSE – Great Ormond Street Echocardiography, КТИ – кардиоторакальный индекс, WPW – Вольфа – Паркинсона – Уайта

Несмотря на множество методик хирургической коррекции порока, четкие алгоритмы лечения новорожденных с АЭ еще не разработаны, что крайне затрудняет ведение подобных пациентов в условиях непрофильных неонатальных подразделений, особенно в случаях необходимости конверсии медикаментозного лечения в хирургические технологии. Данная статья отражает наш большой опыт ведения новорожденных с АЭ в условиях неонатальной интенсивной терапии.

Описание серии клинических наблюдений

С декабря 2014 по июнь 2015 г. в отделении детской реанимации ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России было пролечено четверо новорожденных с АЭ в возрасте от 3 до 8 дней жизни. Во всех случаях диагноз был установлен в неонатальных реанимациях родильных домов Московской области при скрининговой эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной по причине патологической аускультативной картины, а также в связи с наличием признаков стойкой артериальной гипоксемии (SaO₂ ≤ 90%) более 3 суток после рождения. У 2 детей регургитация на трикуспидальном клапане была 4-й степени, у 2 других – 2–3-й степени. Сочетанный врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки – был диагностирован у 1 новорожденного. В раннем неонатальном периоде у 2 пациентов манифестировал синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) в виде пароксизмов суправентрикулярной тахикардии до 220 ударов в минуту (таблица). На момент поступления в палату интенсивной терапии

Тараян Марат Владимирович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург детского кардиохирургического отделения¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–5, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 693 81 35.
 E-mail: tarayan@mail.ru

Шкарина Наталия Валентиновна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения детской реанимации¹

Ефремов Евгений Сергеевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии для взрослых¹

не имели признаков сердечной недостаточности и цианоза 2 пациента. Кардиоторакальный индекс (КТИ) у этих новорожденных не превышал 0,65, а показатель SaO₂ в капиллярной пробе был > 90% (рис. 1).

По данным ЭхоКГ индекс смещения септальной створки трикуспидального клапана составил 1,2 и 1 см/м², при этом регистрировалась трикуспидальная недостаточность 2–3-й степени (рис. 2). Great Ormond Street Echocardiography (GOSE) score [7] у этих младенцев составлял < 1 (см. таблицу). Их стабильное клиническое состояние не требовало проведения интенсивной кардиальной терапии, и пациенты были выписаны из клиники на 12-й день в удовлетворительном состоянии без кардиальной терапии. Двое других новорожденных поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии с явлениями сердечной недостаточности, артериальной гипоксемии SaO₂ 78–82%, нарушениями ритма по типу пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Одному ребенку потребовалось проведение назальной СРАР-поддержки. У данных пациентов КТИ был выше 0,75 (рис. 3), на ЭхоКГ регистрировалась трикуспидальная недостаточность 4-й степени, GOSE score был 1,2 и 1,3. Индекс смещения септальной створки трикуспидального клапана у симптомных пациентов составил 1,3 и 1,2 см/м² соответственно, что заметно увеличило размеры правого предсердия и атриализованной части правого желудочка (рис. 4).

У одного из младенцев имелся мышечный дефект межжелудочковой перегородки 6 мм

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Рис. 1. Рентгенограмма бессимптомного новорожденного с аномалией Эбштейна, кардиоторакальный индекс 0,6

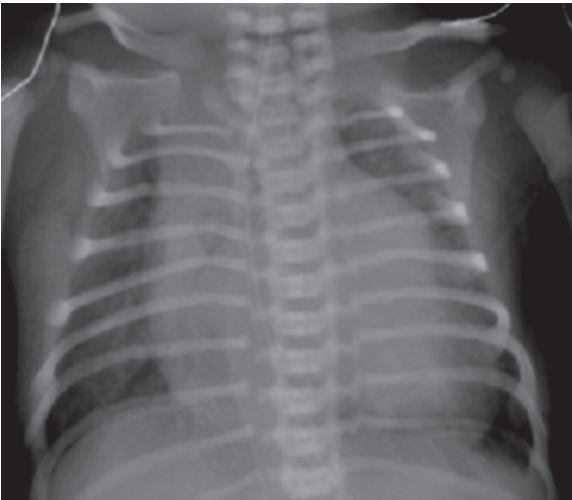


Рис. 3. Рентгенограмма симптомного новорожденного с аномалией Эбштейна, кардиоторакальный индекс 0,75

в диаметре. Этим пациентам проведена инфузия простагландина E1 (0,01 мкг/кг/мин), кардиотоническая поддержка (допамин 3–5 мкг/кг/мин), диуретическая терапия (фуросемид 1–2 мг/кг/сут), а также постоянная инфузия амиодарона в дозе 10–15 мг/кг/сут в связи с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии, обусловленной синдромом WPW. Предпринятая медикаментозная терапия оказалась успешной, и пациенты были выписаны из клиники на 27-е сутки без необходимости выполнения неонатальных хирургических процедур. На момент выписки из стационара симптомные новорожденные получали кардиальную терапию: фуросемид 1–2 мг/кг/сут,

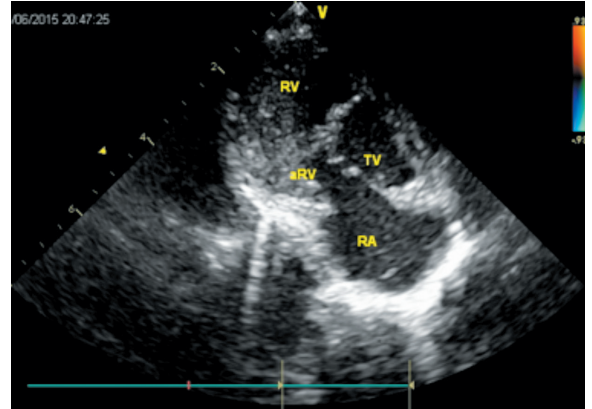


Рис. 2. Эхокардиография. Проекция по длинной оси правого желудочка бессимптомного новорожденного с аномалией Эбштейна; RV – правый желудочек, TV – трикуспидальный клапан, aRV – атриализованная часть правого желудочка, RA – правое предсердие

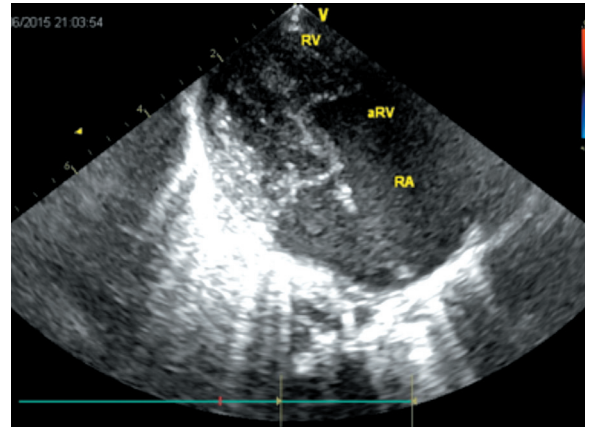


Рис. 4. Эхокардиография. Четырехкамерная проекция симптомного новорожденного с аномалией Эбштейна; RV – правый желудочек, aRV – атриализованная часть правого желудочка, RA – правое предсердие

антиаритмические препараты – пропранолол 0,5 мг/кг/сут у пациента 2 и амиодарон 15 мг/кг/сут в случае пациента 1.

Обсуждение

Симптомные новорожденные с АЭ представляют большие сложности для персонала интенсивной детской кардиологии по причине динамично меняющейся неонатальной гемодинамики. Поддержание адекватного сердечного выброса в условиях кардиомегалии, глубокого цианоза, высокого легочного сопротивления и возможных сложных нарушений ритма [7, 8] – трудная задача. Наличие тотальной недостаточности на



трикуспидальном клапане в сочетании с высокой легочной гипертензией новорожденных могут приводить к полному отсутствию антеградного кровотока в легочную артерию, что требует квалифицированной диагностики, позволяющей отличить функциональную атрезию легочной артерии от анатомической. В подобных гемодинамических условиях правильно выстроенная интенсивная терапия позволяет стабилизировать состояние новорожденного с АЭ и определить дальнейший прогноз [9]. По данным литературы, от 38 до 60% симптомных новорожденных с АЭ могут быть стабилизированы и не нуждаются в хирургических интервенциях в неонатальном периоде [10]. Однако те же авторы сообщают: летальность среди пациентов, которые не подверглись хирургическим вмешательствам в периоде новорожденности по причине кажущегося клинического благополучия и менее выраженных анатомических изменений со стороны трикуспидального клапана, составила 22% [10]. Эти факты говорят о том, как сложно предсказать, какие из пациентов переживут неонатальный период без определенных хирургических технологий, которые, в свою очередь, характеризуются не меньшей, а при ряде вмешательств и большей госпитальной летальностью. В 2011 г. с помощью североамериканской базы данных PHIS (Pediatric Health Information System) ряд исследователей проанализировали 464 случая новорожденных детей с АЭ, зарегистрированных с 2003 по 2007 г. Госпитальная летальность среди них составила 24%. Первичную двухжелудочковую коррекцию провели 16 детям, пятеро из них (31%) погибли; 36 пациентам была выполнена операция Старнса, предполагающая одножелудочковую гемодинамику [11–13], летальность в этой группе составила 36%. Среди пациентов, получивших в качестве источника легочного кровотока подключично-легочный анастомоз, не пережили госпитальный период 27% [14]. Более оптимистичными выглядят данные, опубликованные группой авторов из Оклахомы: им удалось добиться 78% выживаемости в неонатальном периоде при двухжелудочковой коррекции [15].

В последнее время среди хирургических методик коррекции АЭ приобретает популярность конусная реконструкция [16, 17], что обусловлено не только полным восстановлением анатомических связей створок трикуспидального клапана по периметру истинного фиброзного кольца, но и обнадеживающими результатами в ближайшем и отдаленном периодах [18, 19]. Вместе с тем адаптировать эту технику для симптомных

новорожденных с выраженной кардиомегалией, зависимых от инфузии простагландина E₁, не представляется оправданным. В таких случаях оптимальным решением видится консервативная терапия или, при ее неэффективности, конверсия в одножелудочковую гемодинамику [20]. Мы не ставили перед собой задачу проанализировать все имеющиеся сегодня хирургические методики, скорее, описали клинико-инструментальные критерии, которыми мы пользовались при определении тактики ведения пациентов.

Десатурация связана с недостаточным поступлением крови в легочную артерию, прямым сбросом крови в левые отделы через дефект межпредсердной перегородки, сдавливанием легочной ткани и левого желудочка большими правыми отделами сердца. Последние рекомендации указывают на прогностически неблагоприятный исход при низком уровне сатурации (ниже 85%), прогрессивном увеличении КТИ выше 0,8. Описаны случаи увеличения КТИ до 1, что в английской литературе получило название “wall-to-wall heart” [21]. Двое наших пациентов не имели выраженной артериальной гипоксемии, и сердце на рентгенограмме выглядело компактным. В двух других случаях КТИ был больше 60%, при этом показатель SaO₂ колебался от 76 до 87%, что требовало постоянной кислородотерапии и инфузии простагландина E₁ на протяжении 1,5 суток.

