



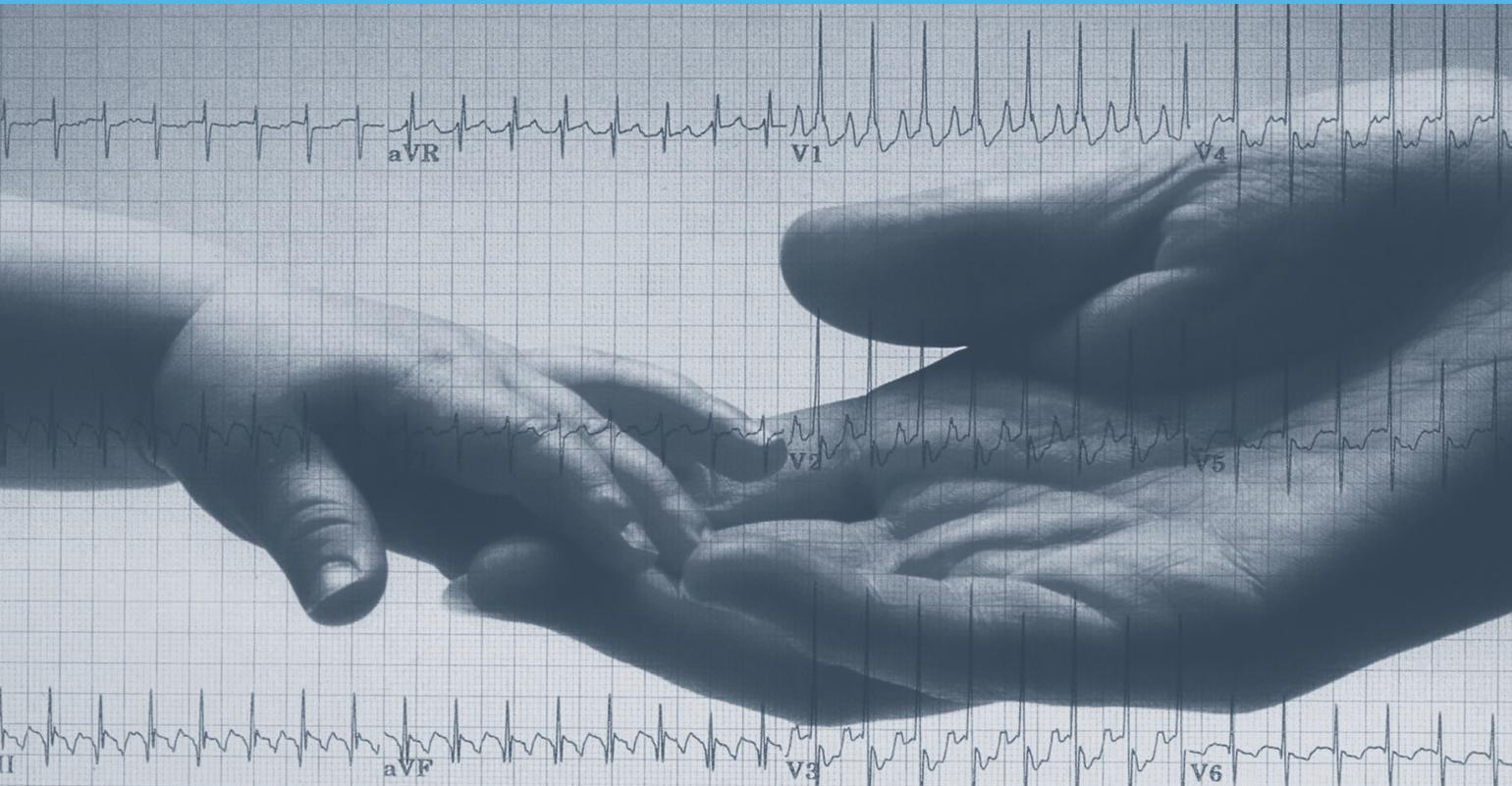
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2023 / том 22 / № 3



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иванчикова Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

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

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

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

Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

Издательство «Педиатр»
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2–8.
www.spr-journal.ru
Телефон: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.06.2023. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2023 / ТОМ 22 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 224 В.Н. Шелкова
**ДМИТРИЙ ЕГОРОВИЧ ГОРОХОВ (1863–1921) —
ОСНОВОПОЛОЖНИК ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ И ОРГАНИЗАТОР ОХРАНЫ ДЕТСТВА В МОСКВЕ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 231 Д.И. Садыкова, К.Р. Салахова, Л.Ф. Галимова, Е.С. Сладникова, Ч.Д. Халиуллина
**СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

- 241 Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, А.Р. Минажетдинова,
М.Ю. Чернышева, А.А. Хайруллина
**ПРЕНАТАЛЬНАЯ И ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНОГО
ПЕРЕКРУТА КИСТЫ ЯИЧНИКА**

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 246 Р.И. Исламова, Н.В. Минаева, С.П. Баранова, И.Э. Бербер, Н.В. Долгомирова
РАЗВИТИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ПЕРМСКОГО КРАЯ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 254 Д.Р. Шагиева, М.А. Кутлубаев, А.Р. Рахматуллин
**ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ:
ОДНОМОМЕНТНОЕ ОПРОСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 263 Р.А. Жетишев, Д.Р. Архестова, О.А. Пачева, Л.Р. Динаева, Е.А. Камышова, Ж.Ю. Пазова
**ЭНЦЕФАЛИТ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ (ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-ГО ТИПА)
ПОСЛЕ COVID-19 У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

- 271 А.О. Вечкасова, Н.В. Бучинская, М.М. Костик
**ТЯЖЕЛАЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ У ПОДРОСТКА КАК ЕДИНСТВЕННОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ
СИНДРОМА МИКРОДЕЛЕЦИИ 22Q11: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

ЮБИЛЕЙ

- 277 Н.П. Шабалов, И.А. Леонова
**СТУПЕНИ МАСТЕРСТВА ПЕДИАТРА, ОРГАНИЗАТОРА, ПЕДАГОГА
(К 75-ЛЕТИЮ ПРОФ. А.С. СИМАХОДСКОГО)**

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

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

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

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

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

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

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

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

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

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

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

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding
member of RAS, RAS prof.

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

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

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make

reference to the journal «Current pediatrics».

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

Signed for printing 30/06/2023.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2023 / V. 22 / № 3

CONTENT

HISTORY OF PEDIATRICS

- 224 Vera N. Shelkova
**DMITRY EGOROVICH GOROKHOV (1863–1921):
FOUNDER OF PEDIATRIC SURGERY AND PROMOTER OF CHILD WELFARE IN MOSCOW**

REVIEW

- 231 Dinara I. Sadykova, Karina R. Salakhova, Liliya F. Galimova, Eugeniya S. Slastnikova,
Chulpan D. Khaliullina
FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM
- 241 Elena V. Sibirskaya, Irina V. Karachentsova, Alsu R. Minazhetdinova, Mariya Yu. Chernysheva,
Adelina A. Khairullina
PRENATAL AND POSTNATAL DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE OVARIAN TORSION

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 246 Rezeda I. Islamova, Nataliia V. Minaeva, Svetlana P. Baranova, Irina E. Berber,
Nataliia V. Dolgomirova
DEVELOPMENT OF CHILDREN'S PALLIATIVE CARE IN PERM KRAI

ORIGINAL ARTICLE

- 254 Dilara R. Shagieva, Mansur A. Kutlubayev, Airat R. Rakhmatullin
POST-COVID SYNDROME IN CHILDREN: ONE-TIME SURVEY STUDY OF PARENTS' OPINION

CLINICAL OBSERVATION

- 263 Rashid A. Zhetishev, Diana R. Arkhestova, Oksana A. Pacheva, Lidiya R. Dinaeva,
Elena A. Kamyshova, Zhanna Yu. Pazova
**VIRAL ENCEPHALITIS (HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6) AFTER COVID-19 IN A CHILD:
CLINICAL CASE**
- 271 Anastasia O. Vechkasova, Natalia V. Buchinskaya, Mikhail M. Kostik
**SEVERE HYPOCALCEMIA IN THE ADOLESCENT AS THE ONLY MANIFESTATION OF 22Q11
MICRODELETION SYNDROME: CLINICAL CASE**

ANNIVERSARY

- 277 N.P. Shabalov, I.A. Leonova
**SKILL LEVELS OF PEDIATRICIAN, ORGANIZER, TEACHER
(TO THE 75TH ANNIVERSARY OF PROF. A.S. SIMAKHODSKY)**

Награждение президента Союза педиатров России Л.С. Намазовой-Барановой орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени

Президент Союза педиатров России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова 24 мая 2023 года награждена орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени за неоценимый вклад, внесенный в различные области отечественного здравоохранения, и за многолетнюю добросовестную работу во благо здоровья наших детей.



Глубокоуважаемая Лейла Сеймуровна! Примите искренние и сердечные поздравления в связи с награждением орденом «За заслуги перед Отечеством».

Ваши выдающиеся профессиональные качества, накопленный бесценный опыт, обширные знания, мудрость и беззаветная верность профессии служат благородному делу укрепления и сохранения здоровья детского населения нашей страны.

Желаем крепкого здоровья, неиссякаемой жизненной энергии, дальнейших успехов и достижений на научном и практическом поприще!

Редколлегия журнала, коллектив редакции и издательства «ПедиатрЪ»

В.Н. Шелкова

ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Дмитрий Егорович Горохов (1863–1921) — основоположник детской хирургии и организатор охраны детства в Москве

Контактная информация:

Шелкова Вера Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29, тел.: +7 (499) 256-41-71, e-mail: vera.shelkova70@mail.ru

Статья поступила: 09.04.2023, принята к печати: 16.06.2023

Статья посвящена Дмитрию Егоровичу Горохову — яркому представителю московской педиатрической школы. Главный врач и директор Софийской детской больницы в Москве, Д.Е. Горохов широко известен как автор первого отечественного руководства по детской хирургии и по праву считается основоположником данной клинической дисциплины. Под его руководством была разработана тактика лечения таких социально значимых заболеваний у детей, как аппендицит, туберкулез костей и суставов, опухоли, различные пороки развития. Д.Е. Горохов впервые обобщил опыт применения наркоза при хирургических операциях у детей. Он стал инициатором и организатором питания в городских школах Москвы. Показана научная, практическая, просветительская и общественная деятельность врача и ученого, внесшего значительный вклад в охрану детства.

Ключевые слова: Горохов Д.Е., охрана детства, оздоровительные технологии, школьная медицина, Софийская детская больница

Для цитирования: Шелкова В.Н. Дмитрий Егорович Горохов (1863–1921) — основоположник детской хирургии и организатор охраны детства в Москве. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(3):224–230.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2570>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Становлению педиатрии как науки и клинической дисциплины в России способствовали такие факторы, как развитие земской медицины, рост роли в организации медицинской помощи городских самоуправлений, совершенствование акушерской помощи и школьной медицины, деятельность медицинских организаций и научных обществ. Это подтверждает жизненный путь выдающегося представителя московской педиатрической школы, а также акушера-гинеколога и хирурга Дмитрия Егоровича Горохова. Автор первой отечественной монографии по детской хирургии, он внес большой вклад в развитие школьной медицины и организацию охраны детства в Москве.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Дмитрий Егорович Горохов родился 2 февраля 1863 года в многодетной семье священника в селе Никольское Краснополянской волости Елецкого уезда Орловской губернии (сейчас — Краснинский район Липецкой области) (рис. 1) [1, 2]. Будущий врач хорошо знал жизнь крестьянства, так как «еще ребенком помогал отцу в поле, а матери — с детьми и по хозяйству» [2]. По свидетельству родных, православное духовно-нравственное воспитание взрастило в Дмитрие Егоровиче острое чувство справедливости и сострадания, которое и определило направление его жизни [3]. В 1881 году он успешно окончил Елецкую классическую гимназию

Vera N. Shelkova

G.N. Speransky Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

Dmitry Egorovich Gorokhov (1863–1921): Founder of Pediatric Surgery and Promoter of Child Welfare in Moscow

The article dwells upon Dmitry Egorovich Gorokhov, prominent representative of the Moscow pediatric school. D.E. Gorokhov, as the chief physician and director of the Sofia Children's Hospital in Moscow, is well-recognized as the author of the first Russian pediatric surgery guidelines and he is rightfully considered the founder of this discipline. Management tactics for such socially significant diseases in children as appendicitis, tuberculosis of bones and joints, tumors, and various congenital abnormalities were developed under his supervision. D.E. Gorokhov was the first who summarized the experience of using anesthesia in pediatric surgery. He became the initiator and organizer of nutrition in Moscow municipal schools. The scientific, practical, educational, and social activities of the doctor and scientist who notably contributed to the child welfare are shown.

Keywords: Gorokhov D.E., child welfare, health-promoting technologies, school medicine, Sofia Children's Hospital

For citation: Shelkova Vera N. Dmitry Egorovich Gorokhov (1863–1921): Founder of Pediatric Surgery and Promoter of Child Welfare in Moscow. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):224–230. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2570>

и поступил на медицинский факультет Императорского Московского университета. Как и в гимназии, Дмитрий Егорович, помимо учебы, работал, чтобы поддержать семью родителей [2, 3].

Окончив университет со званием лекаря, доктор Горохов поступил на службу земским врачом [2–4]. Возникшая в результате одноименной реформы 1864 года земская медицина, построенная по участковому принципу, стала уникальным, не имевшим аналогов в мире, масштабным проектом развития сельского и провинциального здравоохранения [5]. Дмитрий Егорович в течение 15 лет служил земским врачом в различных уездах Орловской, Смоленской и Московской губерний, оказывая помощь в любое время всем, кто в ней нуждался. Отчеты доктора Горохова в этот период дают представление о масштабе деятельности земских медиков [4, 6, 7]. В 1892 году численность населения участка, обслуживаемого Дмитровской земской больницей, которой он заведовал, составляла 40 тысяч человек. Им оказывали помощь 2 врача, 4 фельдшера и акушерка [7]. Земская медицина постепенно усовершенствовалась. Расширение коечного фонда земских больниц с оборудованием в них операционных позволяло постепенно отходить от разъездной «многоверстной» работы и значительно расширить возможности лечебной помощи [5–7].