Эхокардиография – метод выбора для верификации диагноза, прицельного изучения морфологии трикуспидального клапана. Эхокардиографическим критерием постановки диагноза АЭ является смещение септальной створки трикуспидального клапана в сторону верхушки правого желудочка на 0,8 см/м². В 1992 г. D.S. Celermajer и соавт. разработали шкалу прогностической оценки выживаемости для новорожденных с АЭ: отношение сумм площадей правого предсердия и атриализованной части правого желудочка к площадям остальных камер сердца – GOSE score. При его значении 0,5 и менее (1-я степень) авторами прогнозируется нулевая летальность. При показателе от 0,5 до 0,99 (2-я степень) прогноз неблагоприятен для 10% пациентов, а от 1 до 1,49 (3-я степень) – для 44%. Если площадь правого предсердия и атриализованного правого желудочка в 1,5 раза больше функционирующей части правого желудочка, левого предсердия и левого желудочка (4-я степень), летальный исход следует ожидать в 100% случаев [7]. В нашей группе пациентов у клинически благополучных детей GOSE score

был в пределах 1, а у симптомных новорожденных с явлениями гипоксемии и кардиомегалией – больше 1. Следует отметить, что у пациента 1 при КТИ 76% GOSE score был оценен как 1,2. Кроме того, в этом наблюдении был выше и показатель SaO_2 . Большие размеры сердца при меньшем показателе GOSE score мы объяснили наличием дефекта межжелудочковой перегородки, который для данного пациента послужил надежным источником легочного кровотока и преднагрузки на левый желудочек как аналог подключично-легочного анастомоза. Однако клинически этот пациент имел более выраженные признаки недостаточности кровообращения, чем другой симптомный новорожденный.

Суправентрикулярная тахикардия, обусловленная синдромом WPW, обнаруживается у 15–20% пациентов с АЭ. Характерные электрофизиологические критерии – дельта волна предвозбуждения – регистрируются только при нормальном синусовом ритме, что и было обнаружено у двух наших пациентов. Согласно данным литературы, суправентрикулярная тахикардия редко манифестирует в неонатальном периоде [22]. Что касается новорожденных с АЭ, имеющих пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, сведения о подобных пациентах ограничены. Консервативная медикаментозная терапия признана методом выбора для маленьких детей с суправентрикулярной тахикардией. Инвазивные технологии (радиочастотная

абляция) используются крайне редко в данной популяции пациентов, только при резистентных к медикаментозной терапии тахиаритмиях, однако риск осложнений при проведении подобных процедур остается высоким [23]. Амiodарон был препаратом выбора в купировании и предупреждении пароксизмов суправентрикулярной тахикардии у двух наших пациентов. На момент выписки из стационара в качестве постоянной антиаритмической терапии один младенец получал порошок амiodарона в суточной дозе 15 мкг/кг, другой – пропранолол в дозе 0,5–1 мг/кг/сут.

Заключение

Новорожденные с аномалией Эбштейна, демонстрирующие в раннем неонатальном периоде явления сердечной недостаточности, артериальной гипоксемии и возможные нарушения ритма, нуждаются в наблюдении и лечении в условиях интенсивной терапии. При правильно выбранной медикаментозной терапии большинство подобных пациентов могут быть стабилизированы. В случаях отсутствия эффекта от проводимой медикаментозной терапии необходима специализированная кардиохирургическая помощь. Поскольку представленный нами материал не содержит достаточного числа наблюдений, особенно в отношении пациентов, которым потребовались хирургические технологии в неонатальном периоде, представляется целесообразным дальнейшее накопление клинического опыта. ☺

Конфликт интересов

На период сбора и анализа представленного в статье клинического материала авторы работали в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и не усматривают наличия конфликта интересов в настоящей публикации.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Dearani JA, Danielson GK. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. In: Mavroudis C, Backer CL, editors. Pediatric Cardiac Surgery. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Mosby; 2003. p. 524–36.
2. van Son JA, Konstantinov IE, Zimmermann V. Wilhelm Ebstein and Ebstein's malformation. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;20(5):1082–5. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00913-7.
3. Dearani JA, Danielson GK. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. Ann Thorac Surg. 2000;69(3 Suppl 1):S106–17. doi: 10.1016/S0003-4975(99)01265-5.
4. Anderson KR, Zuberbuhler JR, Anderson RH, Becker AE, Lie JT. Morphologic spectrum of Ebstein's anomaly of the heart: a review. Mayo Clin Proc. 1979;54(3):174–80.
5. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK. Ebstein's anomaly. Circulation. 2007;115(2):277–85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619338.
6. Yetman AT, Freedom RM, McCrindle BW. Outcome in cyanotic neonates with Ebstein's anomaly. Am J Cardiol. 1998;81(6):749–54. doi: 10.1016/S0002-9149(97)01009-6.
7. Celermajer DS, Cullen S, Sullivan ID, Spiegelhalter DJ, Wyse RK, Deanfield JE. Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. J Am Coll Cardiol. 1992;19(5):1041–6. doi: 10.1016/0735-1097(92)90291-T.
8. Danielson GK, Driscoll DJ, Mair DD, Warnes CA, Oliver WC Jr. Operative treatment of Ebstein's anomaly. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104(5):1195–202.
9. Bove EL, Hirsch JC, Ohye RG, Devaney EJ. How I manage neonatal Ebstein's anomaly. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2009;63–5. doi: 10.1053/j.pcsu.2009.01.023.
10. Goldberg SP, Jones RC, Boston US, Haddad LM, Wetzel GT, Chin TK, Knott-Craig CJ. Current trends in the management of neonates with Ebstein's anomaly. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2011;2(4):554–7. doi: 10.1177/2150135111416016.
11. Starnes VA, Pitlick PT, Bernstein D, Griffin ML, Choy M, Shumway NE. Ebstein's anomaly appearing in the neonate. A new surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;101(6):1082–7.
12. Reemtsen BL, Fagan BT, Wells WJ, Starnes VA. Current surgical therapy for Ebstein anomaly in neonates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132(6):1285–90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.044.
13. van Son JA, Falk V, Black MD, Haas GS, Mohr FW. Conversion of complex neonatal Ebstein's anomaly into functional tricuspid or pulmonary atresia. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13(3):280–5. doi: 10.1016/S1010-7940(98)00009-8.
14. Knott-Craig CJ, Goldberg SP. Management of neonatal Ebstein's anomaly. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2007;10(1):112–6. doi: 10.1053/j.pcsu.2007.01.008.
15. Boston US, Goldberg SP, Ward KE, Overholt ED, Spentzas T, Chin TK, Knott-Craig CJ. Complete



- repair of Ebstein anomaly in neonates and young infants: a 16-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1163–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.029.
16. Dearani JA, Said SM, O'Leary PW, Burkhart HM, Barnes RD, Cetta F. Anatomic repair of Ebstein's malformation: lessons learned with cone reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):220–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.146.
17. Anderson HN, Dearani JA, Said SM, Norris MD, Pundi KN, Miller AR, Cetta ML, Eidem BW, O'Leary PW, Cetta F. Cone reconstruction in children with Ebstein anomaly: the Mayo Clinic experience. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(3):266–71. doi: 10.1111/chd.12155.
18. Krivoshchekov EV, Ackerman JP, Yanulevich OS, Sokolov AA, Ershova NV, Dearani JA, Cetta F. Modified cone reconstruction of the tricuspid valve for Ebstein anomaly as performed in Siberia. *Tex Heart Inst J.* 2017;44(1):39–42. doi: 10.14503/THIJ-16-5832.
19. Ibrahim M, Tsang VT, Caruana M, Hughes ML, Jenkyns S, Perdreau E, Giardini A, Marek J. Cone reconstruction for Ebstein's anomaly: Patient outcomes, biventricular function, and cardiopulmonary exercise capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1144–50. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.074.
20. Wackel PL, Dearani JA, Cetta F. Neonatal Ebstein repair – where are we now? *Ann Transl Med.* 2017;5(5):109. doi: 10.21037/atm.2017.01.19.
21. Amplatz K, Lester RG, Schiebeler GL, Adams P Jr, Anderson RC. The roentgenologic features of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1959;81(5):788–94.
22. Perloff JK. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. In: Perloff JK, editor. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease.* 5th edition. Philadelphia, PA: Saunders; 2003. p. 194–215.
23. Akdeniz C, Ergul Y, Kiplapinar N, Tuzcu V. Catheter ablation of drug resistant supraventricular tachycardia in neonates and infants. *Cardiol J.* 2013;20(3):241–6. doi: 10.5603/CJ.2013.0068.

Experience of medical treatment of neonates with Ebstein anomaly in the intensive care unit

M.V. Tarayan¹ • N.V. Shkarina¹ • E.S. Efremov¹

Background: Neonates with Ebstein anomaly may remain a challenge for neonatal intensive care units due to continuously changing clinical manifestations. Maintaining an adequate cardiac output in the presence of cardiomegaly, severe cyanosis, high pulmonary vascular resistance, and rhythm disorders is a difficult task. **Aim:** To demonstrate the possibility of conservative management, as well as clinical and instrumental criteria of assessment of neonates with Ebstein anomaly and arterial hypoxemia and cardiomegaly. **Materials and methods:** Four neonates aged from 3 to 8 days of life were admitted to the neonate intensive care unit due to persistent arterial hypoxemia ($\text{SaO}_2 \leq 90\%$) and O_2 -dependence. Their cardiothoracic ratios ranged from 55 to 75% and were higher in the neonate with initial severe tricuspidal insufficiency (stage 3–4). Great Ormond Street Echocardiography (GOSE) score > 1 was found in 2 neonates with clinical manifestation of severe heart failure, arterial hypoxemia and cardiomegaly. **Results:** During the following 3 to 4 days, two neonates (aged 5 and 6 days) were transferred to the 2nd stage of care due to the absence of clinical manifestations of heart failure and severe

hypoxemia. In the other two cases, intensive management was necessary, with catecholamine support, oxygen therapy, infusion of prostaglandin E1, anti-arrhythmic agents, with no surgical intervention. **Conclusion:** The majority of symptomatic neonates with Ebstein anomaly can be stabilized in the settings of adequate conservative management. However, some of them would require transition from conservative treatment to surgical intervention. Such clinical and instrumental criteria, as SaO_2 , cardiothoracic ratio, and GOSE are the main benchmarks to choose between conservative and surgical strategy.

Key words: congenital heart disease, valve heart disease, neonate, Ebstein anomaly

For citation: Tarayan MV, Shkarina NV, Efremov ES. Experience of medical treatment of neonates with Ebstein anomaly in the intensive care unit. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):194–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-194-199.

Received 12 November 2017;
accepted 9 February 2018

Marat V. Tarayan – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Pediatric Cardiac Surgery¹
✉ 61/2–5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 693 81 35.
E-mail: tarayan@mail.ru

Nataliya V. Shkarina – MD, Pediatric Anesthesiologist, Department of Pediatric Intensive Care¹

Evgeniy S. Efremov – MD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery¹

Conflicts of Interest

The authors performed data collection and analysis while working in the Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. No conflict of interests is declared for this publication.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Случай семейного нейрофиброматоза в практике педиатра

Зрячкин Н.И.¹ • Бучкова Т.Н.¹ • Чеботарева Г.И.¹ • Стяжкина Н.Б.²

Зрячкин Николай Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

✉ 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Челюскинцев, 151/161–34, Российская Федерация.
Тел.: +7 (452) 26 19 91.
E-mail: nizryach@yandex.ru

Бучкова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

Чеботарева Галина Ивановна – ассистент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹

Стяжкина Надежда Борисовна – врач-педиатр²

В статье описано клиническое наблюдение случая семейного нейрофиброматоза. Диагноз нейрофиброматоза 1-го типа был установлен у пациентки 9 лет согласно диагностическим критериям, рекомендованным Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу, на основании двух признаков: наличие 2 или более нейрофибром, наличие у родственников первой степени родства нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов. К особенностям данного клинического наблюдения можно отнести отсутствие у больной кожных проявлений, а также неблагоприятный прогноз. Для раннего клинического выявления больных нейрофиброматозом 1-го типа и их диспансеризации, преемственности ведения и проведения адекватных мер первичной и вторичной профилактики осложнений

заболевания важно знание данной патологии врачами первичного звена здравоохранения, включая врачей-педиатров, участковых и семейных врачей, неврологов, дерматологов, офтальмологов и хирургов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, дети, диагностика

Для цитирования: Зрячкин НИ, Бучкова ТН, Чеботарева ГИ, Стяжкина НБ. Случай семейного нейрофиброматоза в практике педиатра. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):200–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-200-205.