Активный деятель Общества Русских врачей в память Н.И. Пирогова, доктор Горохов оставил много работ, посвященных насущным проблемам земской медицины. Несмотря на оппозиционность Общества к власти и признания им необходимости «широких социальных реформ», труды Дмитрия Егорович носили сугубо профессиональный характер [8–10] и не содержали политических призывов [11–13].

Поражает широта тем, освещенных в статьях доктора Горохова в период его работы в земстве. Они сохраняют свою актуальность и в современной медицине. Так, в 1899 году Дмитрий Егорович категорически возражал против устройства в губернских городах крупных больниц со специализированными отделениями (хирургическими, гинекологическими, глазными и др.). За устройство стационара губернского значения в Смоленске выступил XI съезд земских врачей Смоленской губернии. Доктор Горохов настаивал на передаче таких стационаров в подчинение уездным земствам с сокращением в них количества коек. Содержание земствами «узких» врачей-специалистов в таких больницах Дмитрий Егорович считал «безцельным <...> путем траты губернских средств». Оказание же специализированной медицинской помощи, в том числе хирургической, офтальмологической и акушерско-гинекологической, общепрактикующими земскими врачами он находил возможным «путем отпусков врачей с научной целью на 3–4 месяца», то есть при их дополнительном обучении. Средства же, высвободившиеся вследствие сокращения коек, Д.Е. Горохов считал необходимым направить на устройство новых участковых лечебниц, оснащенных операционными и максимально приближенных к пациентам. Именно по такому пути децентрализации осуществлялось развитие хирургической помощи в Московской губернии согласно постановлению XIV съезда ее земских врачей [8].

Конечно, такой подход сейчас устарел. Нарастание объема информации в различных клинических дисциплинах и усложнение технического оснащения здравоохранения неизбежно привели к необходимости подготовки «узких» врачей-специалистов и укрупнению стационаров. Однако Д.Е. Горохов подчеркивал, что устройство специализированных отделений теряло смысл из-за их низкой транс-

портной доступности. В то время оказывать экстренную специализированную помощь в масштабе губернии такие отделения не могли. Их оснащение принципиально не отличалось от такового участковых земских больниц [8].

Следует отметить, что повсеместное открытие специализированных стационарных отделений в нашей стране произошло во второй половине 1960-х годов с образованием крупных областных и районных больниц [14]. То есть Д.Е. Горохов, описывая оптимальную модель организации медицинской помощи в конце XIX — начале XX века, опередил свое время больше чем на полстолетия.

Дмитрий Егорович считал полноценными помощниками земских врачей квалифицированных фельдшеров и акушерок, получивших достаточное общее образование и профессиональную подготовку. Несмотря на дефицит кадров и высокую загруженность медицинского персонала в земствах, он категорически возражал против проекта известного акушера Д.О. Отта по подготовке «сельских повивальных бабок», призванных заменить помогавших женщинам в родах необразованных «бабушек» [9]. Для допуска таких сельских акушерок к практике требовались грамотность и краткосрочное 8-месячное обучение. Доктор Горохов считал вред от привлечения таких специалистов даже большим, чем от «бабушек». Ведь последние, к которым женщины часто обращались из-за удаленности врачебной помощи, не вредили «по крайней мере в огромном большинстве случаев в нормальных родах» [9].

Высокий риск для рожениц при обращении к таким «сельским повитушкам» усугублялся тем, что они, «органически неспособные понять вредоносность микроба», будут самостоятельно и усердно производить гинекологическое исследование несчастной роженицы» [9]. При этом за каждые роды сельская повитуха должна была официально получать приличное вознаграждение (1–2 рубля). То есть, как справедливо отметил Дмитрий Егорович, «дешевая медицинская помощь всегда оказывалась дорогою». Обобщая опыт многих земств, доктор Горохов указывал на «полную несостоятельность акушерских пунктов, удаленных от врача». Следовательно, его представления о рациональной организации родовспоможения на селе были близки к современным [9].

Д.Е. Горохов публиковал статьи методического характера, посвященные организации работы земских медицинских участков специально для фельдшеров и акушерок, считая важной их роль — как непосредственных помощников врачей, так и активных деятелей санитарно-просвещения [4, 10, 13].

Он справедливо полагал, что в основе охраны здоровья населения должна лежать научно обоснованная профилактика. Важную роль в ее разработке он отводил статистическим методам. Говоря современным языком,

Рис. 1. Дмитрий Егорович Горохов. Портрет из кабинета академика Г.Н. Сперанского
Fig. 1. Dmitry Egorovich Gorokhov. Portrait from the cabinet of academician G.N. Speransky



Источник: Захарова И.Н. и соавт., 2018 [1].
Source: Zakharova I.N. et al., 2018 [1].

Дмитрий Егорович разрабатывал дизайн масштабных статистических исследований. Он предложил удобную в использовании практикующими врачами номенклатуру болезней взрослых и детей [11]. Введение в земскую практику посемейной записи заболеваний служило выявлению факторов риска и ложилось в основу разработки профилактических мер [12]. В Московской губернии посемейная регистрация была введена для сифилиса, что позволяло определять эффективность лечебных мероприятий в предупреждении его внутрисемейной передачи. С помощью этого метода Д.Е. Горохов проанализировал данные 17 756 жителей из 2988 семей Дмитровского уезда Московской губернии и установил большую распространенность заболеваний глаз в семьях, где были больные сифилисом. В результате исследования он сделал вывод, что «как для изучения разнообразной болезненности в населении, так и для <...> правильной и постоянной борьбы с болезнями» необходима «точная многолетняя запись больных при стационарной организации участковой медицины, поступательно развивающейся на почве широкой инициативы общественных учреждений» [12]. Дмитрий Егорович считал, что практика оказания помощи пациентам «летучими» медицинскими отрядами (такими как, например, летучие глазные отряды благотворительного Попечительства о слепых) не может серьезно бороться с болезнями. Подобные отряды имеют лишь «возможность оказать пособие в отношении последствий их» [12]. Как же справедливы эти слова сегодня, когда пациентам сокращенной в результате «реформ» и «оптимизации» сети стационаров и амбулаторий часто не в состоянии помочь мобильные медицинские бригады даже из высококвалифицированных врачей именитых медицинских учреждений!

Дмитрия Егоровича можно смело назвать хирургом, акушером, общепрактикующим врачом и педиатром высшей квалификации. Ему были подвластны операции из всех известных разделов хирургии: от офтальмологических [12] и нейрохирургических [15] до реконструктивно-пластических и гинекологических [16–18]. Он оказывал помощь пациентам терапевтического профиля [6, 7] и с инфекционными заболеваниями, включая сифилис и туберкулез [12, 15, 18]. Земство дало обширную педиатрическую практику. Дмитрий Егорович наблюдал за детьми отделения для подкидышей на 50 коек в возглавляемой им Смоленской губернской больнице, в яслях Елизаветинского благотворительного общества в Богородске, в земских училищах и школах. Он организовал вакцинацию детей и санитарный надзор за детскими учреждениями [2, 6, 13].

Обращая внимание на высокую (более 50%) детскую смертность среди крестьянского населения, Д.Е. Горохов считал необходимым развитие широкой сети детских учреждения в земстве: дневных и круглосуточных яслей, приютов для детей разных возрастов, детских садов и учебных заведений, в том числе «приспособленных к воспитанию детей слабых, больных» [13]. В деле организации яслей и приютов он полагал целесообразным объединение усилий земских лечебниц с благотворительными обществами как ради материального обеспечения их деятельности, так для того «чтобы культурная работа общественных учреждений (земских и городских) и благотворительных обществ шла рука об руку» [13]. Дмитрий Егорович считал обязательной работу детских учреждений «под непосредственным наблюдением врачей» [13]. Кроме того, он выступал за тесную связь учреждений для воспитания с лечебными учреждениями — «дабы было близкое взаимодействие между учреждениями, способ-

ствующими правильному развитию детского организма, и учреждениями лечущими, устраняющими уклонения в здоровье» [13]. Таким образом, доктор Горохов предвидел организацию современной педиатрической службы.

Признанием организаторских заслуг Дмитрия Егоровича является его избрание в земские руководящие органы. Он служил в ревизионной комиссии Смоленского Губернского Земского Собрания, секретарем Дмитровского уездного санитарного совета, а затем членом Московского губернского земского санитарного совета от Дмитровского уезда [2, 4, 8].

Блестящим завершением службы Д.Е. Горохова в земстве стала защита в 1898 году в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга диссертации на степень доктора медицины. Ученый с «чувством глубокого уважения» посвятил свой труд земству Московской губернии [4]. В работе «Материалы к вопросу экстирпации матки и придатков *per vaginam* при применении пинцетов *à demeure*» были проанализированы способы выполнения операции с наложением на сосуды и последующим длительным оставлением в ране с целью гемостаза специальных пинцетов. Данный метод позволял сократить время оперативного вмешательства и избежать массивной кровопотери при наложении или соскальзывании лигатуры, но его применение вызывало трудности в послеоперационном ведении больных. В настоящее время такой способ проведения операций практически прекращен. Ценность исследования доктора Горохова заключается в расширении способов выполнения как широко распространенной в гинекологической практике экстирпации матки, так и других оперативных вмешательств с перевязкой сосудов, в том числе у детей. Дмитрий Егорович справедливо считал, что ни традиционный лигатурный, ни пинцетный способы гемостаза сами по себе не обладают абсолютными преимуществами или недостатками. Но «каждый способ с пинцетами *à demeure* бывает незаменим в некоторых случаях или даже в некоторых моментах операции...» [4]. Обобщая свой опыт, он пришел к выводу, что «каждый оперативный случай при выборе метода операции нужно строго индивидуализировать» [4].

О своем служении в земстве доктор Горохов оставил благодарную память. В 1896 году земское собрание по ходатайству Санитарного совета «за заслуги Дмитрия Егоровича перед населением уезда и перед Дмитровским земством» поместило его портрет в Дмитровской земской больнице, которой он в течение 7 лет заведовал. А Богородское земство, где он служил до 15 октября 1900 года, в лице своего собрания благодарило врача за «выдающуюся деятельность» [2]. И сейчас портрет Д.Е. Горохова занимает почетное место в Дмитровской областной больнице.

В 1900 году Д.Е. Горохов был избран действительным членом Акушерско-гинекологического общества при Императорском Московском университете и в октябре того же года получил должность старшего врача хирургического отделения Московской Софийской детской больницы [2]. Переехав в столицу, Дмитрий Егорович продолжил свое служение земству и провинции, так как эта первая в Москве детская больница принадлежала благотворительному Ведомству учреждений Императрицы Марии. Здесь лечились дети из разных губерний, в том числе питомцы детских приютов Ведомства. А в 1905 году Д.Е. Горохов был утвержден директором и главным доктором больницы, став достойным преемником трудившихся в ней выдающихся русских педиатров А.С. Кроненберга, Л.С. Высотского, Н.А. Тольского, Е.А. Покровского и его ученика Н.Ф. Филатова, Н.В. Яблокова [2, 15, 19]. Дмит-

рий Егорович служил в Софийской больнице в течение 21 года [2, 3]. Под его руководством вектор развития учреждения был окончательно направлен на оказание, говоря современным языком, высокотехнологичной специализированной медицинской помощи. Больница имела 50 хирургических и 50 терапевтических коек, из них 10 специально предназначались для грудных детей с матерями или кормилицами (рис. 2) [20]. Принимались дети до 12 лет — как для планового лечения, так и в экстренном порядке, в том числе при травмах и отравлениях. Софийская больница располагала рентгеновским аппаратом, здесь проводились эзофагоскопия, микробиологические и морфологические исследования. С вступлением в должность руководителя доктор Горохов ввел в практику публикацию публичных отчетов о деятельности учреждения, которые содержали подробные сведения о новых методах лечения детей и являлись источником передового опыта [15, 18, 19].

Непреходящую актуальность имеют труды Д.Е. Горохова, посвященные аппендициту — ведущей причине перитонита у детей. Дмитрий Егорович указывал, что «все формы аппендицитов», в том числе «катаральная», часто называемая в начале XX века «терапевтическим аппендицитом», «должны подлежать хирургическому наблюдению, а большинство из них и хирургическому лечению» [16]. Опираясь на клинический опыт и данные морфологических исследований, он заключил, что «каждый лишний день промедления в оперативной помощи сказывается громадным ущербом для сил организма вследствие огромной суммы поступления в организм токсинов...» [16]. Даже при прогностически неблагоприятном осложнении заболевания разлитым перитонитом, когда «опускаются руки хирургов», то и тогда, по мнению Дмитрия Егоровича, «хирургия не должна бездействовать» [16]. Особое внимание врач уделил возрастным особенностям аппендицита у детей, указывая, что у них «всегда нужно спешить с операцией, так как у них перитонит обнаруживает большую склонность к быстрому распространению» [16]. Именно такой подход к ведению пациентов с аппендицитом сейчас безальтернативен.

В работах доктора Горохова четко просматриваются современные подходы к лечению. Анализируя результаты операции при саркоме у ребенка, Дмитрий Егорович, отмечая серьезность прогноза и высокую вероятность метастазирования и рецидива опухоли, надеялся, что «культурный уровень населения поднимется» и «начнут прибегать при злокачественных новообразованиях... к корректному лечению возможно раньше...», так как «точно определить наличие переносов при саркомах, в особенности первое появление их, при настоящих наших знаниях пока невозможно» [17]. В Софийской больнице проводилось микробиологическое исследование операционного материала и отделяемого ран с определением чувствительности к антисептическим средствам. По мнению Д.Е. Горохова, в таких исследованиях было «мало практического интереса», но они обрели свою значимость при введении в клиническую практику антибиотиков [18].