Поступила 18.12.2017;
принята к публикации 09.02.2018

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

² ГУЗ «Саратовская городская детская поликлиника № 2»; 410005, Саратовская область, г. Саратов, ул. Астраханская, 138, Российская Федерация

Нейрофиброматоз (НФ) – наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию опухолей у человека [1, 2]. Первое описание НФ 2-го типа (НФ2) принадлежит шотландскому хирургу J.H. Wishart (1822), НФ 1-го типа (НФ1) – немецкому врачу F. von Recklinghausen (1882). В 1916 г. американский нейрохирург Н.W. Cushing объединил эти заболевания под общим названием «болезнь Реклингхаузена». По результатам молекулярно-генетических исследований (1985 и 1987 гг.)

установлены принципиальные различия в патогенезе НФ1 и НФ2; доказано, что это совершенно разные заболевания, требующие дифференцированного клинического подхода [3].

В литературе описано восемь типов нейрофиброматоза, однако в последнее время большинство из них (кроме НФ2) считаются abortивными формами НФ1 и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются [3].

НФ1 и НФ2 считаются аутосомно-доминантными генетическими заболеваниями без



какого-либо расового и полового преобладания. Их локусы находятся соответственно на хромосомах 17q11.2 и 22q12.2 [1, 3, 4]. Расположенные здесь гены кодируют синтез супрессоров опухолевого роста (белков нейрофибромина и мерлина), которые обеспечивают динамический контроль клеточного роста. Наибольшее значение этот белок имеет в регулировании пролиферации клеток нейроэктодермального происхождения [4].

При генетическом дефекте в соответствующих хромосомах динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост [4].

Выделяют следующие клинические варианты НФ1: с доминированием нейрофибром и малочисленными пигментными пятнами, с преимущественными проявлениями в виде крупных (более 15 мм) пигментных пятен и немногочисленными, в основном подкожными, нейрофибромами; с пигментными элементами в виде рассеянных по всему кожному покрову мелких пятен типа веснушек в сочетании с крупными пятнами, без или с единичными нейрофибромами; смешанный, наиболее распространенный клинический вариант [1].

Самым ранним проявлением заболевания становятся пигментные пятна крупных размеров. У большинства больных они бывают с рождения, у 17% развиваются к концу первого года жизни, у остальных – к 10 годам. Мелкие пятна типа веснушек появляются позже [3, 5–7]. В группе с доминированием крупных пигментных пятен почти у 50% больных обнаруживают плексиформные нейрофибромы, имеющие повышенный риск озлокачествления [3, 5, 6].

НФ2, так же как и НФ1, – аутосомно-доминантное заболевание, однако встречается в популяции значительно реже [5, 6]. Для НФ2 типичны новообразования центральной и периферической нервной системы (чаще – шванномы) при минимальных кожных и экстракраниальных симптомах. Наиболее характерное проявление НФ2 – наличие двусторонних вестибулярных шванном [8–10]. Вторые по частоте опухоли – шванномы других черепных, спинальных и периферических нервов [9, 10]. Излюбленная локализация опухолей на VIII нерве при НФ2 до настоящего времени остается необъяснимой [9, 11, 12].

НФ1, как правило, начинается в раннем детстве с кожных симптомов, тогда как НФ2 – в молодом возрасте, обычно с развития глухоты в результате вестибулярных шванном или других признаков, вторичных относительно менингиом или спинальных шванном. Средний возраст

появления симптоматики при НФ2 составляет 20 лет, средний возраст на момент постановки диагноза – примерно 28 лет.

Осложнения разнообразны по характеру и включают: слепоту вследствие опухолей зрительных нервов (чаще оптических глиом) [13]; злокачественную трансформацию (малигнизацию) опухолей, чаще опухолей центральной нервной системы и плексиформных нейрофибром; развитие феохромоцитомы с симптоматической злокачественной артериальной гипертензией; эссенциальную артериальную гипертензию (частое осложнение, может развиваться в любом возрасте); стеноз почечной артерии и коарктацию аорты, связанные со специфичным для НФ1 васкулитом; НФ1-ассоциированную васкулопатию с поражением коронарных и церебральных артерий (серьезное или даже фатальное осложнение); снижение (потерю) функции периферических нервов за счет длительного сдавления опухолями (компрессионная невропатия); косметические дефекты вследствие расположения опухолей на лице и открытых участках кожи, в том числе в местах постоянной микротравматизации; деформацию и/или патологические переломы костей конечностей; сколиоз (кифосколиоз) и деформацию грудной клетки [14–17].

Для раннего клинического выявления больных НФ1 и их диспансеризации, преемственности ведения и проведения адекватных мер первичной и вторичной профилактики осложнений важно знание данной патологии врачами первичного звена здравоохранения, включая врачей-педиатров, участковых и семейных врачей, неврологов, дерматологов, офтальмологов и хирургов. Недостаточная информированность врачей о нейрофиброматозе приводит к задержке с постановкой диагноза и развитию осложнений.

Клиническое наблюдение

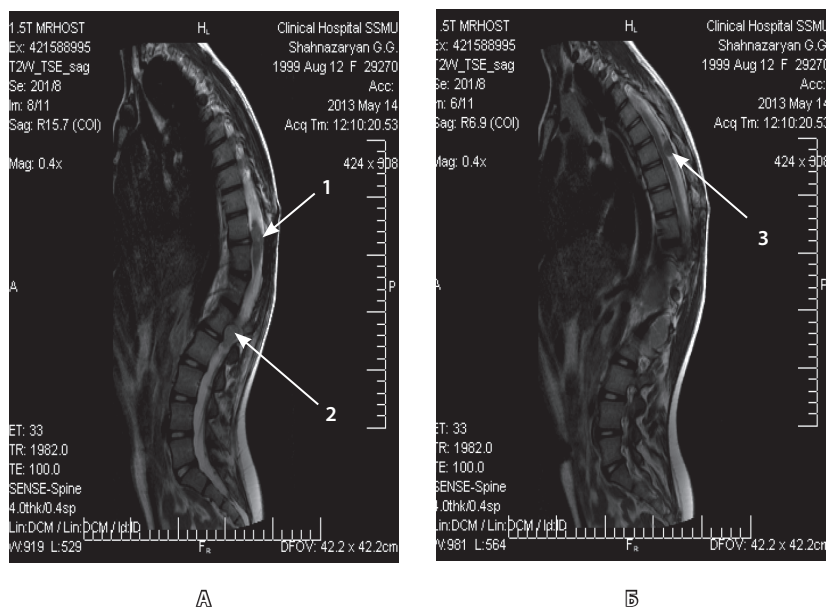
Большая Гаянэ Ш., 9 лет. Родители пациентки обратились на прием к детскому хирургу 25.06.2009 с жалобами на объемное образование в забрюшинном пространстве, выявленное при плановом ультразвуковом исследовании внутренних органов по поводу вторичного хронического дисметаболического пиелонефрита.

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от второй беременности вторых родов. Настоящая беременность протекала на фоне анемии. Роды срочные, самостоятельные. Родилась с массой тела 3100 г, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов, закричала сразу. С рождения находилась на естественном вскармливании. Физиологической желтухи не



Результаты проведенных инструментальных исследований

Дата	Метод	Результат	Заключение
16.08.2010	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек	В правой поясничной области в мышечном слое выявляется образование округлой формы размером 3,9 × 1,8 см с четкими контурами, несколько неоднородной структурой на уровне Th10–L5 позвонков с распространением в подкожную клетчатку. При цветовом доплеровском картировании визуализируется единичный кровоток	Объемное образование поясничной области
18.08.2010	Магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника с контрастным усилением	Магнитно-резонансная картина объемных образований грудного отдела позвоночника может соответствовать менингиомам. Магнитно-резонансные признаки инвазии в мышцу, выпрямляющую туловище	Магнитно-резонансная картина может соответствовать менингиомам грудного отдела позвоночника
23.08.2010	Магнитно-резонансная томография головного мозга	Магнитно-резонансная картина объемного образования правого мосто-мозжечкового угла – наиболее вероятно невринома. Магнитно-резонансные признаки зоны структурных изменений в полюсе левой височной доли – образование глиального ряда, зона изменений постишемического (?) характера. Может соответствовать проявлениям нейрофиброматоза	Магнитно-резонансная картина может соответствовать проявлениям нейрофиброматоза
30.09.2010	Ультразвуковая высокочастотная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	Забрюшинно справа и слева определяется паренхиматозной плотности многоузловое образование размером 6,4 × 2,8 × 5,2 см, расположенное на уровне Th12–L1 позвонков. Аорта проходит в толще конгломерата. Справа в мягких тканях спины определяется конгломерат узлов общими размерами 6,7 × 2,8 × 4 см, наибольший узел размером 4,8 × 2,5 × 4 см. Печень, почки, селезенка без очаговых изменений. Увеличения лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза не выявлено	Ультразвуковая картина может быть обусловлена опухолью забрюшинного пространства с распространением в мягкие ткани спины
06.10.2010	Рентгеноконтрастная томография органов брюшной полости	В мягких тканях правой поясничной и паравертебральной областей определяется мягкотканное образование, распространяющееся в позвоночный канал и вызывающее компрессию спинного мозга. Определяются литические очаги в телах Th12 и L1 позвонков. Картина компьютерной томографии может быть обусловлена опухолью Th12 и внекостным компонентом, и внутриканальным	Мягкотканное образование поясничной области
07.10.2010	Рентгеноконтрастная томография органов грудной клетки	Деструктивно изменены позвонки Th12 (тело, дуги, поперечные отростки), L1 (тело, дуги, поперечный отросток). На этом фоне определяются узлы, расположенные интраканально, занимая его просвет полностью. Грудные и поясничные позвонки неоднородны, нельзя исключить системное поражение. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В легких очаговые и инфильтративные изменения не выявлены	Картина компьютерной томографии может быть обусловлена опухолевым поражением позвонков Th12 и L1 и трофическими изменениями в позвонках грудного и поясничного отделов
29.11.2010	Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием	В левой височной доле определяется участок повышения сигнала в T2 и понижения T1 неправильной формы с нечеткими контурами, не накапливающий контрастное вещество (2,4 × 1 × 1,6 см). Ликворная система головного мозга не расширена. Патологических образований по ходу зрительных нервов, в хиазме, орбитах и глазных яблоках не выявлено. По ходу VIII черепно-мозгового нерва справа определяется накапливающее контрастное вещество образование 1,4 × 0,8 × 1,2 см – невринома	Невринома преддверно-улиткового нерва справа. Участок глиоза (?), кистозной трансформации (?) левой височной доли
14.05.2013	Магнитно-резонансная томография грудного и пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастным усилением (рисунок)	Выражен левосторонний сколиоз грудного отдела, затрудняющий интерпретацию полученных данных. В просвете позвоночного канала, экстремедулярно, – на уровне тел Th10–L1 позвонков определяется объемное образование умеренно неоднородной структуры, размерами 3,8 × 1,8 × 1,3 см, распространяющееся через межпозвонковое отверстие Th12/L1 справа с формированием паравертебрального компонента размерами 5 × 2,5 × 2,9 см. Сходное по характеристикам объемное образование определяется на уровне межпозвонкового диска L1/L2 в левой половине позвоночного канала, распространяющееся через левое межпозвонковое отверстие с формированием паравертебрального компонента, размерами суммарно 3,7 × 2,8 × 7,5 см. В мягких тканях спины паравертебрально справа, на уровне позвонков Th11–L1, определяются сходные по характеристике образования размерами до 1,8 × 1,2 см. Спинной мозг компрессируется на уровне позвонков Th11–L1, смещен влево. Определяется зона вдавления в тело Th12 позвонка. По задней поверхности позвоночного канала на уровне тела Th7 определяется схожее по характеристикам экстремедулярное объемное образование округлой формы размером 1,6 × 0,9 × 1,2 см, занимающее более 50% площади канала и умеренно компрессирующее спинной мозг на протяжении 1 см	Состояние после удаления менингиомы Th9–L1. Магнитно-резонансная картина объемных образований позвоночника



Магнитно-резонансная томограмма грудного и пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастным усилением: визуализируется образование на уровне позвонков Th10–L1 (А – указано стрелкой 1), L1–L2 (А – указано стрелкой 2) и Th7 (Б – указано стрелкой 3)

было. Росла и развивалась соответственно возрасту. На диспансерном учете у невролога в течение первого года не состояла. Из перенесенных заболеваний: редкие острые респираторные вирусные заболевания. Профилактические прививки в декретированные сроки, без аллергических реакций. Проба Манту от 07.04.2008 – 11 мм, от 10.06.2009 – 10 мм.

В 2008 г. получала лечение у фтизиатра по поводу первичного тубинфицирования.

С 2008 г. состоит на диспансерном учете с диагнозами хронического вторичного дисметаболического пиелонефрита и хронического гастродуоденита.

Наследственность отягощена: мать пациентки умерла в 2013 г. в возрасте 35 лет, диагноз «нейрофиброматоз 1-го типа, опухоль головного мозга», у старшего брата 19 лет НФ2, невриномы слуховых нервов и как следствие – глухота.

Из анамнеза заболевания известно, что больна с июня 2009 г., когда впервые амбулаторно при плановом проведении ультразвукового исследования почек по поводу хронического вторичного дисметаболического пиелонефрита было выявлено в правой поясничной области в мышечном слое образование округлой формы размером 3,9 × 1,8 см с четкими контурами, несколько неоднородной структурой на уровне Th10–L5 позвонков с распространением в подкожную клетчатку. Направлена на консультацию к детскому хирургу.

В поликлинике на приеме у детского хирурга 11.06.2009 *Status localis*: в поясничной области справа

пальпируется единичное образование округлой формы размером 4 × 1,8 см. При пальпации безболезненное, спаянное с окружающими тканями, кожа над ним не изменена. С диагнозом новообразования правого забрюшинного пространства пациентка направлена на обследование и лечение в онкологическое отделение Областной детской клинической больницы г. Саратова. От госпитализации и оперативного лечения родители категорически отказались.

С августа 2009 по август 2010 г. ребенок с родителями находился в Армении. В течение года отмечен рост опухоли до 4,9 × 2,9 см, развитие второй опухоли в правой поясничной области размером 2 × 1 см; появились головные боли в височной области средней интенсивности, преимущественно при физической и психоэмоциональной нагрузке. Рвоты, головокружений не было. По прибытии в Саратов самостоятельно обратились в Клиническую больницу им. С.П. Миротворцева, где находились на стационарном лечении с 13.08.2010 по 24.08.2010.

Был проведен комплекс исследований (таблица). В результате выявлены объемные образования грудного отдела позвоночника, которые могут соответствовать менингиомам; опухоль (шваннома) забрюшинного пространства с распространением в позвоночный канал, поясничную область справа; трофические изменения в позвонках грудного и поясничного отделов; объемное образование области правого мосто-мозжечкового угла и левой височной доли (невринома).

Учитывая вышеизложенные признаки, 13.10.2010 проведена операция: выделено опухолевое образование из окружающих тканей и мышц размерами 4 × 5 см и удалено. Установлен клинический диагноз «шваннома забрюшинного пространства с распространением в позвоночный канал, поясничную область справа. Состояние после удаления опухоли. Нейрофиброматоз 1-го типа. Объемное образование области правого мосто-мозжечкового угла и левой височной доли».

14.10.2010 консультирована офтальмологом – глиома зрительного нерва (?).

19.10.2010 консультирована генетиком, и после анализа гена *NFI* (пробанд, мать, брат, отец, бабушка) подтвержден диагноз НФ1.

26.10.2010 проведена биопсия опухоли в височной доле с гистологическим исследованием: морфологическая структура опухоли и данные иммуногистохимического исследования соответствуют доброкачественной шванноме с участками клеточного строения. Магнитно-резонансная томография от 29.11.2010 подтвердила наличие невриномы преддверно-улиткового нерва справа, вероятно, с глиозом кистозной трансформации левой височной доли (см. таблицу).

Клинически доброкачественная шваннома себя не проявляла до сентября 2011 года. Постепенно



симптоматика нарастала: появилась боль в нижних конечностях при физической нагрузке, а также парез нижних конечностей до 4 баллов, что потребовало повторного хирургического вмешательства.

Очередная операция проведена 15.10.2012: удалена гигантская интра-экстраканальная менигиома по типу песочных часов с паравертебральным ростом справа на уровне Th9–L1 позвонков с выраженной компрессией спинного мозга.

После операции сохранялись и нарастали в динамике наблюдения проявления нижнего парапареза. Это потребовало проведения дополнительного магнитно-резонансного исследования позвоночника 14.05.2013, при котором выявлена картина объемных образований позвоночника (см. таблицу).

Рекомендовано наблюдение нейроонколога, педиатра и хирурга.

В настоящее время пациентке 17 лет, она инвалид первой группы. Отмечается прогрессирование патологического процесса: прораствание опухоли в спинной мозг и как следствие – нижний парапарез.

Заключение

В описанном клиническом наблюдении имелись 2 и более нейрофибромы в сочетании

с подтвержденным у родственников первой степени родства НФ1 и НФ2, что, согласно диагностическим критериям, рекомендованным Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу, позволяет установить диагноз НФ1 (классического, периферического, собственно болезни Реклингхаузена).

К особенностям наблюдения следует отметить отсутствие кожных проявлений, но при этом имеется прогрессирующий опухолевый рост с достаточно быстрым появлением новых опухолей, что обуславливает неблагоприятный прогноз. Данный клинический случай демонстрирует, что для диагностики потребовалась серия томографических и других исследований, ряд консультаций врачей разных специальностей в связи с опухолевым ростом различной локализации. Безусловно, такие пациенты трудны для диагностики и лечения. Оперативное лечение облегчает их состояние, не решая кардинально проблему. Необходимо динамическое наблюдение нейроонколога, педиатра и хирурга для своевременного обнаружения неблагоприятных клинических проявлений. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа не имела спонсорской поддержки.

Литература

1. Шнайдер НА, Шаповалова ЕА. Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена). Вопросы практической педиатрии. 2011;6(1): 83–8.
2. Banerjee S, Byrd JN, Gianino SM, Harpstrite SE, Rodriguez FJ, Tuskan RG, Reilly KM, Piwnicka-Worms DR, Gutmann DH. The neurofibromatosis type 1 tumor suppressor controls cell growth by regulating signal transducer and activator of transcription-3 activity in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2010;70(4):1356–66. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2178.
3. Петрухин АС. Неврология детского возраста. В 2 т. М.: Медицина; 2012. Т. 2. 560 с.
4. Johannessen CM, Reczek EE, James MF, Brems H, Legius E, Cichowski K. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(24):8573–8. doi: 10.1073/pnas.0503224102.
5. Дядькин ВЮ. Случай локализованной формы нейрофиброматоза 1 типа. Практическая медицина. 2013;(1–4):130–1.
6. Макурдумян ЛА. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения. *Лечащий врач.* 2001;10(1):59–61.
7. Таирова ГК, Трубочева ЛВ, Орынтаева ГА. Клинический случай нейрофиброматоза 1 типа. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей.* 2010;(1):86.
8. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373(9679):1974–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60259-2.
9. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007;6(4):340–51. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3.
10. Holland K, Kaye AH. Spinal tumors in neurofibromatosis-2: management considerations – a review. *J Clin Neurosci.* 2009;16(2):169–77. doi: 10.1016/j.jocn.2008.03.005.
11. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124–33. doi: 10.1542/peds.2007-3204.
12. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(3):247–53.
13. Ольшанская АС, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Козина ЕВ, Чешейко ЕЮ, Дюжакова АВ. Современные технологии в диагностике поражения органа зрения у больных с нейрофиброматозом I типа (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии.* 2016;11(3):32–7. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-32-37.
14. Конторович АК, Гусарев СА. Нейрофиброматоз брюшной полости. Молодой ученый. 2016;(15):15–7.
15. Цветкова ОА, Абдуллаева ГБ. Случай развития лимфогранулематоза у больной нейрофиброматозом 1 типа. *Клиническая медицина.* 2012;(7):66–70.
16. Васюра АС, Новиков ВВ, Михайловский МВ, Суздalов ВА, Новикова МВ, Сорокин АН. Хирургическое лечение деформаций позвоночника на почве нейрофиброматоза 1 типа с применением транспедикулярной фиксации. *Хирургия позвоночника.* 2011;(3): 38–45.
17. Зайдман АМ, Михайловский МВ, Завьялова ЕЛ, Суздalов ВА, Садовой МА. Структурно-функциональные особенности деформации позвоночника при нейрофиброматозе NF-1 типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010;6(9):34–40.



References

- Shnayder NA, Shapovalova EA. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(1):83–8. Russian.
- Banerjee S, Byrd JN, Gianino SM, Harpstrite SE, Rodriguez FJ, Tuskan RG, Reilly KM, Piwnicka-Worms DR, Gutmann DH. The neurofibromatosis type 1 tumor suppressor controls cell growth by regulating signal transducer and activator of transcription-3 activity in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 2010;70(4):1356–66. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2178.
- Petrukhin AS. *Pediatric neurology*. In 2 volumes. Moscow: Meditsina; 2012. Vol. 2. 560 p. Russian.
- Johannessen CM, Reczek EE, James MF, Brems H, Legius E, Cichowski K. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(24):8573–8. doi: 10.1073/pnas.0503224102.
- Dyadkin VY. The case of localized form of neurofibromatosis type 1. *Practical Medicine*. 2013;(1–4):130–1. Russian.
- Makurdumyan LA. Neurofibromatosis type 1. *Problems of diagnosis and treatment. Lechashchiy vrach*. 2001;10(1):59–61. Russian.
- Tairova GK, Trubacheva LV, Oryntaeva GA. A clinical case of neurofibromatosis type 1. *AGIUV Herald*. 2010;(1):86. Russian.
- Asthaqiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009;373(9679):1974–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60259-2.
- Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):340–51. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3.
- Holland K, Kaye AH. Spinal tumors in neurofibromatosis-2: management considerations – a review. *J Clin Neurosci*. 2009;16(2):169–77. doi: 10.1016/j.jocn.2008.03.005.
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124–33. doi: 10.1542/peds.2007-3204.
- Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(3):247–53.
- Ol'shanskaya AS, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Kozina EV, Chesheyko EY, Dyuzhakova AV. Modern technologies in the diagnosis of the vision organ pathology in patients with neurofibromatosis type I (review of literature). *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(3):32–7. Russian. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-32-37.
- Kontorovich AK, Gusarev SA. Neurofibromatosis of abdominal cavity. *Molodoy uchenyy*. 2016;(15):15–7. Russian.
- Tsvetkova OA, Abdullaeva GB. A case of lymphogranulomatosis in a patient with type 1 neurofibromatosis. *Klinicheskaia Meditsina*. 2012;(7):66–70. Russian.
- Vasyura AS, Novikov VV, Mikhailovsky MV, Suzdalov VA, Novikova MV, Sorokin AN. Surgical treatment of spinal deformities associated with type I neurofibromatosis using transpedicular fixation. *Hir. Pozvonoc*. 2011;(3):38–45. Russian.
- Zaidman AM, Mikhailovsky MV, Zaviyalova YeL, Suzdalov VA, Sadovoy MA. Structural and functional peculiarities of spine deformity development in neurofibromatosis NF-1. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;6(9):34–40. Russian.