В стационаре были разработаны методики предоперационной подготовки и хлороформного наркоза у детей, что позволило снизить частоту операционной летальности и осложнений [15].

В практику Софийской больницы доктором Гороховым были введены хирургическое лечение церебральных и спинномозговых грыж, детского церебрального паралича, врожденных пороков развития аногенитальной области и мочевыводящих путей, новые способы кор-

Рис. 2. Пациенты Софийской детской больницы на прогулке в больничном парке

Fig. 2. Patients of the Sofia Children's Hospital on a walk in the hospital park



Источник: Горохов Д.Е., 1912 [20].

Source: Gorokhov D.E., 1912 [20].

рекции костно-суставных поражений при туберкулезе, реконструктивно-пластические операции, в том числе лица и кисти, послеоперационное лечение и реабилитация с использованием массажа, бальнео- и физиотерапии [15]. Сохранилась дискуссия Д.Е. Горохова с известным акушером Г.Л. Грауэрманом о ведении родов при гидроцефалии плода. Дмитрий Егорович аргументированно возразил оппоненту, считавшему краниоэктомию неизбежной. Указывая на возможность оказания хирургической помощи ребенку при гидроцефалии, он предложил провести в родах прокол головки с последующим акушерским поворотом для сохранения жизни младенца [21]. Д.Е. Горохов положил начало пренатальной хирургии — перспективному направлению, развиваемому в больнице имени Н.Ф. Филатова [22].

Признавая равную значимость консервативных и оперативных методов в лечении, Дмитрий Егорович считал, что они «должны дополнять друг друга, а не спорить между собою» [18]. Многие поступавшие в Софийскую больницу дети перед операцией нуждались в консервативном лечении. Здесь проводилась целенаправленная борьба с заносом и распространением детских инфекций. Д.Е. Горохов разработал индивидуальный порядок назначения питания пациентам. Ослабленным и перенесшим операции детям назначалось питание с повышенным содержанием белка [15, 19].

Д.Е. Горохов успешно сочетал медицинскую практику с научной, педагогической и общественной деятельностью. В 1901 году он был избран приват-доцентом кафедры акушерства и женских болезней Московского университета, а в 1902 году — и кафедры клинической хирургии. Высокая компетентность и разносторонние интересы позволяли врачу состоять в 9 московских научных клинических обществах и, конечно, в Московском обществе детских врачей [2, 3].

Дмитрий Егорович принимал активное участие в организации и проведении врачебных съездов, где его опыт и идеи становились достоянием широкого круга специалистов. На состоявшемся в конце 1903 года в Санкт-Петербурге IV съезде российских хирургов он выступил с докладом «Бугорчатка костей и суставов у детей». В то время туберкулез костей и суставов нередко приводил к инвалидизации. Доктор Горохов считал нецелесообразным лечение пациентов с «хирургическим туберкулезом» в обычных больницах, настаивая на их обязательном

общеукрепляющем и курортном лечении [18]. Он был убежден, что широкое распространение заболевания и его весомый вклад в детскую смертность «обязуют к энергичному участию в деле изыскания всесторонних средств, общественных и государственных, в организации планомерной борьбы с бугорчаткою» [18]. На последовавшем сразу же после съезда российских хирургов IX Пироговском съезде врачей по предложению Дмитрия Егоровича было признано необходимым созвать всероссийские съезды по туберкулезу и по борьбе с детской смертностью. Однако по политическим причинам они не состоялись [23, 24].

На X Пироговском съезде (1907) по инициативе возглавляемой доктором Гороховым Комиссии по вопросу о борьбе с детской смертностью при Обществе русских врачей в Москве в первый и единственный раз была создана секция по борьбе с детской смертностью [23, 24]. Выбранный ее председателем, Д.Е. Горохов выступил с докладом «О регистрации болезненности и смертности детей». Анализ регистрационных карт мог оказать существенную помощь в организации мероприятий по охране детства. Дмитрий Егорович представил образец «Карты для консультаций по вскармливанию и уходу за грудными детьми», очень близкой к современной истории развития ребенка [23–25].

Врач осознал, что для преодоления высокой детской смертности как «громадного общественного зла» необходимо «объединение всех творческих сил страны» [23]. Д.Е. Горохов считал, что его следует осуществить под эгидой Пироговского движения. Он работал в Комитете по устройству Дома имени Н.И. Пирогова в Москве, где планировалось открыть «музей по воспитанию и гигиене детей в целях борьбы с детской смертностью» [24]. Однако этот проект не был реализован.

Постоянная Комиссия по вопросу о борьбе с детской смертностью при Обществе русских врачей в Москве стала ядром образованного в 1909 году Московского общества борьбы с детской смертностью. И Комиссию, и Общество первым возглавил Д.Е. Горохов, а его супруга Лидия Сергеевна стала их секретарем [23, 25].

На плечи Дмитрия Егоровича легли труды по организации молодого Общества, объединившего, помимо медиков, педагогов, предпринимателей, представителей аристократии и духовенства. Дмитрий Егорович обозначил основные направления приложения общественных сил по борьбе с детской смертностью, проблема которой в Москве стояла очень остро. Ведь в начале XX века в столице умирал каждый третий ребенок младше года, а каждый второй не доживал до пятилетнего возраста [25]. Основными направлениями по охране подрастающего поколения доктор Горохов считал широкое просвещение населения, охрану здоровья беременных, обеспечение квалифицированной помощи в родах, организацию сети учреждений для грудных детей по уходу и вскармливанию, снабжение младенцев доброкачественными заменителями грудного молока, внедрение в школах оздоровительных мероприятий, дополнительного питания и профилактических врачебных осмотров [20, 25].

Под руководством Д.Е. Горохова и его супруги в Московском обществе борьбы с детской смертностью была налажена работа школьной комиссии и организована загородная «колония» для летнего отдыха ослабленных детей. Действовала отдельная лекционная комиссия. И хотя платные лекции не пользовались большим успехом, их издание сохранило для нас тексты Г.Н. Сперанского, Д.Е. Горохова, Г.Л. Грауэрмана и других выдающихся врачей [25].

Дмитрий Егорович и Лидия Сергеевна с осторожностью относились к открытию Обществом консультаций по уходу и вскармливанию. Они считали устройство консультаций в Москве преждевременным из-за ограниченности средств и культурной отсталости населения. Главными задачами организации супруги Гороховы в тот период видели просветительскую деятельность, устройство летних детских «колоний» и физкультурно-оздоровительных площадок. Но успешная деятельность консультаций для младенцев при родильных домах Москвы опровергала эти представления. В начале 1911 года из-за разногласий по вопросам консультаций Московское общество борьбы с детской смертностью стояло на пороге раскола. В этих обстоятельствах Д.Е. Горохов отошел от руководства Обществом. Избранные в Совет Общества педиатры Г.Н. Сперанский, Н.Ф. Альтгаузен, акушеры Г.Л. Грауэрман и И.К. Юрасовский сохранили в его деятельности развитие помощи детям как раннего, так и более старших возрастов [25].

Во втором десятилетии XX века приоритетным направлением общественной деятельности Д.Е. Горохова стала охрана здоровья учащихся. Как председатель Комиссии общественного здоровья и член Комиссии о пользах и нуждах общественных Городской Думы, Дмитрий Егорович заложил основы школьной медицины в городских образовательных учреждениях [3, 26, 27]. В Москве постоянно работала коллегия училищных врачей. В 1911–1912 годах под их наблюдением находилось 331 учебное заведение с 59 908 учащимися [26]. Помимо регулярных «поголовных» и дополнительных осмотров детей с лабораторным исследованием крови, врачи проводили оспопрививание и контролировали его эффективность. При заболеваниях глаз, полости рта и ЛОР-органов учащиеся направлялись на лечение врачами-специалистами в одну из пяти городских школьных амбулаторий [27]. На основании данных осмотров врачи с помощью педагогов проводили отбор кандидатов в загородные летние «колонии». Но городские и благотворительные средства позволяли организовать такой отдых лишь немногим из нуждающихся детей (около 2% (1100 человек) из 16% (3847 человек) в 1910 году) [26]. Поэтому Дмитрий Егорович выступал за развитие оздоровительных технологий, не требующих высоких затрат. К ним относились посменные однодневные оздоровительные выезды — «полуколонии», экскурсии, физкультурные площадки с питанием, катки, дополнительное питание для нуждающихся школьников [26, 28]. Решению задач охраны здоровья подрастающего поколения активно помогал благотворительный Союз попечения об учащихся детях. В 1914–1915 годах Союз располагал 20 «колониями» и «полуколониями» для 1043 детей, 13 площадками для игр, 14 столовыми для 1797 детей, 14 «очагами» для дошкольников на 430 мест, 12 библиотеками-читальнями и 31 клубом. Дмитрий Егорович возглавлял Комиссию по физическому воспитанию входившего в Союз Пресненского общества попечения об учащихся детях. В 1915 году это Общество, охватившее помощью учащихся 26 школ Пресни, обеспечило 127 нуждающихся детей летним загородным отдыхом, 115 — оздоровительными выездами, свыше 1000 детей — экскурсиями и прогулками [28].

Велика заслуга Д.Е. Горохова в организации питания в школах Москвы [26, 28]. По данным анкетного опроса коллегии училищных врачей, при поддержке Городской управы в 1913–1914 учебном году в школах завтракали 80,3% из 53 032 учащихся, причем половина из них получала питание бесплатно. К началу 1914 года в 329 (97%) училищах отпускались «улучшенные» горячие завтраки, включавшие широкий ассортимент блюд [27].

Как врач и ученый, Д.Е. Горохов обладал независимостью суждений, даже если его мнение отличалось от позиции большинства. Он полагал целесообразным наряду с роддомами сохранение практики домашних родов [29]. Дмитрий Егорович критически относился к отделению детей от родильниц в родовспомогательных учреждениях, поддерживая совместное пребывание матери и новорожденного. Он считал, что уход за ребенком после рождения исключительно персоналом придает ему «фабричный (массовый) характер», а мать «самым фактом разобщения <...> морально угнетается» [30]. Доктор Горохов справедливо указывал на необходимость индивидуализации режима вскармливания и невозможность перекорма в первые дни жизни при частом прикладывании младенца к груди [30]. Он не одобрял физкультурные занятия школьников в помещениях, так как достаточные по площади спортивные залы в учебных заведениях отсутствовали [28]. Многие предложения Д.Е. Горохова были реализованы на практике спустя десятилетия.

В тяжелые годы революционных потрясений Д.Е. Горохов остался во главе Софийской больницы. Как и в дни декабрьского вооруженного восстания в 1905 году, в годы Первой мировой войны больница приняла в свои стены раненых. В 1914–1917 годах здесь был развешен солдатский лазарет на 44 койки, где Дмитрий Егорович безвозмездно трудился в должности заведующего и врача-хирурга. Три забастовки младших служащих в 1917 году привели к ограничению приема детей в стационар, но не остановили его работу. 1 августа 1918 года Софийская больница перешла в ведение Московского Совета рабочих депутатов, и из-за высокой востребованности ее коечный фонд был расширен вдвое. Вскоре после Октябрьской революции Дмитрий Егорович был удостоен звания профессора Московского университета [19].

Д.Е. Горохов служил на врачебном поприще до последних дней жизни. Его скоропостижная смерть последовала 29 декабря 1921 года. Последняя часть «Детской хирургии» осталась неоконченной. По свидетельству коллег, он был «похоронен на Ваганьковском кладбище так же скромно, как жил» [2, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные анализа подтверждают значимость вклада Д.Е. Горохова, акушера, земского и детского врача, в развитие отечественной педиатрии и организацию охраны детства в Москве. Признавая выдающиеся заслуги Дмитрия Егоровича, академик Г.Н. Сперанский поместил его портрет в своем рабочем кабинете вместе с корифеями отечественной педиатрии (см. рис. 1) [1]. Несомненно, труды Д.Е. Горохова — уникальный источник научных и практических идей в различных областях медицинского знания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтверждает отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.Н. Шелкова