A case of familial neurofibromatosis in pediatric practice

N.I. Zryachkin¹ • T.N. Buchkova¹ • G.I. Chebotareva¹ • N.B. Styazhkina²

The article describes a clinical case of familial neurofibromatosis. Neurofibromatosis type 1 was diagnosed in a 9-year old patient according to diagnostic criteria by the International Expert Committee on Neurofibromatosis, based on two criteria: 2 or more neurofibromas and neurofibromatosis type 1 and type 2 in the first-degree relatives. The particulars of the clinical case include the absence of any skin manifestations and an unfavorable prognosis. High awareness of this disorder among primary care physicians, including pediatricians, generalists and family doctors, neurologists, dermatologists, ophthalmologists and surgeons, is necessary for early clinical identification of neurofibromatosis type 1 patients

and their regular clinical monitoring, continuity of management and implementation of adequate measures of primary and secondary prevention of its complications.

Key words: neurofibromatosis, children, diagnostics

For citation: Zryachkin NI, Buchkova TN, Chebotareva GI, Styazhkina NB. A case of familial neurofibromatosis in pediatric practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):200–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-200-205.

Received 18 December 2017; accepted 9 February 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Nikolay I. Zryachkin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹

✉ 151/161–34 Chelyuskintsev ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation. Tel.: + 7 (452) 26 19 91. E-mail: nizryach@yandex.ru

Tatyana N. Buchkova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹

Galina I. Chebotareva – Assistant, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education¹

Nadezhda B. Styazhkina – MD, Pediatrician²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

² Saratov City Children's polyclinic No 2; 138 Astrakhanskaya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410005, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Редкий случай дуодено-ободочного свища у ребенка 3 лет

Бокова Т.А.¹ • Машков А.Е.¹ • Лукина Е.В.¹ • Слесарев В.В.¹

Межкишечный свищ – неестественная коммуникация, соединяющая полость кишки с другими отделами кишечника. Дуоденально-ободочные свищи обычно встречаются у взрослых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки либо при злокачественных опухолях толстой кишки. У детей формирование межкишечных свищей возможно как редкое осложнение перенесенного некротизирующего энтероколита в периоде новорожденности, при проглатывании нескольких магнитных инородных тел (два и более), когда они распределяются в разных отделах пищеварительного тракта, а также как осложнение болезни Крона в более старшем возрасте. В статье описано собственное наблюдение дуодено-ободочного свища у ребенка трех лет. Пациент Ш., 3 года 2 месяца, поступил в педиатрическое отделение клиники с синдромом нарушенного кишечного всасывания и жалобами на периодическую рвоту после еды, слабость, вялость, неустойчивый стул светло-серого цвета, метеоризм, периодическую боль

в животе, снижение веса. Отмечались признаки гипотрофии II степени, белково-энергетической недостаточности. По данным лабораторных исследований крови выявлены гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, гипохромная анемия, в кале – стеаторея, креаторея, амилорея. Проводилась верификация диагноза между синдромом нарушенного кишечного всасывания, предположительно вторичного генеза, кишечной инфекцией, врожденной патологией поджелудочной железы, наследственным нарушением обмена веществ, муковисцидозом, целиакией, лямблиозом, опухолевым процессом. Неоднократно осуществлялись эндоскопическое и рентгенологическое исследования желудочно-кишечного тракта, однако выявить межкишечный свищ удалось лишь при повторном обследовании. Анамнез заболевания от момента первого обращения за медицинской помощью до постановки окончательного диагноза составил около 9 месяцев. Генез формирования свища у данного больного не ясен. Особенности

клинических проявлений обусловлены уровнем локализации свищевого хода. Длительное функционирование патологического межкишечного сообщения могло бы оказать негативное влияние на рост и развитие ребенка в будущем: возможно развитие атрофии слизистой отводящего отдела кишечника, прогрессирующее истощение могло бы привести к смерти пациента.

Ключевые слова: дети, желудочно-кишечный тракт, свищ, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка

Для цитирования: Бокова ТА, Машков АЕ, Лукина ЕВ, Слесарев ВВ. Редкий случай дуодено-ободочного свища у ребенка 3 лет. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):206–10. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-206-210.

Поступила 16.02.2018;
принята к публикации 07.03.2018

Межкишечный свищ – неестественная коммуникация, соединяющая полость кишки с другими отделами кишечника. Дуоденально-ободочные свищи чаще всего встречаются у взрослых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки либо при злокачественных опухолях толстой кишки. У неоперированных больных хроническая язва двенадцатиперстной кишки, пенетрирующая в поперечную ободочную кишку, может перфорировать ее стенку с образованием свища. У детей формирование межкишечных свищей возможно как редкое осложнение перенесенного некротизирующего энтероколита в периоде новорожденности. D. Guyot и соавт. [1] указывают на то, что в литературе опубликовано 12 случаев этого редкого осложнения. Есть также описания межкишечных свищей при проглатывании нескольких

магнитных инородных тел (два и более), когда они распределяются в разных отделах пищеварительного тракта [2–4]. Частота образования свищей при болезни Крона у детей более старшего возраста может составлять от 17 до 50%, при этом у 24% больных свищи межкишечные [5–8].

Представляем данные собственного наблюдения дуодено-ободочного свища у ребенка трех лет.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш., 3 года 2 месяца, поступил в педиатрическое отделение ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на периодическую рвоту после еды, слабость, вялость, неустойчивый стул светло-серого цвета, метеоризм, периодическую боль в животе, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I половине, анемии (прием матерью железосодержащих препаратов).



Роды третьи, срочные, самопроизвольные. Вес при рождении 3750 г, длина 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Грудное вскармливание до 6 месяцев, прикормы введены с 5 месяцев, побочных реакций на введение не было. Становление статомоторных навыков своевременное, в весе прибавлял хорошо. Аллергологический анамнез не отягощен. Профилактические прививки по календарю. Травм, операций, гемотрансфузии не было. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, острый гастроэнтерит инфекционной этиологии. Наследственный анамнез отягощен по желчнокаменной болезни (у матери).

Впервые обратились к гастроэнтерологу в возрасте ребенка 2 года 5 месяцев с жалобами на периодическую (1–2 раза в неделю) рвоту после приема пищи, вздутие и урчание в животе. Однако на фоне проводимой терапии прокинетику (домперидон), антацидом (алюминия фосфат), желчегонным препаратом (экстракт артишока) диспепсические явления сохранялись.

В возрасте 2 лет 10 месяцев мальчик был госпитализирован в стационар, где по данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружены признаки поверхностного гастрита, дуоденогастрального рефлюкса, заподозрен дивертикул луковицы двенадцатиперстной кишки. Проведенное рентгенологическое исследование с пассажем бария данных за дивертикул не выявило. Согласно протоколу обследования, контраст беспрепятственно поступал по неизмененному пищеводу в желудок. В желудке большое количество неоднородного содержимого, орган умеренно эктазирован, высоко расположен, перистальтика симметричная, умеренно выражена. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, эластичная. Складки кишки поперечно расположены, представляются утолщенными. Контрастирование проксимального отрезка тощей кишки неоднородное. Продвижение контраста по тонкой кишке своевременное. Петли тонкой кишки отеснены в правую половину брюшной полости, вероятнее всего, избыточно пневматизированной толстой кишкой. Мальчик выписан с диагнозом хронического гастродуоденита под наблюдение гастроэнтеролога.

В возрасте 2 года 11 месяцев мальчик с жалобами на повышение температуры тела до 37,5 °С, диарею, многократную рвоту поступил в инфекционное отделение с диагнозом «острый гастроэнтерит». По данным обследования у пациента отмечались признаки гипохромной анемии (гемоглобин 91 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, сывороточное железо 6,5 мкмоль/л при норме 10,6–28,3 мкмоль/л), гипопропротеинемии (общий белок 42,2 г/л при норме 60–83 г/л, альбумин 29,9 г/л при норме 36–52 г/л). Бактериологическое исследование кала и серологическое исследование крови на шигеллез, сальмонеллез, кампилобактериоз, астро-, адено-, рота-, нора-, энтеровирусные инфекции отрицательные.

Бокова Татьяна

Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–5, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 82. E-mail: bta2304@mail.ru

Машков Александр

Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения детской хирургии¹

Лукина Евгения

Викторовна – мл. науч. сотр., педиатрическое отделение¹

Слесарев Вячеслав

Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение детской хирургии¹

В копрограмме обнаружены признаки стеатореи, креатореи, лейкоциты до 8 в поле зрения. На фоне проводимой терапии (инфузия глюкозо-солевых растворов, адсорбенты, ферменты, пробиотики) самочувствие улучшилось, однако сохранялись жалобы на снижение аппетита, неоформленный стул с сероватым оттенком, вздутие и увеличение живота.

В 3 года 2 месяца ребенок консультирован гастроэнтерологом, рекомендовано обследование на целиакию, лямблиоз. Антитела иммуноглобулинов (Ig) А и G к эндомицию, IgA к глиадину – в пределах референсных значений, суммарные антитела к лямблиям не обнаружены. Для проведения углубленного обследования и уточнения диагноза пациент с направительным диагнозом «синдром нарушенного кишечного всасывания. Дисплазия соединительной ткани. Гипотрофия II степени. Железодефицитная анемия» был направлен на госпитализацию в педиатрическое отделение.

При поступлении вес 12,4 кг, рост 94 см, индекс массы тела 14 кг/м², дефицит массы тела 13% (рис. 1).

Самочувствие ребенка нарушено: вялость, аппетит сниженный, избирательный. Кожа бледная, тургор и эластичность снижены. Подкожно-жировой слой выражен слабо, распределен равномерно. Движения в суставах в увеличенном объеме. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. При аускультации тоны сердца ритмичные, выслушивается нежный систолический шум на верхушке. Язык розовый, обложен белым налетом у корня. Живот увеличен в размерах, доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Печень +2 см из-под края реберной дуги. Стул до 3–4 раз в сутки, ахоличный, кашицеобразный, с примесью слизи. Мочеиспускание не нарушено. Нервно-психический статус без особенностей. По данным лабораторного обследования отмечается гипохромная анемия (гемоглобин 99 г/л), гипопропротеинемия (общий белок 43 г/л), гипоальбуминемия (альбумин 27 г/л), гипохолестеринемия (холестерин 1,39 ммоль/л). Анализ кислотно-щелочного состояния, коагулограмма без патологических изменений. По данным иммунограммы: IgA, IgM, IgG и IgE в пределах референсных значений; антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные антитела не обнаружены. Анализ кала на рота- и аденовирусы, токсины А и В *Clostridium difficile* отрицательный. Кальпротектин кала в пределах нормальных значений. Фекальная эластаза кала снижена до 50 мкг/г (норма >200 мкг/г). В копроцитограмме: признаки креатореи, стеатореи III типа, амилореи, слизи, эпителий цилиндрический и плоский – в большом количестве, единичные скопления лейкоцитов до 50 в поле зрения, эритроциты – единичные в поле зрения. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечается диффузное увеличение размеров поджелудочной железы (18 × 9 × 17 мм),

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Рис. 1. Внешний вид пациента Ш., 3 года 2 месяца (А – в профиль, Б – анфас)



Рис. 2. Пассаж бария по желудочно-кишечному тракту

снижение экзогенности и неоднородность структуры паренхимы, выраженная пневматизация кишечника. Для исключения наследственной патологии обмена веществ ребенок консультирован генетиком, проведена тандемная масс-спектрометрия, ДНК-диагностика синдрома Швахмана – Даймонда: результаты исследования отрицательные. Выполнена потовая проба на аппарате «Нанодакт», проводимость пота эквивалентна 31 ммоль/л натрия хлорида (при норме до 50 ммоль/л): данных за муковисцидоз не получено. Проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга – данных за объемное образование не выявлено. По результатам эндоскопического исследования в пищеводе и желудке патологических изменений не обнаружено, на боковой стенке луковицы двенадцатиперстной кишки имелось карманоподобное углубление размерами 1 × 1,5 см, без содержимого, что послужило основанием для рентгенологического исследования с пассажем бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту. При заполнении контрастом двенадцатиперстной кишки выявлен сброс контраста в толстую кишку (проекционно восходящую ободочную), что свидетельствовало о патологическом сообщении между ними (свищевой ход?) (рис. 2).

Для проведения оперативного вмешательства пациент переведен в отделение детской хирургии. По данным предоперационной эндоскопии на уровне нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки, по латеральной стенке между складками кишки визуализировался полукруглый свищ, прикрытый слизистой по типу клапана. Из двенадцатиперстной кишки во время обследования отмечался запах толстокишечного содержимого. Сделано заключение о наличии дуоденально-толстокишечного свища. Проведена лапаротомия, при ревизии выявлено

соустье между поперечной ободочной и двенадцатиперстной кишками. Диаметр свища 2 см (рис. 3). Свищ пересечен, дефекты двенадцатиперстной и толстой кишки ушиты.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Кормление мальчик усваивал в полном объеме. Швы с раны сняты на 10-е сутки после операции, рана зажила первичным натяжением. Выписан домой на 12-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

При осмотре в динамике наблюдения через 1 месяц после оперативного лечения самочувствие ребенка удовлетворительное. Отмечалась прибавка массы тела на 1 кг (вес на момент осмотра 13,5 кг). Кожные покровы бледно-розовые, их тургор и эластичность

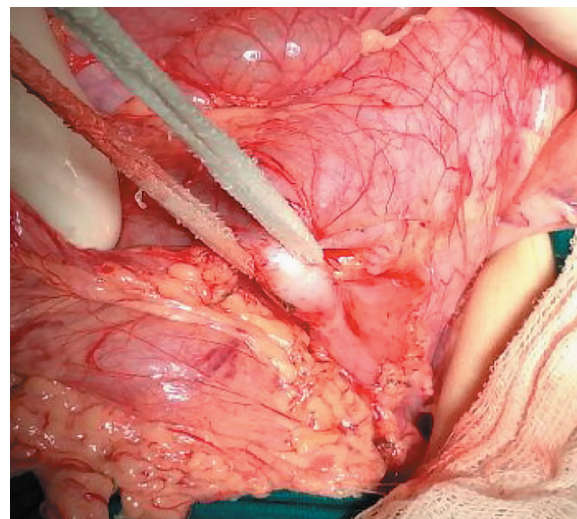


Рис. 3. Дуодено-ободочный свищ (интраоперационно)



удовлетворительные. Живот не вздут, пальпация безболезненная. Стул регулярный, оформленный, окрашенный, без патологических примесей. Отмечается положительная динамика со стороны показателей крови: гемоглобин 108 г/л, общий белок 61 г/л, альбумин 54 г/л, общий холестерин 3,2 ммоль/л, железо 7,8 мкмоль/л. Ребенок продолжает получать энтеральное питание (изокалорическая смесь), ферменты, препараты железа, витамин D₃, L-карнитин под наблюдением педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства.

Обсуждение и заключение

Представлено редкое клиническое наблюдение – аномальное межкишечное сообщение в виде дуодено-ободочного свища у ребенка трех лет. Анамнез заболевания от момента первого обращения за медицинской помощью по поводу гастроэнтерологических жалоб до постановки окончательного диагноза составил около 9 месяцев. Генез формирования свища у данного больного остается неясным. Наиболее вероятно, что по этиологии он врожденный. Проводилась верификация диагноза между синдромом нарушенного кишечного всасывания, предположительно вторичного генеза, кишечной инфекцией (бактериальной, вирусной этиологии), врожденной патологией поджелудочной железы, наследственным нарушением обмена веществ, муковисцидозом, целиакией, лямблиозом, опухолевым процессом. Спектр диагностического поиска в данном случае определялся схожестью гастроэнтерологических жалоб, обуславливающих развитие дефицитного состояния. В процессе обследования неоднократно осуществлялись эндоскопическое и рентгенологическое исследования желудочно-кишечного тракта, однако выявить межкишечный свищ

удалось лишь при повторном обследовании. Особенности клинических проявлений данной патологии у нашего пациента обусловлены уровнем локализации свищевого хода. Низкие тонко- и толстокишечные свищи, как правило, не приводят к выраженным метаболическим нарушениям, основная доля питательных веществ и вода всасываются в верхних отделах тонкого кишечника, поэтому не проявляются выраженным обезвоживанием, дефицитом нутриентов и гипотрофией. Высокий тонкокишечно-толстокишечный свищ, как в данном случае, практически всегда сопровождается упорной диареей, развитием белково-энергетической недостаточности, значительной потерей веса [9].

Важно отметить, что длительное функционирование патологического межкишечного сообщения могло бы оказать негативное влияние на рост и развитие ребенка. При поздней диагностике возможно развитие атрофии слизистой отводящего отдела кишечника, что способствовало бы повышению риска послеоперационных осложнений в будущем. Кроме того, в ряде случаев прогрессирующее истощение может привести к смерти пациента. Так, несмотря на высокий уровень развития современного здравоохранения, процент летальности при некоторых разновидностях свищей остается высоким (50% и более) [10].

Описываемый случай представляет клинический интерес в связи с редкой встречаемостью данной патологии, неспецифичностью клинических, инструментальных и лабораторных показателей и сложностью их интерпретации. При этом основным методом лечения, позволившим решить проблему радикально и своевременно, стало хирургическое вмешательство. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Guyot D, Kuo P, Pawlotsky F, Papouin-Rauzy M, Delbreil JP. Intestinal fistula: an unusual complication of necrotizing enterocolitis in the preterm infant. *Arch Pediatr.* 2009;16(5):435–8. doi: 10.1016/j.arcped.2009.02.005.
- Аверин ВИ, Голубицкий СБ, Заполянский АВ, Валек ЛВ, Никуленков АВ. Диагностика и лечебная тактика при магнитных инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. *Новости хирургии.* 2017;25(3):317–23. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.317.
- Liu SQ, Lei P, Lv Y, Wang SP, Yan XP, Ma HJ, Ma J. Systematic review of gastrointestinal injury caused by magnetic foreign body ingestions in children and adolescence. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2011;14(10):756–61. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.10.007.
- Pogorelič Z, Borić M, Markić J, Jukić M, Grandić L. A case of 2-year-old child with entero-enteric fistula following ingestion of 25 magnets. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2016;59(4):140–2. doi: 10.14712/18059694.2017.42.
- ЩербакOVA ОВ. Практические рекомендации по хирургическому лечению осложненной болезни Крона у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(1):78–83.
- Gong J, Wei Y, Gu L, Li Y, Guo Z, Sun J, Ding C, Zhu W, Li N, Li J. Outcome of surgery for coloduodenal fistula in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(5):976–84. doi: 10.1007/s11605-015-3065-z.
- Park MS, Kim WJ, Huh JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Crohn's duodeno-colonic fistula preoperatively closed using a detachable endoloop and hemoclips: a case report. *Korean J Gastroenterol.* 2013;61(2):97–102.
- Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):205–12. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.205.
- Черноусов АФ, ред. *Хирургические болезни: учебник.* М.: Гэотар-Медиа; 2010. 664 с.
- Захараш МП, Бекмурадов АР, Захараш ЮМ, Стеценко АП, Тарасюк ТВ, Мороз ВВ. Хирургическое лечение дуоденальных свищей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012;(3):49–53.



References

- Guyot D, Kuo P, Pawlowsky F, Papouin-Rauzy M, Delbreil JP. Intestinal fistula: an unusual complication of necrotizing enterocolitis in the preterm infant. *Arch Pediatr.* 2009;16(5):435–8. doi: 10.1016/j.arcped.2009.02.005.
- Averyn VI, Halubitski SB, Zapalianski AV, Valiok LV, Nikulenkov AV. Diagnostics and medical tactics in magnetic foreign bodies of gastrointestinal tract in children. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(3):317–23. Russian. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.317.
- Liu SQ, Lei P, Lv Y, Wang SP, Yan XP, Ma HJ, Ma J. Systematic review of gastrointestinal injury caused by magnetic foreign body ingestions in children and adolescence. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2011;14(10):756–61. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.10.007.
- Pogorelič Z, Borić M, Markić J, Jukić M, Grandić L. A case of 2-year-old child with entero-enteric fistula following ingestion of 25 magnets. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2016;59(4):140–2. doi: 10.14712/18059694.2017.42.
- Scherbakova OV. Practical recommendations for surgical treatment of complications of Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2015;(1): 78–83. Russian.
- Gong J, Wei Y, Gu L, Li Y, Guo Z, Sun J, Ding C, Zhu W, Li N, Li J. Outcome of surgery for coloduodenal fistula in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(5):976–84. doi: 10.1007/s11605-015-3065-z.
- Park MS, Kim WJ, Huh JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Crohn's duodeno-colonic fistula preoperatively closed using a detachable endoloop and hemoclips: a case report. *Korean J Gastroenterol.* 2013;61(2):97–102.
- Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):205–12. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.205.
- Chernousov AF, editor. *Surgical diseases: a textbook.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 664 p. Russian.
- Zakharash MP, Bekmuradov AR, Zakharash IuM, Stetsenko AP, Tarasiuk TV, Moroz VV. Surgical treatment of duodenal fistulae. *Khirurgiia (Mosk).* 2012;(3):49–53.