<https://orcid.org/0000-0003-4257-5147>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Захарова И.Н., Власова Н.Л., Заплатников А.Л. и др. *Рыцарь педиатрии*. — М.: Тритон; 2018. [Zakharova IN, Vlasova NL, Zaplatnikov AL, et al. *Rytsar' pediatrii*. Moscow: Triton; 2018. (In Russ).]
- Мусатов Н.А. Д.Е. Горохов. Некролог // *Труды акушерско-гинекологического общества, состоящего при 1-м Московском Государственном Университете*. — 1923, год XXIX. — М.; 1924. — С. 28–29. [Musatov NA. D.E. Gorokhov. Nekrolog. *Trudy akushersko-ginekologicheskogo obshchestva, sostoyashchego pri 1-m Moskovskom Gosudarstvennom Universitete*. 1923, year XXIX. Moscow; 1924. pp. 28–29. (In Russ).]
- Горохов В.Г. Дмитрий Егорович Горохов. К 150-летию со дня рождения // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2013. — Т. 3. — № 1. — С. 113–115. [Gorokhov VG. Dmitry Egorovich Gorokhov to the 150-th anniversary. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2013;3(1):113–115. (In Russ).]
- Горохов Д.Е. *Материалы к вопросу экстирпации матки и придатков per vaginam при применении пинцетов à demeure: диссертация на степень доктора медицины Д.Е. Горохова*. — СПб.: Типография Штаба Отдельн. Корп. Жанд.; 1898. [Gorokhov DE. *Materialy k voprosu ekstirpatsii matki i pridatkov per vaginam pri primenenii pintsetov à demeure: dissertatsiya na stepen' doktora meditsiny D.E. Gorokhova*. St. Petersburg: Tipografiya Shtaba Otdel'n. Korp. Zhand.; 1898. (In Russ).]
- Михайлюк Г.Ю. *Больница скорой медицинской помощи: историческая хроника*. — Петрозаводск: Издательство ПетрГУ; 2020. [Mihailyuk GYu. *Bol'nica skoroy medicinskoj pomoshhi: istoricheskaja hronika*. Petrozavodsk: Publishing House of Petrozavodsk State University; 2020. (In Russ).]
- Горохов Д.Е. *Медицинский отчет по 2 участку Сычевского уезда Смоленской губернии за 1888 год*. — Чернигов: Типография Черниговского губернского правления; 1889. [Gorokhov DE. *Medicinskij otchet po 2 uchastku Sychevskogo uezda Smolenskoj gubernii za 1888 god*. Chernigov: Printing house of the Chernihiv provincial government; 1889. (In Russ).]
- Горохов Д.Е. *Медицинский отчет по Дмитровской земской больнице Московской губернии. А. Отчет по больнице и участку за 1892 год*. — СПб.; 1894. [Gorokhov DE. *Medicinskij otchet po Dmitrovskoj zemskoj bol'nice Moskovskoj gubernii. A. Otchet po bol'nice i uchastku za 1892 god*. St. Petersburg; 1894. (In Russ).]
- Горохов Д.Е. Больничный вопрос в Смоленском Губернском Земстве // *Медицинская беседа*. — 1899. — Год 13-й. — № 7. — С. 193–201. [Gorokhov DE. Bol'nichnyj vopros v Smolenskom Gubernskom Zemstve. *Medicinskaja beseda*. 1899;year 13th(7): 193–201. (In Russ).]
- Горохов Д.Е. По поводу «проекта организации акушерской помощи среди сельского населения», составленного проф. Д.О. Оттом // *Медицинская беседа*. — 1899. — Год 13-й. — № 11. — С. 321–323. [Gorokhov DE. Po povodu "proekta organizatsii akusherskoj pomoshchi sredi sel'skogo naseleniya", sostavlenogo prof. D.O. Ottom. *Medicinskaja beseda*. 1899;year 13th(11): 321–323. (In Russ).]
- Горохов Д.Е. К вопросу об обстановке комнат для операций, для перевязок и для приема амбулаторных больных в земских лечебницах // *Медицинская беседа*. — 1899. — Год 13-й. — № 8. — С. 217–223. [Gorokhov DE. K voprosu ob obstanovke komnat dlya operatsii, dlya perevyazok i dlya priema ambulatornykh bol'nykh v zemskikh lechebnitsakh. *Meditsinskaja beseda*. 1899;year 13th(8):217–223. (In Russ).]

11. Горохов Д.Е. *К вопросу о согласовании номенклатуры болезней.* — Воронеж; 1894. [Gorokhov DE. *K voprosu o soglasovanii nomenklatury bolezney.* Voronezh; 1894. (In Russ).]
12. Горохов Д.Е. О распространении глазных болезней и о соотношении их к сифилису — в населении северного района Дмитровского участка, Дмитровского уезда, Московской губ., на основании материалов посемейной записи // *Медицинская беседа.* — 1899. — Год 13-й. — № 20. — С. 595–600. [Gorokhov DE. O rasprostraneni glaznykh boleznei i o sootnoshenii ikh k sifilisu — v naselenii severnogo raiona Dmitrovskogo uchastka, Dmitrovskogo uezda, Moskovskoi gubernii, na osnovanii materialov posemeynoi zapisi. *Meditsinskaya beseda.* 1899;year 13th(20):595–600. (In Russ).]
13. Горохов Д.Е. По поводу учреждения детских «яслей» // *Медицинская беседа.* — 1899. — Год 13-й. — № 21. — С. 617–619. [Gorokhov DE. Po povodu uchrezhdeniya detskikh "yaslei". *Meditsinskaya beseda.* 1899;year 13th(21):617–619. (In Russ).]
14. Затравкин С.Н., Вишленкова Е.А. Восстановление или создание? Послевоенная реформа советского здравоохранения // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* — 2020. — Т. 28. — № 5. — С. 1011–1016. — doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-1011-1016> [Zatravkin SN, Vishlenkova EA. The restoration or creation? Post-war reform of Soviet healthcare. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini.* 2020;28(5):1011–1016. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-1011-1016>]
15. Московская Софийская детская больница. *Медицинский отчет Московской Софийской детской больницы за 1912, 1913 и 1914 гг. с итогами за 1897–1912 гг.* — М.: Типография О.Л. Сомовой; 1916. [Moskovskaya Sofiyskaya detskaya bol'nitsa. *Meditsinskiy otchet Moskovskoy Sofiyskoy detskoy bol'nitsy za 1912, 1913 i 1914 gg. s itogami za 1897-1912 gg.* Moscow: O.L. Somova printing house; 1916. (In Russ).]
16. Горохов Д.Е. *К вопросу об оперативном лечении аппендицита в разлитых формах воспаления.* — М.: Т-во Скоропечатни А.А. Левенсон; 1902. [Gorokhov DE. *K voprosu ob operativnom lechenii appenditsita v razlitykh formakh vospaleniya.* Moscow: Partnership of A.A. Levenson Skoropechatnya; 1902. (In Russ).]
17. Горохов Д.Е. *Ампутация левой верхней конечности совместно с плечевым поясом по поводу остеосаркомы плеча и плечевого сустава.* — М.: Т-во Скоропечатни А.А. Левенсон; 1902. [Gorokhov DE. *Amputatsiya levoy verkhney konechnosti sovmestno s plechevym poiyasom po povodu osteosarkomy plecha i plechevogo sustava.* Moscow: Partnership of A.A. Levenson Skoropechatnya; 1902. (In Russ).]
18. Горохов Д.Е. *Детская хирургия. Избранные главы.* — М.: Тип. А.П. Поплавского; 1910. [Gorokhov DE. *Detskaya khirurgiya. Izbrannye glavy.* Moscow: A.P. Poplavsky printing house; 1910. (In Russ).]
19. Горохов Д.Е. *Московская Софийская детская больница в прошлом и настоящем.* — М.; 1918. [Gorokhov DE. *Moskovskaya Sofiyskaya detskaya bol'nitsa v proshlom i nastoyashchem.* Moscow; 1918. (In Russ).]
20. Горохов Д.Е. *Общественное значение, причины детской смертности и борьба с нею: из публичных лекций Московского Общества борьбы с детской смертностью.* — М.: Наука; 1912. [Gorokhov DE. *Obshchestvennoye znachenie, prichiny detskoy smertnosti i bor'ba s neyu: iz publichnykh lektsiy Moskovskogo Obshchestva bor'by s detskoy smertnost'yu.* Moscow: Nauka; 1912. (In Russ).]
21. *Акушерско-гинекологическое общество (Москва). Прения // Труды Акушерско-гинекологического общества, состоящего при Императорском Московском Университете.* — 1903, год XVII. — М.: Унив. типография; 1904. — С. 16–17. [Akushersko-ginekologicheskoye obshchestvo (Moskva). *Preniya // Trudy Akushersko-ginekologicheskogo obshchestva, sostoyashchego pri Imperatorskom Moskovskom Universitete.* 1903, year XVII. Moscow: University printing house; 1904. pp. 16–17. (In Russ).]
22. *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»:* официальный сайт. [State Budgetary Public Health Institution N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry: Official website. (In Russ).] Доступно по: <https://filatovmos.ru>. Ссылка активна на 04.02.2023.
23. Горохов Д.Е. Пироговские съезды в вопросах по детской смертности // «*Врачебный вестник*» журнала «*Современная Медицина и Гигиена*». — 1909. — Год XII. — № 1. — С. 1–8. [Gorokhov DE. Pirogov congresses on issues of child mortality. «*Vrachebnyy vestnik*» zhurnala «*Sovremennaya Medicina i Gigiena*». 1909;year XII(1):1–8. (In Russ).]
24. Горохов Д.Е. Пироговские съезды в вопросах по детской смертности. (Окончание) // «*Врачебный вестник*» журнала «*Современная Медицина и Гигиена*». — 1909. — Год XII. — № 2. — С. 33–40. [Gorokhov DE. Pirogovskie s'ezdy v voprosakh po detskoj smertnosti. (Okonchanie). «*Vrachebnyy vestnik*» zhurnala «*Sovremennaya Medicina i Gigiena*». 1909;year XII(2):33–40. (In Russ).]
25. *Московское общество борьбы с детской смертностью. Труды и отчет Московского общества борьбы с детской смертностью за 1910–1911 годы. С 1 февраля 1910 г. по 14 февраля 1912 г. Годы второй и третий.* М.; 1912. [Moskovskoye obshchestvo bor'by s detskoy smertnost'yu. *Trudy i otchet Moskovskogo obshchestva bor'by s detskoy smertnost'yu za 1910-1911 gody. S 1 fevralya 1910 g. po 14 fevralya 1912 g. Gody vtoroy i tretyy.* Moscow; 1912. (In Russ).]
26. Горохов Д.Е. *К вопросу о болезненности учащихся в Московских городских школах; к мероприятиям по укреплению их здоровья* // *Педиатрия.* — 1913. — № 6. — С. 418–423. [Gorokhov DE. On the issue of the morbidity of students in Moscow city schools; on measures to strengthen their health. *Pediatriya.* 1913;(6):418–423. (In Russ).]
27. *Московское городское общественное управление. Отчет о состоянии городских начальных училищ и других учебных и просветительных учреждений XXXVII 1913–1914 учебный год. II часть. Отчет о деятельности школьно-санитарного надзора и о санитарном состоянии училищ в 1913–1914 учебном году.* М.: Типогр. Моск. Гор. Арнольдо-Третьяковского учил. глухонем.; 1915. [Moskovskoye gorodskoye obshchestvennoye upravlenie. *Otchet o sostojanii gorodskikh nachal'nykh uchilishh i drugih uchebnykh i prosvetitel'nykh uchrezhdenij XXXVII 1913-1914 uchebnyy god. II chast'. Otchet o dejatel'nosti shkol'no-sanitarnogo nadzora i o sanitarnom sostojanii uchilishh v 1913-1914 uchebnoy godu.* Moscow: Printing house of the Moscow City Arnold-Tretyakov School for the Deaf and Dumb; 1915. (In Russ).]
28. Горохов Д.Е. *К вопросу о физическом развитии детей.* М.; 1916. [Gorokhov DE. *K voprosu o fizicheskom razvitiy detey.* Moscow; 1916. (In Russ).]
29. *Акушерско-гинекологическое общество (Москва). Заключение А.-Г. Об-ва, состоящего при ИМУ по вопросу об организации акушерской помощи в Москве* // *Труды Акушерско-гинекологического общества, состоящего при Императорском Московском Университете.* — 1904, год XVII. — М.: Типография О.Л. Сомовой; 1905. — С. 37. [Akushersko-ginekologicheskoye obshchestvo (Moskva). *Zaklyucheniya A.-G. Ob-va, sostoyashchego pri IMU po voprosu ob organizatsii akusherskoy pomoshchi v Moskve. Trudy Akushersko-ginekologicheskogo obshchestva, sostoyashchego pri Imperatorskom Moskovskom Universitete.* 1904, year XVII. Moscow: O.L. Somova printing house; 1905. p. 37. (In Russ).]
30. Горохов Д.Е. *К вопросу об уходе за детьми; вскармливание, питание детей.* — М.: Типография Штаба Моск. Воен. Округа; 1909. [Gorokhov DE. *K voprosu ob ukhode za det'mi; vskarmlivanie, pitaniye detey.* Moscow: Printing house of the Headquarters of the Moscow Military District; 1909. (In Russ).]

Д.И. Садыкова^{1, 2}, К.Р. Салахова^{1, 2}, Л.Ф. Галимова^{1, 2, 3}, Е.С. Слестникова^{1, 2, 3}, Ч.Д. Халиуллина¹¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация² Научно-исследовательская лаборатория «Генетика и клиника липидного обмена человека», Казанский федеральный университет, Казань, Российская Федерация³ Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы*

Контактная информация:

Салахова Карина Равилевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: karina.salakh@mail.ru

Статья поступила: 08.11.2022, принята к печати: 16.06.2023

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности населения по всему миру. Показатель сердечно-сосудистой смертности неуклонно растет даже на фоне масштабных профилактических мероприятий. Самым распространенным генетически обусловленным нарушением липидного обмена, которое служит основной причиной развития и прогрессирования заболеваний системы кровообращения, является семейная гиперхолестеринемия. Во всем мире насчитывается 6,8–8,5 млн детей с этой первичной дислипидемией. Ранняя (в детском возрасте) диагностика семейной гиперхолестеринемии важна для своевременного начала липидснижающей терапии с целью сокращения темпов прогрессирования атеросклероза и риска жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. Для повышения эффективности этих мероприятий в экономически развитых странах внедряются новые программы скрининга, изучаются новые биомаркеры болезни, разрабатываются гиполипидемические препараты с новыми механизмами гиполипидемического действия.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, диагностика, липопротеиды низкой плотности, дислипидемия, перспективные направления исследований

Для цитирования: Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С., Халиуллина Ч.Д. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(3):231–240. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2576>

Dinara I. Sadykova^{1, 2}, Karina R. Salakhova^{1, 2}, Liliya F. Galimova^{1, 2, 3}, Eugeniya S. Slastnikova^{1, 2, 3}, Chulpan D. Khaliullina¹¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation² Research Laboratory “Genetics and Clinic of Human Lipid Metabolism”, Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation³ Children’s Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Familial Hypercholesterolemia in Children. The Current State of the Problem

Cardiovascular diseases are the leading cause of disability and mortality worldwide. Cardiovascular mortality rate is steadily increasing despite the large-scale preventive measures. Familial hypercholesterolemia is the most common genetically determined disorder of lipid metabolism as the major cause of blood circulatory system diseases development and progression. Worldwide, there are 6.8–8.5 million children with this primary dyslipidemia. Early (in childhood) diagnosis of familial hypercholesterolemia is crucial for the timely initiation of lipid-lowering therapy in order to reduce the atherosclerosis progression and the risk of life-threatening cardiovascular events. New screening programs have been implemented, new biomarkers of the disease have been studied, and lipid-lowering drugs with new mechanisms of hypolipidemic action have been developed to increase the efficacy of these activities in economically developed countries.