A rare case of a duodenocolic fistula in a 3-year old child

T.A. Bokova¹ • A.E. Mashkov¹ • E.V. Lukina¹ • V.V. Slesarev¹

Intraintestinal fistula is an unnatural communication between the intestinal cavity and other parts of the gut. Duodenocolic fistulas are common in adult patients with duodenal peptic ulcer or colon malignancies. In children, the formation of intra-intestinal fistulas is possible as a rare complication of necrotizing enterocolitis of the newborn, after swallowing of several (two and more) magnetic foreign bodies localized in different parts of the digestive tract, as well as a complication of Crohn's disease at an older age. The article presents a clinical case of a duodenocolic fistula in a 3-year-old child. The patient Sh., 3 years and 2 months old, was admitted to the Pediatric Department of our clinic with a malabsorption syndrome and complaints of periodic vomiting after meals, weakness, tiredness, unstable light grayish stools, flatulence, periodic abdominal pains, and weight loss. There were clinical signs of stage II hypotrophy, protein and energy insufficiency. Laboratory tests showed low protein, albumin, and cholesterol levels, hypochromic anemia; fecal steatorrhea, creatorrhea, and amilorrhea. The differential diagnosis included intestinal malabsorption syndrome, presumably of a secondary origin, intestinal infection, congenital pancreatic disease, hereditary

metabolic disorders, cystic fibrosis, celiac disease, lambliosis, and tumor. Multiple endoscopic and radiological examinations of the gastrointestinal tract were performed, but the intra-intestinal fistula was identified only after repeated examinations. The patient's medical history from the first referral to the final diagnosis lasted about 9 months. The mechanism of the fistula formation in this patient is unclear. The clinical manifestation corresponded to the location of the fistula. In the long-term, the functioning of pathological intra-intestinal communication could have a negative impact on the growth and development of the child; mucosal atrophy of the descending part of the intestine would have been possible, with progressive cachexy that could have become fatal.

Key words: children, gastrointestinal tract, fistula, duodenum, colon

For citation: Bokova TA, Mashkov AE, Lukina EV, Slesarev VV. A rare case of a duodenocolic fistula in a 3-year old child. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):206–10. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-206-210.

Received 16 February 2018; accepted 7 March 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Tat'yana A. Bokova – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 82.
E-mail: bta2304@mail.ru

Aleksandr E. Mashkov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatric Surgery¹

Evgenia V. Lukina – MD, Junior Research Fellow, Pediatric Department¹

Vyacheslav V. Slesarev – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Surgery¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

17–19 октября 2018 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011-2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции

KST
интерфорум

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9
Административный корпус, 3 кабинет
телефон: +7 (903) 170-23-69
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru



Статья публикуется на правах рекламы

Современные подходы к выбору препаратов противовирусного действия для лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей

Целипанова Е.Е.¹

Целипанова Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (905) 705 99 06.
E-mail: elena-tselip@yandex.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Вирусные инфекции как в России, так и во всем мире служат ведущей причиной инфекционной заболеваемости, что связано с их широкой распространенностью, высокой контагиозностью, этиологическим разнообразием, изменчивостью антигенных свойств. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточно большое количество лекарственных препаратов, обладающих противовирусным действием. Но проблема эффективного лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей окончательно не решена. При выборе препарата необходимо учитывать

множество факторов, связанных с предполагаемой этиологией вирусной инфекции, преморбидным состоянием больного ребенка, эффективностью и безопасностью назначаемого препарата. Одним из перспективных средств, применяемых для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей, является отечественный противовирусный препарат растительного происхождения Гипорамин®.

Ключевые слова: дети, вирусы, острые респираторные вирусные инфекции, лекарственные препараты, фитотерапия

Вирусные респираторные инфекции служат ведущей причиной инфекционной заболеваемости во всем мире. Так, в России ежегодно регистрируется более 50 млн случаев острых респираторных заболеваний. Значительно чаще болеют дети, высокая восприимчивость которых к вирусным инфекциям обусловлена отсутствием универсальной специфической профилактики широкого спектра возбудителей в сочетании с возрастными особенностями функционирования иммунной системы [1, 2].

Более чем 90% случаев респираторных заболеваний вызывают вирусы, поэтому значительно преобладают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Наиболее значимыми этиологическими факторами ОРВИ считаются вирусы 7 семейств: ДНК-содержащие вирусы – *Adenoviridae* (более 50 типов), *Parvoviridae* (главным образом бокавирус 2-го типа); РНК-содержащие вирусы – *Orthomyxoviridae* (вирус гриппа А, В, С); *Paramyxoviridae* (вирус парагриппа

4-го типа, респираторно-синцитиальный вирус 2-го типа, метапневмовирус А, В); *Coronaviridae* (коронавирус 5 типов); *Picornaviridae* (риновирус более 100 типов); энтеровирус (более 90 типов); *Reoviridae* (реовирус) [3]. В структуре ОРВИ вирусы гриппа занимают 15% (тип А – 12%, тип В – 3%), парагриппа – до 50%, аденовирусы – до 5%, респираторно-синцитиальный вирус – 4%, смешанные инфекции – около 23% случаев [4]. Исследования последних лет продемонстрировали преобладание микст-вирусных инфекций.

ОРВИ – обширная группа заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем и характеризующихся сходной клинической картиной. После перенесенных ОРВИ развивается типоспецифический и непродолжительный иммунитет, что обуславливает повторные случаи инфекций, вызванных в том числе принадлежащими к той же таксономической группе вирусами [5–7]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению гриппа и ОРВИ, их



профилактика и лечение в настоящее время остаются сложной задачей. Среди основных причин этого следует отметить этиологическую гетерогенность респираторных заболеваний, высокую контагиозность, возможность носительства без клинических проявлений заболевания, вирусно-бактериальные взаимодействия, а также изменчивость антигенных свойств вирусов, что затрудняет создание и применение специфических средств лечения и профилактики.

Основными факторами, которые помимо типа вируса определяют тяжесть течения ОРВИ, признаются индивидуальные и возрастные особенности детского организма, фоновые состояния (недоношенность, иммунодефицитные состояния, раннее искусственное вскармливание). Организм грудного ребенка наиболее подвержен действию различных инфекционных агентов в силу ряда факторов, среди которых превалирующее значение имеет физиологическая незрелость иммунной системы. Особенности иммунитета предохраняют ребенка от избыточных реакций в ответ на контакт с микроорганизмами окружающего мира, но одновременно делают его уязвимым к ним в результате срыва защитных реакций. У детей первых лет жизни чаще, чем в других возрастных группах, отмечаются случаи тяжелого течения респираторных инфекций, а также их неблагоприятные исходы [8].

Несмотря на достижения современной медицины, в настоящее время сохраняются определенные трудности при выборе противовирусных препаратов при лечении ОРВИ у детей. Принципиальными вопросами становятся безопасность и спектр побочных действий. Терапевтические подходы требуют систематического совершенствования в связи с ограниченным выбором лекарственных средств, а также с сокращением числа разрешенных к применению препаратов у детей грудного и раннего возраста [9–11]. В связи с этим обсуждение вопросов рациональной терапии ОРВИ представляется крайне актуальным.

Среди препаратов, обладающих этиотропным и этиопатогенетическим противовирусным действием и разрешенных к применению у детей, следует в первую очередь отметить ингибиторы нейраминидазы гриппа А и В, ингибиторы гемагглютинина различных вирусов, интерфероны, индукторы интерферонов, пробиотики и фитопрепараты. Необходимо подчеркнуть, что спектр препаратов прямого противовирусного действия, активных в отношении вирусов, вызывающих респираторные инфекции, крайне узок.

Грипп представляет собой одну из наиболее тяжелых респираторных инфекций. Учитывая, что риск осложнений и летальных исходов у детей младше 5 лет высок, а наивысший показатель смертности (35%) отмечается среди детей в возрасте до 2 лет [10], вопросы применения противовирусных препаратов для лечения гриппа в настоящий момент четко регламентированы. В соответствии с международными клиническими рекомендациями для лечения гриппа показаны препараты прямого противовирусного действия – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) и гемагглютинина (умифеновир) гриппа А и В, эффективность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями [12]. В настоящее время циклические амины не рекомендованы для лечения гриппа у детей и взрослых в связи с резистентностью к ним циркулирующих субтипов гриппа [13].

Для лечения не только гриппа, но и ОРВИ другой этиологии может быть использован умифеновир, который обладает более широким спектром противовирусного действия, чем ингибиторы нейраминидазы. В проведенных исследованиях было показано, что в периоде подъема заболеваемости, вызванной в основном вирусом парагриппа и респираторно-синцитиальным вирусом с преобладанием обструктивного ларингита или обструктивного бронхита, применение умифеновира привело к сокращению длительности периода интоксикации и катаральных явлений, более быстрому купированию бронхообструкции без случаев реинфицирования, предотвращению тяжелых форм, снижению частоты осложнений и обострений хронических заболеваний у повторно болеющих детей [14]. Однако вопрос этиотропного лечения гриппа и ОРВИ у детей первого года жизни вызывает значительные трудности, поскольку применение препаратов прямого противовирусного действия невозможно ввиду возрастных ограничений.

Низкий исходный уровень синтеза интерферонов у детей младших возрастных групп, угнетение их продукции во время реализации вирусной инфекции, а также важная иммунобиологическая роль в обеспечении противовирусной защиты служат факторами, стимулирующими повышенный интерес исследователей к использованию готовых лекарственных форм человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b [15, 16] и индукторов интерферона [17, 18] как для профилактики, так и для лечения ОРВИ. Интерферон способен оказывать прямой противовирусный эффект, не обладающий

специфичностью, что обуславливает его эффективность против респираторных вирусов любой этиологии. Назначение интерферонов оправдано из-за развития иммуносупрессии под воздействием вирусов гриппа и ОРВИ, особенно у детей младшего возраста. Данные исследований показали, что применение препаратов интерферона в лечении ОРВИ у детей различного возраста, в том числе младше 6 месяцев, характеризуется хорошей переносимостью, безопасностью, высокой элиминационной вирусологической активностью, клинической эффективностью, что обеспечивает возможность их применения в педиатрической практике у новорожденных и детей грудного возраста [19, 20].

Индукторы интерферона повышают способность клеток к синтезу эндогенного интерферона, обладают противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Важным достоинством данных препаратов при лечении гриппа и ОРВИ является широкий спектр противовирусной активности и отсутствие развития резистентности [21–23]. Однако в редких случаях наблюдаются побочные и аллергические реакции, вероятней всего, связанные с индивидуальной чувствительностью к индукторам интерферона различных пациентов.

Многолетнее использование антибиотиков в лечении инфекционных заболеваний, в том числе и необоснованное их применение при неосложненном течении ОРВИ, выявило ряд побочных эффектов, таких как иммуносупрессивное влияние, формирование резистентных штаммов возбудителей, возникновение дисбиотических расстройств. Положительное корригирующее влияние на микробиоценоз ротоглотки и кишечника различных пробиотиков (Флорин форте®, Аципол®, Пробифор® и др.), а также улучшение показателей неспецифической резистентности макроорганизма (повышение синтеза секреторного иммуноглобулина А (sIgA), фагоцитарной активности), на основании данных клинико-лабораторных исследований, позволяют использовать пробиотики в комплексном лечении больных острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), в том числе и у часто болеющих детей. В итоге применение пробиотических препаратов у детей с ОРЗ способствовало уменьшению длительности клинических проявлений заболевания и сокращению сроков стационарного лечения [24, 25].

В последние годы фитотерапия является неотъемлемой частью клинической медицины во всех странах мира [26, 27]. Ее широкое

применение определяют биологическое родство между активными веществами растений и физиологически активными веществами организма, совместимость с синтетическими лекарственными препаратами, поливалентность действия растений и возможность одновременного лечения ими основного и сопутствующего заболевания, возможность использования с лечебной и профилактической целью [27]. Лекарственные растительные препараты успешно конкурируют с химиопрепаратами или удачно сочетаются с ними, смягчая побочные явления [28, 29]. Показано, что препараты растительного происхождения способны угнетать активность нейраминидазы вируса гриппа и стимулировать выработку эндогенного интерферона [29].