Key words: children, familial hypercholesterolemia, diagnostics, low-density lipoproteins, dyslipidemia, advanced research directions

For citation: Sadykova Dinara I., Salakhova Karina R., Galimova Liliya F., Slastnikova Eugeniya S., Khaliullina Chulpan D. Familial Hypercholesterolemia in Children. The Current State of the Problem. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023; 22(3):231–240. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2576>

* Вопросы диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии у детей были рассмотрены нами ранее в следующих работах: Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62. № 5. С. 119–123. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123>; Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2020. Т. 17. № 2. С. 124–128. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>. В настоящем обзоре представлены новые данные по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии у детей, рассмотрены перспективные направления исследований наследственной дислипидемии.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, каждый год от болезней системы кровообращения умирают около 18 млн человек [1]. Причем смертность от этих причин неуклонно растет даже на фоне многочисленных профилактических мероприятий, направленных на оздоровление населения и улучшение качества жизни пациентов [2, 3]. Дислипидемия — ведущая причина развития и прогрессирования ССЗ [4, 5]. Известно, например, что каждое повышение концентрации общего холестерина в крови на 10% увеличивает риск развития ССЗ на 20–30% [6]. Суммарный экономический ущерб от ССЗ, связанных с гиперхолестеринемией, в Российской Федерации оценивается примерно в 1,3 трлн рублей, что эквивалентно 1,5% ВВП [4].

По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, США), нарушение липидного обмена регистрируется у 20% подростков в возрасте от 12 до 19 лет. Среди детей с ожирением распространенность гиперлипидемии превышает 40% [7]. Результаты двух крупных исследований — многоцентрового PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth, США) [8] и проспективного когортного Bogalusa Heart Study (США) [9] — продемонстрировали, что атеросклеротический процесс может начинаться уже в детском возрасте. При этом было установлено, что степень покрытия поверхности интимы атеросклеротическими поражениями связана с повышенными концентрациями общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также с более низкой концентрацией липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [9].

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание из группы первичных дислипидемий, сопровождающееся повышенной концентрацией ЛПНП в плазме крови, ранним развитием атеросклеротического поражения магистральных сосудов и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [10]. Практически у всех пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии при отсутствии медикаментозной терапии атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, а продолжительность жизни составляет не более 30 лет [10].

Эпидемиология

Семейная гиперхолестеринемия — самое распространенное генетически обусловленное нарушение липидного обмена [11]. Согласно результатам метаанализа, включавшего данные 11 млн человек, распространенность гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии составляет 1 случай на 313 человек. Семейную гиперхолестеринемия диагностируют в 10 раз чаще у людей с ишемической болезнью сердца (ИБС), в 20 раз чаще — с преждевременными сердечно-сосудистыми событиями, в 23 раза чаще — у лиц с тяжелой гиперхолестеринемией [12]. В 90% стран мира распространенность семейной гиперхолестеринемии неизвестна [11, 12]. По данным другого метаанализа, самая высокая частота семейной гиперхолестеринемии отмечена среди темнокожих (1 : 192), а минимальная — у азиатов (1 : 400) [13]. Во всем мире приблизительно 35 млн человек с семейной гиперхолестеринемией, из них 6,8–8,5 млн — дети; каждую минуту в мире рождается один

ребенок с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [14, 15]. В российском регистре РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), по данным на вторую половину 2022 г., зарегистрированы около 2300 человек с семейной гиперхолестеринемией [16]. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии относится к редким заболеваниям, и ее предполагаемая распространенность составляет 1 : 160 000–1 : 320 000 [17].

Генетические аспекты семейной гиперхолестеринемии

Семейная гиперхолестеринемия наследуется по аутосомно-доминантному типу [18]. В 85–95% случаев к развитию заболевания приводят изменения в гене рецептора ЛПНП (*LDLR*) [19, 20]. По последним данным, 93% вариантов гена *LDLR* отнесены к категории патогенных, а 7% охарактеризованы как варианты неопределенной значимости [21]. В настоящее время известно более 2300 патогенных вариантов гена *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора ЛПНП [22]. Вторая по частоте причина возникновения семейной гиперхолестеринемии — изменения в гене *APOB* аполипопротеина В (апоВ) [10]. Причем, согласно результатам крупного европейского исследования (дети из 8 стран), распространенность патогенных вариантов гена *APOB* в различных популяциях сильно варьирует — от 0% в Греции до 39% в Чехии [23]. Интересно, что носители патогенного варианта гена *LDLR* имеют более высокие концентрации общего холестерина и ЛПНП, а также более выраженные проявления атеросклероза, чем носители патогенных вариантов гена *APOB* [10]. В 1–2% случаев семейная гиперхолестеринемия обусловлена изменением в гене *PCSK9* [18, 19]. *PCSK9* — белок, синтезируемый в печени и кишечнике и участвующий в разрушении рецепторов ЛПНП [17]. Уменьшение количества действующих рецепторов еще больше усиливает функциональную активность гена *PCSK9*, что, в свою очередь, активирует синтез липопротеидов, содержащих апоВ, в печени. В конечном итоге это также приводит к повышению концентрации общего холестерина [10, 18]. Изменения в генах *LDLRAP1* (адаптерный белок 1-го типа рецептора ЛПНП), *ABCG5* (член 5-го подсемейства G АТФ-связывающей кассеты), *ABCG8* (член 8-го подсемейства G АТФ-связывающей кассеты) и *CYP7A1* (холестерол-7- α -гидроксилаза) могут приводить к развитию очень редкой аутосомно-рецессивной (гомозиготной) формы семейной гиперхолестеринемии [10, 20].

Редкий вариант гена *APOE* был обнаружен в семье с семейной гиперхолестеринемией во Франции [11]. В 2022 г. во французской когорте пациентов с первичными дислипидемиями был исследован молекулярный спектр этого гена, что позволило выявить новые патогенные варианты гена *APOE*, которые, вероятнее всего, приводят к развитию семейной гиперхолестеринемии [11, 24]. Секвенирование генов *LDLR*, *PCSK9*, *APOB* и *APOE* выявило 76 носителей редкого варианта гена *APOE*. Кроме того, было обнаружено, что у носителей этого варианта гена *APOE* удается добиться большего снижения концентрации ЛПНП в ответ на статины, чем у носителей патогенных вариантов гена *LDLR* [24]. Ранее с развитием семейной гиперхолестеринемии связывали вариант гена *STAP1* (передающий сигнал адаптерный белок 1) [11]. Однако последующие исследования не подтвердили этиологическое значение гена *STAP1* [25, 26].

В 2018 г. впервые была опубликована информация об олигогенной семейной гиперхолестеринемии [27]. Для этой формы характерно сочетание гетерозиготного варианта в одном из трех генов (*LDLR*, *PCSK9* или *APOB*), вызывающих семейную гиперхолестеринемию, и гетерозиготного варианта в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *APOE* [11]. В Японии был зарегистрирован первый гетерозиготный фенотип семейной гиперхолестеринемии, вызванный олигогенными вариантами генов *PCSK9* и *ABCG5* [28]. В одномоментном исследовании, в котором принимали участие 500 пациентов с семейной гиперхолестеринемией старше 18 лет, было доказано, что при наличии патогенных вариантов одновременно в нескольких генах концентрация ЛПНП в плазме крови в среднем на 25% выше, чем при моногенной форме заболевания (6,8 ммоль/л против 5,4 ммоль/л) [27].

При сравнении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией у матери или отца было показано, что наследование болезни по отцовской линии ассоциировано с 1,5-кратным повышением риска возникновения ССЗ [29]. Схожие данные были получены в другом ретроспективном исследовании с участием более чем 1300 пациентов, занесенных во французский регистр семейной гиперхолестеринемии. Пациенты с материнским наследованием дефектного гена семейной гиперхолестеринемии реже имели семейный анамнез преждевременных сердечно-сосудистых событий [30]. Механизмы, лежащие в основе данного феномена, неизвестны [29].

Несмотря на широкие возможности современного генетического тестирования, примерно у 20% пациентов с фенотипическими проявлениями семейной гиперхолестеринемии не удается идентифицировать патогенный генетический вариант [11]. Причиной этого могут быть как наследование патогенных вариантов с низкой распространенностью, так и недостаточная чувствительность генетических методов исследования [11, 18].

Диагностика

Обнаружение семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте происходит, как правило, при биохимическом исследовании крови ребенка на фоне других соматических или инфекционных заболеваний [18]. Обусловлено это тем, что определение холестерина и его фракций не входит в объем диспансерного обследования (универсальный скрининг) российских детей.

Диагностические критерии

Предложено несколько критериев семейной гиперхолестеринемии. Они высокоспецифичны (специфичность около 99%), однако характеризуются относительно низкой чувствительностью (25–51%) [31]. Распространение получили так называемые голландские критерии (Dutch Lipid Clinics Network Criteria) для установления диагноза у взрослых, критерии Саймона Брума (Simon Broome Criteria), модифицированные критерии Европейского общества по атеросклерозу [10]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями [10] для установления семейной гиперхолестеринемии у детей в возрасте до 16 лет предлагается использовать критерии Саймона Брума (см. таблицу). Они удобны для применения в повседневной практике и не требуют проведения дорогостоящих лабораторных исследований [32].

Диагностика атеросклероза

Определение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий относят к основным методам ранней диагностики атеросклероза у детей с семейной гиперхолестеринемией [34]. Методика информативна еще до появления клинической картины ишемической болезни сердца [18]. D. Kusters и соавт. установили, что у детей с семейной гиперхолестеринемией уже в возрасте 8 лет наблюдается значимое увеличение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий по сравнению с их здоровыми братьями и сестрами [35]. В популяционном одномоментном исследовании, в котором приняли участие более 3700 человек в возрасте ≥ 45 лет, было выявлено, что увеличение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к увеличению толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий на 5,07 мкм, а с каждым повышением концентрации общего холестерина в плазме крови на 1 ммоль/л риск формирования каротидных бляшек увеличивается на 24% [36].

Скрининг

В 2021 г. педиатрический скрининг по выявлению пациентов с семейной гиперхолестеринемией был признан одним из лучших методов профилактики неинфекционных заболеваний (согласно критериям Public Health Best Practice Portal, организованного Европейской комиссией) [37]. Благодаря такому скринингу появляется возможность выявления детей с семейной гиперхолестеринемией уже в раннем возрасте, что в последующем

Таблица. Диагностические критерии Саймона Брума (перевод по версии [33])

Table. Simon Broome diagnostic criteria (translated according to version [33])

Диагноз	Критерии
Определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии	Общий холестерин > 6,7 ммоль/л или ЛПНП > 4,0 ммоль/л у ребенка < 16 лет Общий холестерин > 7,5 ммоль/л или ЛПНП > 4,9 ммоль/л у пациентов ≥ 16 лет плюс одно из нижеперечисленных Ксантомы сухожилий у пациента, или у родственника 1-й степени родства (родитель, брат, сестра, ребенок), или у родственника 2-й степени родства (дедушка, дядя, тетя) и/или Наличие патогенных вариантов генов <i>LDLR</i> , <i>PCSK9</i> и <i>APOB</i>
Вероятный диагноз семейной гиперхолестеринемии	Общий холестерин > 6,7 ммоль/л или ЛПНП > 4,0 ммоль/л у ребенка < 16 лет Общий холестерин > 7,5 ммоль/л или ЛПНП > 4,9 ммоль/л у взрослых ≥ 16 лет плюс одно из нижеперечисленных Инфаркт миокарда в анамнезе у родственника 2-й степени родства в возрасте до 50 лет или в возрасте до 60 лет у родственника 1-й степени родства и/или Общий холестерин > 7,5 ммоль/л у взрослого родственника 1-й или 2-й степени родства или > 6,7 ммоль/л у ребенка, брата или сестры в возрасте до 16 лет

позволит начать лечение путем изменения образа жизни и/или с помощью гиполипидемических препаратов, а также снизить риск развития ССЗ во взрослом возрасте [38]. Скрининг, как правило, основан на измерении концентрации общего холестерина, проведении секвенирования нуклеотидной последовательности 3–5 генов (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *PCSK9*) или их комбинации. Чувствительность и специфичность выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией при концентрации ЛПНП в плазме крови $\geq 3,5$ ммоль/л составляет 90,5 и 55,3% соответственно [39].

Выделяют три вида скрининга: оппортунистический, универсальный и каскадный. Оппортунистический скрининг семейной гиперхолестеринемии предполагает несистематизированное, спорадическое определение липидов у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в учреждения первичного звена здравоохранения по любым причинам [40, 41]. Универсальный скрининг семейной гиперхолестеринемии основан на массовом исследовании профиля липидов среди лиц в определенных возрастных группах [40, 41]. В Словении такой скрининг проводят в условиях детских поликлиник при участии всех детей в возрасте 5–6 лет [42], а в США — в отношении 9–11-летних [38]. Возраст 9–11 лет считается оптимальным для анализа липидов крови, так как гормональные изменения во время пубертатного периода могут снижать концентрацию ЛПНП, тем самым приводя к увеличению количества ложноотрицательных результатов [18, 38]. Согласно результатам крупного исследования (> 10 тыс. детей в возрасте 1–2 лет), одновременное измерение концентрации холестерина и проведение секвенирования позволили обнаружить 8 новых случаев (4 ребенка и 4 родителя) семейной гиперхолестеринемии на каждые 1000 обследованных [20, 43]. В 2021 г. в Чехии был инициирован пилотный проект универсального скрининга по определению концентрации липидов в пуповинной крови новорожденных с последующим генетическим тестированием младенцев с концентрацией ЛПНП выше 85-го перцентиля [37]. Один из вариантов популяционного скрининга внедряется также и в Германии. При этом у всех детей в возрасте 5–14 лет при плановом посещении педиатра проводится взятие образца крови для определения концентрации ЛПНП. Если концентрация ЛПНП превышает уровень, соответствующий 95-му перцентилю для детской популяции, ребенок направляется на молекулярно-генетическое тестирование [44].