Лекарственные растения могут использоваться в виде готовых стандартизированных лекарственных форм, выпускаемых фармацевтической промышленностью: водно-спиртовых вытяжек – настоек, экстрактов (сухих, густых, жидких), растительных соков, сиропов, таблеток, порошков, мазей, а также приготовленных в домашних условиях настоек и отваров.

В детской практике с учетом особенностей ОРВИ преимущественно используют лекарственные растения нескольких фармакотерапевтических групп: оказывающие общеукрепляющее действие (плоды шиповника, смородины черной, облепихи, земляники, рябины обыкновенной, калины обыкновенной, клюквы, брусники, черники), содержащие лигнаны (корневище с корнями элеутерококка колючего, левзеи сафлоровидной, плоды и семена лимонника китайского), содержащие фенологликозиды (корень родиолы розовой), содержащие стероидные сапонины (корневище с корнями заманихи высокой), содержащие тритерпеновые сапонины (корни женьшеня, аралии маньчжурской), содержащие полисахаридные комплексы и другие группы биологически активных веществ (трава эхинацеи пурпурной, зверобоя продырявленного, череды трехраздельной), содержащие биогенные стимуляторы (сок алоэ, каланхоэ), оказывающие бактерицидное и бактериостатическое действие, содержащие эфирные масла группы монотерпенов производные цинеола (листья шалфея лекарственного, эвкалипта прутовидного), производные тимола (трава тимьяна ползучего и обыкновенного), растения с противовоспалительным действием, содержащие дубильные вещества (кора дуба, корневище лапчатки, корневище горца змеиноного, кровохлебки, ольховые шишки и др.), растения, оказывающие обволакивающее, отхаркивающее действие



(листья мать-и-мачехи, цветки липы, листья подорожника большого, алтея) [29].

Натуральные растительные средства в профилактике и лечении ОРВИ существенно дополняют медикаментозное лечение, позволяют добиться результатов меньшими дозами лекарств, снижают риск развития их побочных действий, ускоряют выздоровление, уменьшают риск возникновения осложнений и повторного инфицирования, ограничивают назначение антибиотиков, способствуют восстановлению функций иммунной системы.

Один из препаратов растительного происхождения, обладающих противовирусным действием, – Гипорамин® (Hipoporhaminum, код АТХ: J05AX, № ЛП-000619, 2011-09-21, ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»). Препарат создан на основе экстракта листьев крушиновидной облепихи (*Hipporhae rhamnoides foliorum extract*), его биологически активные компоненты представлены полифенольным комплексом галлоэллаготанинов, которые оказывают противовирусное действие в отношении респираторных вирусов гриппа (А и В), парамиксовирусов, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, а также вирусов герпеса – цитомегаловируса, вируса Варицелла-Зостер. Механизм противовирусного действия препарата основан на подавлении репликации вирусов на всех этапах. Показана его способность ингибировать нейраминидазу различных вирусов. Препарат также способствует выработке эндогенного интерферона, обладает умеренно выраженным антимикробным свойством, малоотоксичен и не оказывает мутагенного, аллергизирующего, канцерогенного и тератогенного действия [30].

Клинические исследования препарата Гипорамин® проводились на базе 9 разных клинических центров, в них участвовали 625 пациентов (из них 251 ребенок), находившихся на стационарном лечении с ОРВИ (гриппом, парагриппом, аденовирусной, респираторно-синцитиальной инфекциями, микст-инфекциями), в том числе осложненными обструктивным синдромом и пневмонией. Было установлено, что применение препарата способствовало достоверному сокращению длительности клинических проявлений заболеваний, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани и хрипы в легких [31]. В другом исследовании с участием 78 детей, больных ОРВИ, осложненной стенозом гортани 1–2 степени или обструктивным бронхитом, включение Гипорамина® в комплексное патогенетическое лечение позволило сократить продолжительность

симптомов заболевания (гипертермии, осиплости голоса, явлений стеноза гортани, одышки) и сроков пребывания в стационаре [32].

Проведенные исследования показали хорошую переносимость Гипорамина® во всех лекарственных формах (таблетки, раствор для ингаляций, мазь, суппозитории). Как у взрослых, так и у детей не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений общего или местного характера и не было выявлено отклонений по данным лабораторных анализов (общего и биохимического анализа крови и мочи) [31].

Гипорамин® назначают детям с 3 лет и взрослым для профилактики и лечения гриппа (А и В), парагриппа, аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекций и других ОРВИ, ангина на фоне ОРЗ, при всех формах простого герпеса генитальной и другой локализации, опоясывающем лишае, цитомегаловирусной инфекции и вирусных заболеваниях, вызванных возбудителями, чувствительными к препарату.

Заключение

Таким образом, несмотря на достижения современной медицины, в настоящее время возникают определенные сложности при выборе препаратов для лечения ОРВИ у детей. Это прежде всего ограниченный спектр препаратов прямого противовирусного действия, их токсичность, наличие побочных и нежелательных реакций, формирование резистентности, а также возрастные ограничения.

При назначении терапии необходимо учитывать многие факторы: эпидемиологическую ситуацию в регионе, предполагаемую этиологию инфекции, возраст пациента и его преморбидное состояние, течение заболевания, переносимость препарата и его побочные эффекты, совместимость с другими лекарственными средствами. Отсутствие специфических клинических характеристик ОРВИ различной этиологии – основной фактор, который обуславливает преимущества выбора препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности и достаточным профилем безопасности.

Фитотерапия отвечает требованиям патогенетической терапии и оказывает непосредственное влияние на молекулярные клеточные процессы, следствием чего служит хорошая переносимость, редкое развитие побочных эффектов и осложнений.

Биологическое родство между активными веществами растений и физиологически активными веществами организма, поливалентность



действия растений, совместимость с синтетическими лекарственными препаратами позволяют осуществлять одновременное лечение растительными препаратами основного и сопутствующего заболеваний, а также использовать большинство лекарственных растений с профилактической целью для стимуляции защитных сил организма.

Включение фитопрепарата Гипорамин® в комплексную терапию ОРВИ, в том числе и гриппа, способствует уменьшению вирусной нагрузки, сокращению продолжительности заболевания, ограничению назначений антибиотиков, снижению риска развития осложнений и повторного инфицирования.

Литература

1. Таточенко ВК. Рациональная терапия ОРЗ. Лечащий врач. 2011;(8):52–6.
2. Харламова ФС, Учайкин ВФ, Кладова ОВ, Фомина ВЛ, Знаменская АА, Фетисова ЛЯ. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Лечащий врач. 2011;(1):13–20.
3. Борисов ЛБ. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: учебник. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2005. 736 с.
4. Савенкова МС. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;91(6):70–7.
5. Ковтун ТА, Усенко ДВ, Тутельян АВ, Шабалина СВ. Современная терапия острых респираторных заболеваний у детей. Инфекционные болезни. 2012;10(1):74–9.
6. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [Internet]. 2001. 105 p. Available from: http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
7. European center for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe [Internet]. 2012. 218 p. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>.
8. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2000. Report of the Committee on Infection Diseases. 25th ed. 2000. 855 p.
9. Маркова ТП. Профилактика и лечение респираторных инфекций. Русский медицинский журнал. 2010;18(2):77–81.
10. Самсыгина ГА. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педиатрия. Приложение к журналу "Consilium Medicum". 2004;(2):3–10.
11. Колобухина ЛВ. Современные возможности лечения и профилактики гриппа. Русский медицинский журнал. 2005;13(4):203–5.
12. ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Казанский государственный медицинский университет. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным гриппом [электронный ресурс]. 2013. 82 стр. Доступно на: http://zdrav-nnov.ru/downloads/1_protokol.pdf.
13. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports [Internet]. 2011. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>.
14. Ленева ИА, Гуськова ТА. Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований. Русский медицинский журнал. 2008;16(29):1972–6.
15. Малиновская ВВ, Чеботарева ТА, Парфенов ВВ. Клиническая эффективность применения препарата Виферон® при лечении гриппа и ОРВИ. Южно-Уральский медицинский журнал. 2014;(4):32–9.
16. Феклисова ЛВ, Целипанова ЕЕ, Воробьева ЕА. Результаты применения иммунобиологического препарата в лечении детей с острой респираторной патологией. Фарматека. 2014;(3):44–6.
17. Ершов ФИ, Киселев ОИ. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 356 с.
18. Кондюрина ЕГ. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации. Практика педиатра. 2015;(1):13–20.
19. Горелов АВ, Целипанова ЕЕ, Алимова ИЛ. Применение препарата Генферон® Лайт у детей разного возраста с ОРВИ. Эффективная фармакотерапия. 2016;(21):12–6.
20. Осидак ЛВ, Головачева ЕГ, Афанасьева ОИ, Горелов АВ, Геппе НА, Янина МА, Кольцова ЕА, Антонова ТИ, Дубинина ТА. Оценка лечебной эффективности двух отечественных препаратов рекомбинантного интерферона α-2b для интраназального введения (Генферон® Лайт и Гриппферон®) при ОРВИ у детей грудного и раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017;96(2):74–80.
21. Орлова НВ. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта. Трудный пациент. 2013;11(4):22–7.
22. Харламова ФС, Учайкин ВФ, Кладова ОВ, Сергеева ЭМ, Нестеренко ВГ. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. Педиатрическая фармакология. 2012;9(1):81–8.
23. Шамшева ОВ. Новые свойства отечественного препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием. Детские инфекции. 2016;15(4):33–6.
24. Целипанова ЕЕ, Русанова ЕВ. Коррекция дисбиотических нарушений у детей, больных острыми респираторными заболеваниями. Альманах клинической медицины. 2015;42:66–71.
25. Целипанова ЕЕ, Феклисова ЛВ, Савицкая КИ, Русанова ЕВ, Новожилова ЛН, Матвиевская НС. Микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кишечника и его коррекция с помощью аципола при лечении больных острой респираторной патологией. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2008;2(30):22–4.
26. Гончарова ОВ. Фитотерапия в профилактике ОРВИ у детей. Практика педиатра. 2011;(5):39–43.
27. Гаращенко МВ. Фитопрепараты в профилактике острых респираторных заболеваний у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011;(5):52–5.
28. Ершова ИБ, Осипова ТФ. Фитотерапия острых респираторных вирусных заболеваний. Актуальная инфектология. 2016;4(13):73–82.
29. Корсун ВФ, Корсун ЕВ, Огренич НА. Лекарственные растения в педиатрии. М.; 2014. 212 с.
30. Регистр лекарственных средств России. Гипорамин [электронный ресурс]. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_10513.htm.
31. Афанасьева ИА. Гипорамин в лечении ОРВИ у детей. Русский медицинский журнал. 2005;13(21):1404–6.
32. Рублева ОВ. К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций. Лечащий врач. 2012;(11):78–81.

ГИПОРАМИН®

таблетки

противовирусный препарат
из облепихи
разрешен детям с 3-х лет

В качестве лечебно-профилактического средства применяют при:

- гриппе (А и В)
- парагриппе
- респираторно-синцитиальной, аденовирусной и других ОРВИ
- ангинах и ринитах, протекающих на фоне ОРВИ
- острых и рецидивирующих формах простого герпеса экстрагенитальной и генитальной локализации
- опоясывающем лишае, ветряной оспе
- цитомегаловирусной инфекции

ПРЕИМУЩЕСТВА

- сочетание противовирусного, иммуностимулирующего и антимикробного действия
- возможность применения у беременных женщин и детей с 3-х лет
- доступная цена



ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», тел. (499) 519-30-88

www.vilar.su; www.bezrecepta.su

Здоровье в гармонии с природой®