На сегодняшний день каскадный скрининг является наиболее эффективным способом выявления новых пациентов с семейной гиперхолестеринемией [40, 45]. В ходе такого скрининга после выявления пациента с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией проводится дальнейшее обследование его близких родственников [41]. При выявлении нового носителя патогенного или вероятно-патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* его родственники также обследуются [18]. Семейную гиперхолестеринемия у родственников первой степени родства (родители, дети, братья и сестры) можно выявить с вероятностью 50%, второй (бабушки, дедушки, внуки, дяди, тети и племянники) и третьей степени (прадедушки, прабабушки и правнуки, двоюродные братья и сестры) — 25 и 12,5% соответственно [10]. Первой страной, в которой эффективно и на постоянной основе начал проводиться каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии, стали Нидерланды. В период с 1994 по 2014 г. в стране действовала общенациональ-

ная и субсидируемая государством программа каскадного скрининга для выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией. За этот период было выявлено более 28 тыс. пациентов с этим заболеванием. В связи с успешностью скрининга с 2014 г. он был интегрирован в систему здравоохранения Нидерландов [46]. В настоящее время каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии проводится в США, Великобритании, Испании, Дании, Норвегии и Новой Зеландии [41]. В России такая программа действует в 13 субъектах [41].

Сохраняются сложности и дифференциальной диагностики семейной гиперхолестеринемии и полигенной дислипидемии. Генетической основой последней является не моногенная мутация, а наличие патологических вариантов в разных генах, каждый из которых оказывает умеренное влияние на функцию белка [11, 47]. В связи с этим была разработана шкала оценки полигенного риска, в которой каждому варианту гена присваивается определенный вес и рассчитывается общая оценка. При повышении порогового значения устанавливается полигенная основа гиперхолестеринемии. Первая шкала была основана на учете 12 вариантов однонуклеотидных вариантов в 11 генах [11]. В последующем была предложена шкала, в которой предлагалось учитывать 165 однонуклеотидных вариантов 11 генов; диагностическая точность этой шкалы была значимо выше соответствующего показателя у шкал полигенного риска с меньшим количеством учитываемых генетических вариантов [47]. Вместе с тем было обнаружено, что более высокие баллы по шкале полигенного риска не коррелируют с концентрацией ЛПНП в плазме крови и не ассоциируют с высоким риском возникновения ранних сердечно-сосудистых событий [48]. Несмотря на часто равные концентрации ЛПНП в плазме крови при моногенной семейной гиперхолестеринемии и полигенной дислипидемии, пациенты с моногенной формой подвержены значительно более высокому риску раннего развития ИБС и имеют более слабое снижение ЛПНП на фоне терапии статинами [49].

Лечение

Лечение пациентов с семейной гиперхолестеринемией необходимо начинать сразу после установления диагноза [15, 50]. Основывается лечение в первую очередь на коррекции питания и изменении образа жизни [10, 15]. Ограничения питания не применяют лишь к детям первых двух лет жизни, так как в этом возрасте необходимо обеспечивать ребенка адекватным количеством калорий и питательных веществ [18]. М. Lamprorouliou и соавт. обнаружили, что у детей с дислипидемиями в возрасте от 3 до 14 лет, находившихся на грудном вскармливании менее 6 мес, концентрация ЛПНП была значительно выше по сравнению с теми, кто был на грудном вскармливании больше этого времени [51]. Более низкие концентрации общего холестерина и ЛПНП определены и у детей на исключительно грудном вскармливании в сравнении с детьми, получавшими адаптированные смеси [51, 52].

Коррекция питания

Основными факторами рациона питания, повышающими содержание общего холестерина в крови, являются насыщенные жиры и трансжиры и лишь в незначительной мере — холестерин продуктов питания [15]. Соответственно, ограничение потребления этих компонентов должно быть первым шагом терапии детей с семейной гиперхолестеринемией старше двух лет [15]. В настоящее время в странах Европейского союза и США

в практику лечения детей с семейной гиперхолестеринемией внедрены специальные липидснижающие диеты [51, 53]. Одни из самых распространенных — диеты CHILD-1 и CHILD-2, предложенные Американской академией педиатрии [54]. Пациентам старше года с отягощенным анамнезом по ССЗ, ожирением, сахарным диабетом или дислипидемией рекомендуется диета CHILD-1 [55], что позволяет снизить общее потребление жиров до 25–30% суточных калорий, насыщенных жиров — до 10% суточных калорий, ограничить ежедневное потребление холестерина до 300 мг/сут (ежедневная норма потребления холестерина с пищей для здоровых детей) [18, 53]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включавших в сумме данные более 11 тыс. участников, показал, что при соблюдении диеты CHILD-1 концентрация ЛПНП снижается в среднем на 12% по сравнению с исходными значениями в течение 3 мес [56]. Если повышенная концентрация ЛПНП сохраняется, ребенок может быть переведен на следующую ступень — диету CHILD-2. Последняя предполагает более строгое ограничение потребления насыщенных жиров и холестерина (насыщенных жиров — до $\leq 7\%$ суточных калорий, холестерина — до 200 мг/сут) [53]. В России данные диеты не включены в клинические рекомендации по ведению пациентов с семейной гиперхолестеринемией [10]. Результаты проспективного когортного исследования STRIP (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project) продемонстрировали, что диета с низким содержанием жиров (30–35% от необходимого количества суточной энергии) и холестерина (< 200 мг/день) позволяет добиться сокращения концентрации общего холестерина в сыворотке крови в среднем на 2 ммоль/л и при этом не оказывает негативного влияния на физическое, неврологическое и половое развитие детей [57]. Необходимо исключить из рациона питания ребенка с семейной гиперхолестеринемией фастфуд, снеки (продукты для легкого перекуса) и энергетические напитки [55]. Важно, чтобы дети питались регулярно, не переедали и не пропускали приемы пищи [55]. Последнее подтверждается результатами ретроспективного одномоментного исследования, согласно которым у детей с дислипидемией, питающихся один раз в день, концентрация общего холестерина и ЛПНП выше, чем у детей, принимающих пищу три и более раз в день [51]. Дополнительно для корректировки диеты и консультации по вопросам питания ребенка можно направить к детскому диетологу [55]. Важно также отметить, что ключевую роль в формировании здоровых привычек детей играют их родители, поэтому для повышения приверженности ребенка лечению рекомендуется вовлечение всей семьи [14, 55].

Эффективность таких пищевых добавок, как омега-3-ненасыщенные жирные кислоты, препараты псилиума и чеснока, у детей с семейной гиперхолестеринемией оценивалась в нескольких исследованиях [15]. Однако в настоящий момент эти препараты не включены в рекомендации по лечению семейной гиперхолестеринемии [15, 18].

Увеличение физической активности

Регулярная физическая активность детей с семейной гиперхолестеринемией способствует снижению массы тела и показателей липидного профиля [10]. Продолжительность ежедневных тренировок должна составлять не менее часа в день [55]. Вместе с этим необходимо сократить малоподвижные периоды на протяжении дня, и в частности продолжительность просмотра телевизора. Известно, например, что в возрасте 8–12 лет каждый

дополнительный час такого времяпрепровождения коррелирует с повышением концентрации триглицеридов и снижением ЛПВП [58].

Медикаментозное лечение

Статины

Статины — основа терапии пациентов с семейной гиперхолестеринемией любого возраста [10, 15]. Механизм их действия связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и снижением биосинтеза холестерина в печени [10, 15]. Кроме того, благодаря активизации рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности статины способствуют выведению ЛПНП из кровотока [59]. В России разрешены к применению у детей такие препараты, как аторвастатин, розувастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин и флувастатин [18]. Лечение начинают с минимальной дозы (розувастатин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут, правастатин 20 мг/сут, ловастатин 10 мг/сут) с последующим ее повышением каждые 6–8 нед при недостаточном ответе на терапию [18, 50]. В частности, у детей в возрасте 8–10 лет независимо от пола рекомендуется добиться снижения ЛПНП $< 4,0$ ммоль/л, или на 50% от исходных значений (до лечения), у детей старше 10 лет — $< 3,5$ ммоль/л, а при наличии ССЗ атеросклеротического генеза — $< 1,8$ ммоль/л [10, 15]. Для отслеживания нежелательных реакций у детей на статины каждые 6–12 мес необходимо определять активность трансаминаз и креатинфосфокиназы [15, 18]. У детей, в отличие от взрослых пациентов, нежелательные реакции на статины возникают крайне редко (частота — около 1%) и, как правило, проходят самопроизвольно [50, 60]. Метаанализ 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (средний возраст участников — 13 лет) показал, что статины хорошо переносятся в детском возрасте и не влияют на рост и половое развитие ребенка [61, 62]. Установлено также, что при начале терапии статинами в минимальной дозировке в 10-летнем возрасте к совершеннолетию концентрация ЛПНП в крови на 15% ниже, чем у нелеченых пациентов [15]. Показано также, что статины замедляют прогрессирующее увеличение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий у детей с семейной гиперхолестеринемией [63]. По данным многоцентрового исследования CHARON (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label), темпы увеличения толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий в группе детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 6–17 лет на фоне терапии статинами были в 2,5 раза ниже, чем в группе сиблингов без семейной гиперхолестеринемии. Это привело к тому, что уже через 2 года толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий в группах не различалась (хотя исходно толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий была выше в группе детей с семейной гиперхолестеринемией) [63].

Ингибитор абсорбции липидов

При недостижении целевой концентрации ЛПНП в течение 4–6 нед применения максимально переносимой дозировки статина рекомендуется добавление препарата с другим механизмом гиполлипидемического действия [55, 64]. В частности, в России у детей с 10 лет разрешен к применению селективный ингибитор всасывания липидов в кишечнике эзетимиб. Препарат хорошо переносится, может применяться при нарушениях функции печени и почек и в комбинации со статинами [15]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании

довании было установлено, что через 12 нед после начала терапии эзетимибом концентрация ЛПНП снижается на 27%, а концентрации общего холестерина — на 21% от исходного уровня [55]. При комбинации эзетимиба со статинами снижение концентрации ЛПНП < 3,5 ммоль/л было зарегистрировано более чем у 90% детей по сравнению с 53% детей, получавших только монотерапию статинами [55].

Ингибиторы PCSK9

У большого количества пациентов с семейной гиперхолестеринемией на моно- или комбинированной терапии не удается достичь целевых значений ЛПНП и таким образом снизить риск возникновения ранних ССЗ [14]. Так, по данным когортного исследования SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study, участники — пациенты ≥ 18 лет), в результате терапии статином (монотерапия или комбинация с эзетимибом) концентраций ЛПНП < 1,8 ммоль/л и < 2,5 ммоль/л удалось достичь лишь у около 5 и 22% пациентов соответственно. После добавления к этой терапии ингибиторов PCSK9 через 2,5 года целевое снижение ЛПНП было достигнуто у 67 и 80% соответственно [65]. В настоящее время ингибиторы PCSK9 алирокумаб и эволокумаб — два наиболее изученных препарата этой группы [64]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет, показали, что после 24 нед лечения в группе эволокумаба снижение концентрации ЛПНП было более выраженным, чем в группе плацебо (–44,5% против –6,2%) [66]. В России у детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемией старше 12 лет к применению разрешен только эволокумаб [10]. Препарат предотвращает деградацию рецепторов ЛПНП, увеличивая их доступность для циркулирующих частиц ЛПНП [67].

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот — препараты второй линии для лечения семейной гиперхолестеринемии [14]. Секвестранты желчных кислот снижают концентрацию ЛПНП на 10–20%, связывая желчные кислоты в просвете кишечника [14]. Однако их применение сопровождается высоким риском возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, стеаторея, повышенное газообразование) и снижения всасывания фолиевой кислоты и жирорастворимых витаминов [14, 18]. В России лекарственные препараты этой группы не разрешены для применения у детей [18].

Инновационные лекарственные средства

Ломитапид — ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов в печени [68]. Препарат вызывает снижение концентрации ЛПНП до 50% через 26 нед от начала лечения [64]. Во время терапии необходимо проводить мониторинг активности трансаминаз, так как частой нежелательной реакцией на ломитапид является жировая болезнь печени [59]. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что применение ломитапида может аннулировать потребность в аферезе липопротеидов у 80% пациентов в связи с выраженным (в среднем на 68%) снижением концентрации ЛПНП [64, 69]. У детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии применение ломитапида в течение 20 мес также приводит к значительному снижению концентрации ЛПНП, в среднем на 58% от исход-

ных значений показателя [70]. Однако этот препарат не разрешен для применения у детей и может назначаться только в рамках программы раннего доступа пациентов к незарегистрированным лекарственным средствам [70].

Мипомерсен — инъекционное лекарственное средство, ингибирующее продукцию всех липопротеинов, содержащих апоВ [15, 68]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что мипомерсен через 13 нед снижал концентрацию ЛПНП на 22% и апоВ — на 20%. Однако у пациента из основной группы на 15-й нед лечения развился умеренный стеатоз печени, обратимый после прекращения инъекций мипомерсена [71]. В Европейском союзе и США мипомерсен одобрен к применению у детей старше 12 лет [72]. В России препарат не зарегистрирован.

Эвинакумаб — ингибитор ANGPTL3 — может стать новым терапевтическим средством для лечения пациентов с дислипидемией [55]. ANGPTL3 — ангиопозитин-подобный белок 3, который играет ключевую роль в метаболизме липидов [72]. Его ингибирование в периферической крови позволяет добиться снижения концентрации триглицеридов и ЛПНП, при этом дефицит белка ассоциирован с относительно низким риском развития ССЗ [73]. Эвинакумаб одобрен к применению у детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в США с 12 лет [73]. В России ингибитор ANGPTL3 не зарегистрирован.

Инклизиран — молекула малой интерферирующей РНК, которая длительно ингибирует синтез PCSK9 [74, 75]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что инклизиран снижает концентрацию ЛПНП у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии на 48% по сравнению с плацебо [76]. Преимуществом данного препарата является длительный интервал дозирования (вводят подкожно 2–3 раза в год), что может повысить приверженность пациентов лечению [74]. На сегодняшний день безопасность, переносимость и эффективность использования инклизирана у детей в возрасте от 12 лет исследуется в двух многоцентровых исследованиях — ORION-13 и ORION-16 [77].

Аферез липопротеидов

В соответствии с российскими [10] и зарубежными клиническими рекомендациями [68] по ведению пациентов с семейной гиперхолестеринемией при отсутствии ответа на лекарственную терапию у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии или тяжелой гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии рекомендуется проведение афереза липопротеидов. Это дорогостоящая, но эффективная процедура экстракорпорального удаления липопротеидов из плазмы крови [14, 64]. С помощью афереза удается снизить концентрацию ЛПНП в среднем на 50–70% [68], а его результаты сохраняются до 2 нед [64]. Если не удастся достичь целевых значений ЛПНП, аферез липопротеидов проводят с периодичностью 1 раз в 1–2 нед у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и 1 раз в 2–4 нед — у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [10]. Однако это инвазивная манипуляция, которая негативно влияет на качество жизни пациента и может сопровождаться такими нежелательными реакциями, как кровопотеря, анемия, гипотензия, головные боли [55]. Аферез липопротеидов у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии рекомендуется начинать уже в 7-летнем возрасте [10].

Трансплантация печени

Трансплантация печени — дополнительный вариант лечения детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, у которых не удается достичь целевых значений ЛПНП при применении гиполипидемических препаратов и афереза липопротеидов [14, 17]. Частота применения этого метода в мире неизвестна по причине отсутствия глобального регистра пациентов с трансплантацией печени [78]. В результате успешной трансплантации удается восстановить активность рецепторов ЛПНП и таким образом добиться заметного (до 80% от исходных значений в течение месяца после операции) снижения концентрации ЛПНП [14, 78], а также быстрой регрессии кожных и сухожильных ксантом [78]. В Японии 10-летняя выживаемость после трансплантации печени превышает 70% [78]. В России пациентам с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии трансплантацию печени не проводят. Посттрансплантационные осложнения, нехватка доноров и необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии ограничивают более широкое применение этого метода лечения [14].

Прогноз

Семейная гиперхолестеринемия характеризуется ранним развитием атеросклероза вследствие длительного воздействия высоких концентраций циркулирующих ЛПНП на стенку артериальных сосудов [79]. При отсутствии лечения риск развития ИБС у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в 10–20 раз выше, чем у людей без гиперхолестеринемии [80]. Своевременное начало терапии статинами детей с семейной гиперхолестеринемией приводит к статин-опосредованному снижению ЛПНП, что предотвращает развитие ССЗ [15]. В частности, было установлено, что среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 30 лет, получавших лечение статинами с детства (все в течение 2 лет в рамках клинического исследования и 82% в течение последующих 10 лет в рамках обычной клинической практики), ИБС отсутствовала у 100% [81]. У родителей участников исследования, которым также был поставлен диагноз семейной гиперхолестеринемии, но лечение которых было начато позже подросткового периода, ИБС в возрасте 30 лет отсутствовала у 93% [81]. Известно также, что снижение концентрации ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциирует со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений на 22% [64].

Перспективные направления исследований

За последние 5 лет удалось добиться значительного прогресса в генной терапии болезней человека [82]. Применение генной терапии у больных с семейной гиперхолестеринемией может быть также перспективным методом лечения. В частности, учитывая, что семейная гиперхолестеринемия в 85–95% обусловлена патогенными вариантами в гене *LDLR*, восстановление его функции с помощью генных препаратов может привести к устойчивому снижению концентрации ЛПНП и регрессии атеросклеротических заболеваний с минимальными побочными эффектами [64]. Наиболее эффективным и точным методом коррекции нуклеотидной последовательности целевых генов является редактирование генома с использованием системы CRISPR/Cas-9 [83, 84]. В модели мышей с точечной мутацией гена *LDLR* применение системы CRISPR/Cas-9 позволяло добиться частичного восстановления экспрессии *LDLR* в гепатоцитах и, как следствие, значительного снижения концентрации общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП в крови, а также уменьшения размеров уже образовавшихся

атеросклеротических бляшек в аорте на 72% (в группе контроля не было зафиксировано уменьшения площади атеросклеротических бляшек) [84, 85].

В настоящее время активно изучают новые биомаркеры для диагностики дислипидемий еще на доклинической стадии как у взрослых, так и у детей [86]. Перспективными с этой точки зрения могут быть окисленные липиды (в частности, окисленные ЛПНП и окисленные фосфолипиды), липопротеин X (аномальный липопротеин, содержащий большое количество свободного общего холестерина и фосфолипидов, а также небольшое количество аполипопротеина E), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (ацетилгидролаза, активирующая тромбоциты), церамиды (компоненты клеточных мембран) [86]. Результаты проспективного когортного исследования, включавшего более 700 участников в возрасте старше 18 лет, продемонстрировали возможность использования соотношения окисленных фосфолипидов к апоВ как независимого (от традиционных факторов риска) предиктора 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий [86]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией также регистрируются повышенные концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, которые значительно снижались после начала терапии статинами и коррелировали с изменениями толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий [86]. Небольшое количество исследований новых диагностических биомаркеров семейной гиперхолестеринемии у детей ограничивает их применение в повседневной практике [86].

Исследования последних лет направлены также и на поиск новых неинвазивных способов скрининга семейной гиперхолестеринемии. Так, изучается эффективность скрининга семейной гиперхолестеринемии на основании данных о концентрации общего холестерина в слюне детей [87]. В частности, было установлено, что медиана концентрации общего холестерина в слюне у детей с семейной гиперхолестеринемией была выше, чем у пациентов без дислипидемии. Однако корреляции между уровнем общего холестерина в слюне и плазме обнаружено не было [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия — распространенное моногенное заболевание, протекающее с высокими концентрациями общего холестерина и ЛПНП в плазме крови. Длительное воздействие высоких концентраций атерогенных липопротеидов на стенку артериальных сосудов приводит к преждевременному развитию ИБС. Семейная гиперхолестеринемия наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, поэтому при выявлении носителя патогенного варианта необходимо обследование его родственников по принципу каскадного скрининга. Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний и повышенные концентрации общего холестерина и ЛПНП являются ключевыми критериями для направления ребенка к профильному специалисту (детскому кардиологу, прошедшему дополнительную подготовку по липидологии) для решения вопроса о необходимости проведения генетического тестирования. Лечение детей с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии необходимо начинать с модификации образа жизни и в первую очередь с назначения диеты с пониженным содержанием жиров и ограничением ежедневного потребления холестерина. В 8–10-летнем возрасте к терапии могут быть добавлены гиполипидемические препараты. Детям с гомозиготной формой семейной гиперхолестери-

немии медикаментозное лечение необходимо назначить сразу после установления диагноза. Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у детей и своевременное начало адекватной липидснижающей терапии позволяют уменьшить риск прогрессирования атеросклероза и, как следствие, риск инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Казанского государственного медицинского университета, грант Международного научного совета для молодых ученых (получатель — Салахова К.Р., 2022).

FINANCING SOURCE

The study was carried out with the financial support of Kazan State Medical University, grant from the International research board for young scientists (recipient — K.R. Salakhova, 2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Cardiovascular diseases. In: *World Health Organization: Official website*. Available online: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Accessed on April 12, 2023.
- Маль Г.С., Смахтина А.М. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2021. — Т. 9. — № 32. — С. 43–51. — doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51> [Mal GS, Smakhtina AM. Secondary hyperlipidemia: definition, phenotypes and inducing factors. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2021;9(32):43-51. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51>]
- Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee ZV. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Preventive Medicine Reports*. 2022;27:a101819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101819>
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — № 3. — С. 393–401. — doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401> [Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2018;14(3):393–401. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401> (In Russ).]
- Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2009. — Т. 88. — № 5. — С. 16–21. [Sadykova DI, Lutfullin IY. Primary arterial hypertension and myocardial hypertrophy in children and adolescents. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2009;88(5):16–21. (In Russ).]
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361–2371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
- Gujral J, Gupta J. Pediatric Dyslipidemia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585106>. Accessed on July 28, 2022.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(1):95–106. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.1.95>
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650–1656. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>
- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А. И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз*. — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 58–98. [Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerоз*. 2019;15(1):58–98. (In Russ).]
- Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic heterogeneity of Familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3224. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043224>
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of Familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–2566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
- Toft-Nielsen F, Emanuelsson F, Benn M. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities-systematic review and meta-analysis. *Front Genet*. 2022;13:840797. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.840797>
- Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent advances on Familial Hypercholesterolemia in children and adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
- Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2023. — № 1. — С. 5–18. — doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001> [Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the renaissance registry. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;(1):5–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>]
- Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 118–128. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128> [Leontyeva IV. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):118–128. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128>]
- Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 27–40. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40> [Leontyeva IV. Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):27–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40>]

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Д.И. Садыкова

<https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

К.Р. Салахова

<https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>

Л.Ф. Галимова

<https://orcid.org/0000-0001-5576-5279>

Е.С. Сластникова

<https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>

Ч.Д. Халиуллина

<https://orcid.org/0000-0001-6667-7725>

19. Исаева А.С., Исакова Е.А. Генетические причины нарушений липидного обмена // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. — 2018. — № 17-2. — С. 34–39. [Isayeva A, Isakova Y. Genetic causes of lipid metabolism disorders. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018;(17-2): 34–39. (In Russ).]
20. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022;43(4):611–653. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab037>
21. Futema M, Taylor-Beadling A, Williams M, Humphries SE. Genetic testing for familial hypercholesterolemia-past, present, and future. *J Lipid Res*. 2021;62:100139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100139>
22. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, et al. The clinical genome resource (clingen) familial hypercholesterolemia variant curation expert panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med*. 2022;24(2):293–306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012>
23. Futema M, Ramaswami U, Tichý L, et al. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2021;319:108–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008>
24. Abou Khalil Y, Marmontel O, Ferrières J, et al. APOE molecular spectrum in a French cohort with primary dyslipidemia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5792. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105792>
25. Cao YX, Sun D, Liu HH, et al. Improvement of definite diagnosis of familial hypercholesterolemia using an expanding genetic analysis. *JACC Asia*. 2021;1(1):82–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.04.001>
26. Loaliza N, Hartgers ML, Reeskamp LF, et al. Taking one step back in familial hypercholesterolemia: STAP1 does not alter plasma LDL (Low-Density Lipoprotein) cholesterol in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):973–985. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313470>
27. Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018;(6):1436–1444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.006>
28. Nishikawa R, Furuhashi M, Hori M, et al. A resuscitated case of acute myocardial infarction with both familial hypercholesterolemia phenotype caused by possibly oligogenic variants of the PCSK9 and ABCG5 genes and type I CD36 deficiency. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(4):551–557. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.58909>
29. Paquette M, Fantino M, Bernard S, Baass A. Paternal inheritance predicts earlier cardiovascular event onset in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021;329:9–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.006>
30. Mourre F, Giorgi R, Gallo A, et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia gene mutation predisposes to coronary atherosclerosis as assessed by calcium score in adulthood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(2):94–103. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318119>
31. Abdul-Razak S, Rahmat R, Mohd Kasim A, et al. Diagnostic performance of various familial hypercholesterolaemia diagnostic criteria compared to Dutch lipid clinic criteria in an Asian population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):264. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0694-z>
32. Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, et al. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*. 2014;29(2):85–91. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2014.22>
33. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2016. — № 4. — С. 21–29. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2016;(4):21–29. (In Russ).]
34. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Сланикова Е.С. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 5. — С. 152–154. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154>
- [Sadykova DI, Galimova LF, Leontyeva IV, Slastnikova ES. Estimation of the thickness of the intima-media complex in children with familial hypercholesterolemia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(5): 152–154. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154>]
35. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307–310. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>
36. Pan J, Liu J, Wang H, et al. Association of carotid atherosclerosis with lipid components in asymptomatic low-income Chinese: a population-based cross-sectional study. *Front Neurol*. 2020;11: 276. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00276>
37. Gidding SS, Wiegman A, Grosej U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(18): 2301–2311. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>
38. Schefelker JM, Peterson AL. Screening and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Med*. 2022; 11(21):6479. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11216479>
39. Šuštar U, Mlinarič M, Kovač J, et al. Universal screening is an effective strategy for detecting patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2022;355:7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.021>
40. Alonso R, Perez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: current perspectives on improving patient care. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:11–25. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S192401>
41. Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Сланикова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 191–196. — doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348> [Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Usova NE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):191–196. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>]
42. Grosej U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*. 2018;277:383–391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858>
43. Medeiros AM, Bourbon M. Genetic testing in familial hypercholesterolemia: is it for everyone? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(4): 127–132. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01091-5>
44. Sanin V, Schmieder R, Ates S, et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health*. 2022; 32(3):422–428. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac007>
45. Lazaro P, Perez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260–271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>
46. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:77–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019>
47. Vanhoye X, Bardel C, Rimbert A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. *Transl Res*. 2022;22:1931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.12.002>
48. Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, et al. Polygenic risk score for hypercholesterolemia in a Brazilian familial hypercholesterolemia cohort. *Atheroscler Plus*. 2022;49:47–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2022.06.002>
49. Tandirerung FJ. The clinical importance of differentiating monogenic familial hypercholesterolemia from polygenic hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1669–1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01783-5>
50. Martin AC, Gidding SS, Wiegman A, et al. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2017;58(9):1765–1776. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.S074039>

51. Lampropoulou M, Chaini M, Rigopoulos R, et al. Association between serum lipid levels in Greek children with dyslipidemia and Mediterranean diet adherence, dietary habits, lifestyle and family socioeconomic factors. *Nutrients*. 2020;12(6):1–15. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061600>
52. Hui L, Kwok ME, Nelson AE, et al. Breastfeeding in infancy and lipid profile in adolescence. *Pediatrics*. 2019;143(5):1–8. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3075>
53. Williams LA, Wilson DP. Nutritional management of pediatric dyslipidemia. In: *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395582>. Accessed on November 01, 2022.
54. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–S256. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
55. Fiorentino R, Chiarelli F. Treatment of dyslipidaemia in children. *Biomedicines*. 2021;9(9):1078. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091078>
56. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(4):632–646. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.632>
57. Simell O, Niinikoski H, Rönnemaa T, et al. Cohort Profile: the STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an Infancy-onset Dietary and Life-style Intervention Trial. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):650–655. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyn072>
58. Manousaki D, Barnett TA, Mathieu ME, et al. Tune out and turn in: the influence of television viewing and sleep on lipid profiles in children. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):1173–1184. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0527-5>
59. Langslet G, Johansen AK, Bogsrud MP, et al. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues. *Am J Prev Cardiol*. 2021;6:100180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100180>
60. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11:CD006401. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>
61. Tada H, Takamura M, Kawashiri M. Familial Hypercholesterolemia: a narrative review on diagnosis and management strategies for children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:59–67. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S266249>
62. Anagnostis P, Vaitisi K, Kleitsioti P, et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine*. 2020;69(2):249–261. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02302-8>
63. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: The CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136(4):359–366. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158>
64. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, et al. Familial Hypercholesterolemia: new horizons for diagnosis and effective management. *Front Pharmacol*. 2018;9:1–29. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00707>
65. Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, et al. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience. *J Clin Lipidol*. 2021;15(4):584–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.04.011>
66. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019910>
67. Ito MK, Sanros RD. PCSK9 Inhibition with monoclonal antibodies: modern management of hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):7–32. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.766>
68. Lee CJ, Yoon M, Kang HJ, et al. 2022 Consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea. *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):931–944. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.121>
69. Erasmo L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of Familial Homozygous hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017;34(5):1200–1210. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0531-x>
70. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-World outcomes with lomitapide use in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Adv Ther*. 2019;36(7):1786–1811. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00985-8>
71. Visser ME, Akdim F, Tribble DL, et al. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2010;51(5):1057–1062. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M002915>
72. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711–720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
73. Hermel M, Lieberman M, Slipczuk L, et al. Monoclonal antibodies, gene silencing and gene editing (CRISPR) therapies for the treatment of hyperlipidemia-the future is here. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):459. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020459>
74. Roch VZ, Santos R. Past, Present, and future of Familial Hypercholesterolemia management. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(4):28–35. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.887>
75. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, et al. Role of PCSK9 Inhibitors in patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):279–295. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.964>
76. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;16;382(16):1520–1530. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
77. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, et al. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(9):1361–1368. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac025>
78. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(2):121–127. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.RV17029>
79. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022;185(10):1630–1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004>
80. Berta E, Zsiros N, Bodor M, et al. Clinical aspects of genetic and non-genetic cardiovascular risk factors in familial hypercholesterolemia. *Genes*. 2022;13(7):1–19. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13071158>
81. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, et al. Patients with familial hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *Circulation*. 2013;128(Suppl 22):A17837.
82. Kesavan G. Innovations in CRISPR-Based Therapies. *Mol Biotechnol*. 2023;65(2):138–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00411-x>
83. Asmamaw M, Zawdie B. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics*. 2021;15:353–361. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S326422>
84. Anouri F, Santos RD. New trends and therapies for familial hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022;11(22):6638. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11226638>
85. Zhao H, Li Y, He L, et al. In Vivo AAV-CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2020;141(1):67–79. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042476>
86. Močnik M, Marčun Varda N. Lipid biomarkers and atherosclerosis-old and new in cardiovascular risk in childhood. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2237. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032237>
87. Fricaudet M, Di-Filippo, Mouli P, et al. Performance assessment of salivary screening in familial hypercholesterolemia in children. *Atherosclerosis*. 2021;331:E183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.558>

Е.В. Сибирская^{1, 2, 3, 4}, И.В. Караченцова¹, А.Р. Минажетдинова¹, М.Ю. Чернышева¹,
А.А. Хайруллина¹

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Московская область,
Российская Федерация

³ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Пренатальная и постнатальная диагностика внутриутробного перекрута кисты яичника

Контактная информация:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, e-mail: 5053104@list.ru

Статья поступила: 14.03.2023, принята к печати: 16.06.2023

Внутриутробный перекрут кисты яичника является наиболее частым осложнением кист яичников у внутриутробного ребенка. В постнатальном периоде данная патология протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику, в особенности если признаки перекрута не были обнаружены до рождения. В данном обзоре представлены критерии, используемые в пре- и постнатальной диагностике перекрута кисты яичника. Выделены основные ультразвуковые маркеры, рассмотрены возможности использования МРТ. Своевременная диагностика данного состояния в пренатальный период способствует более тщательному обследованию ребенка после рождения, что позволит определить тактику ведения, сохранить репродуктивную функцию девочки и избежать осложнений со стороны других органов и систем.

Ключевые слова: внутриутробный перекрут кисты яичника, киста яичника у внутриутробного ребенка, пренатальная диагностика, постнатальная диагностика

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Минажетдинова А.Р., Чернышева М.Ю., Хайруллина А.А. Пренатальная и постнатальная диагностика внутриутробного перекрута кисты яичника. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(3):241–245. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2578>

ВВЕДЕНИЕ

Кисты яичников — наиболее частые аномалии брюшной полости у внутриутробного ребенка, встречающиеся примерно в 1 случае на 2000–3000 родов [1]. Вопрос этиологии кист яичников у внутриутробного ребенка остается открытым, однако предполагается, что в их

развитии основную роль играет стимуляция яичников внутриутробного ребенка материнскими эстрогенами, фетальными гонадотропинами и хорионическим гонадотропином. Также известно, что частота встречаемости увеличивается при беременностях, осложненных сахарным диабетом матери, резус-иммунизацией

Elena V. Sibirskaya^{1, 2, 3, 4}, Irina V. Karachentsova¹, Alsu R. Minazhetdinova¹, Mariya Yu. Chernysheva¹,
Adelina A. Khairullina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Center for Adolescent Reproductive Health of the Moscow Region, Moscow Region, Russian Federation

³ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Prenatal and Postnatal Diagnosis of Intrauterine Ovarian Torsion

Intrauterine ovarian torsion is the most common complication of ovarian cysts in fetuses. This pathology is asymptomatic in the postnatal period, thus, it is difficult to diagnose especially in cases then torsion signs were not revealed before birth. This review presents the criteria used in pre- and postnatal diagnosis of ovarian torsion. The main ultrasound markers were identified, as well as the possibilities of using MRI were considered. Timely diagnosis of this pathology in prenatal period contributes to more careful examination of the child after birth. This will determine the management tactics, preserve girl's reproductive function, and avoid any complications from other organs and systems.

Keywords: ovarian torsion, intrauterine ovarian cyst, prenatal diagnosis, postnatal diagnosis

For citation: Sibirskaya Elena V., Karachentsova Irina V., Minazhetdinova Alsu R., Chernysheva Mariya Yu., Khairullina Adelina A. Prenatal and Postnatal Diagnosis of Intrauterine Ovarian Torsion. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023; 22(3):241–245. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2578>

и преэклампсией [2]. Кроме того, повышенные уровни тиреотропного гормона (ТТГ) могут имитировать эффекты высокого уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), что объясняется структурным сходством между вышеупомянутыми гормонами, а также их рецепторами, вызывая аналогичные, как и при стимуляции другими материнскими гормонами, осложнения в виде кист яичников внутриутробного ребенка [3].

В большинстве случаев неонатальные кисты яичников имеют благоприятный прогноз, однако существует ряд осложнений, среди которых наиболее распространенным является внутриутробный перекрут кисты яичника (50–78%). Это диктует необходимость тщательного обследования при подозрении на данную патологию для своевременного лечения и сохранения репродуктивной функции [4].

Перекрут кисты яичника представляет собой полный или частичный перекрут яичника на его связках, который в конечном итоге приводит к нарушению кровообращения в яичнике и его некрозу [5]. В некоторых случаях (11%) перекрут кисты яичника сопровождается кровоизлиянием с формированием геморрагической кисты [6]. Такие кисты сопряжены с более значительным риском, так как возможна их перфорация [7].

Более высокая вероятность перекрута кист яичника у внутриутробного и новорожденного ребенка обусловлена особенностями их связочного аппарата, отличающимися от такового у взрослых: он обладает меньшей прочностью вследствие недостаточного синтеза коллагена и более высокой растяжимостью за счет действия плацентарных и материнских эстрогенов. Кроме того, анатомическими предпосылками объясняется наиболее частая локализация кист и, как следствие, перекрута — в брюшной полости справа. Кисты у внутриутробного ребенка преимущественно располагаются в брюшной полости из-за относительно небольших размеров малого таза [8]. Факт того, что данная патология обнаруживается чаще справа, связывают с более тесным анатомическим расположением сигмовидной кишки и левого яичника [9, 10].

Внутриутробный перекрут кисты яичника является хирургической патологией и в некоторых случаях требует оперативного лечения в постнатальном периоде [11]. Несмотря на то, что в большинстве случаев данное осложнение протекает бессимптомно, оно может не только повлечь за собой утрату репродуктивной функции, но и стать причиной жизнеугрожающего состояния новорожденной. С перекрутом кисты яичника связывают развитие респираторного дистресса плода, дистопии плечиков, синдрома внезапной детской смерти [7].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Знание диагностических признаков данной патологии позволяет выбрать грамотную тактику ведения пациентки с наиболее благоприятным прогнозом. Важность тщательной диагностики определяется и сложностями в ведении пациенток с бессимптомным течением. В таких случаях рекомендуется проведение хирургического вмешательства в случае больших (≥ 4 мм) или сложных кист [1].

Как в пре-, так и в постнатальном периоде ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее информативным методом диагностики кист яичников [12, 13].

В современной литературе существует ультразвуковая классификация, согласно которой выделяют два вида кист яичника — простые и сложные. Простая киста яичника — это однокамерная киста, имеющая правильные очертания, тонкую стенку и однородное внутрикистозное содержимое. Сложные кисты, напротив, имеют утолщенную стенку, неоднородное содержимое с кровоизлияниями, перегородками и вегетациями [14].

Другим важным ультразвуковым параметром является размер кисты. При этом минимальным размером среза для диагностики кисты яичника считают 20 мм, жидкостные образования менее этого размера идентифицируются как фолликул яичника. По размеру кисты также делят на две группы — большого и малого размера, пограничным между ними считают значение в 40 мм. Известно, что риск осложнений, в том числе перекрута, значительно выше в категории сложных кист большого размера по сравнению с простыми кистами малого размера [9, 15, 16].

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Перекрут кисты яичника наиболее часто происходит внутриутробно (92%), хотя возможна и постнатальная прогрессия кисты яичника с развитием осложнений. В пренатальном периоде киста яичника диагностируется во время рутинного скрининга беременной, обычно в III триместре. По различным данным, визуализация становится возможной в среднем в 24–37 нед беременности [6, 8].

Клиническая картина

В литературе описан косвенный маркер, который можно обнаружить при перекруте кисты яичника при проведении кардиотокографии (КТГ) или аускультации внутриутробного ребенка, — это развитие тахикардии [6, 12]. Данное проявление может быть симптомом анемии, обусловленной обширным внутрикистозным кровоизлиянием или сдавлением сосудов яичника вследствие перекрута, которые приводят к нарушению гемодинамики и развитию гипоксии внутриутробного ребенка. Также существуют данные о развитии многоводия, что является следствием обструкции тонкой кишки при ее механическом сдавлении кистой [12]. При высокой обструкции пищеварительного тракта внутриутробного ребенка происходит нарушение заглатывания и адсорбции амниотической жидкости, возникает полигидроамнион.

Ультразвуковое исследование

Диагностика перекрута кисты яичника во время беременности затруднена. Существует известный ультразвуковой маркер перекрута яичника — жидкостной уровень [14], однако во внутриутробном периоде он определяется реже, чем после рождения, поэтому стоит выделить некоторые другие признаки, позволяющие заподозрить данное осложнение. Патогномичным признаком яичникового происхождения кисты внутриутробного ребенка также считается признак «дочерней кисты», который указывает на наличие вторичной кисты меньшего размера в полости первичной кисты [3].

При обнаружении ультразвуковых признаков сложной кисты яичника больших размеров стоит задуматься об уже имеющемся внутриутробном перекруте или высокой вероятности его возникновения в течение беремен-

ности. Несмотря на известную взаимосвязь размера и характера кист и развития осложнений, вероятность перекрута простых и малых кист яичников также существует, что неоднократно описывалось в литературе [8, 14, 15]. Следовательно, обнаружение любой кисты яичника в пренатальном периоде является показанием для более тщательного мониторингования внутриутробного ребенка до конца беременности и после рождения.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является альтернативой для пренатальной оценки структур внутриутробного ребенка в случаях, когда ультразвуковая визуализация затруднена, что может быть связано с положением внутриутробного ребенка, маловодием, многоводием, повышенной массой тела матери [12]. Показанием для проведения пренатального МРТ-исследования является необходимость исключения или подтверждения перекрута кисты яичника [9]. Кроме того, благодаря этому исследованию можно исключить многие патологии, схожие по УЗ-картине с внутриутробным перекрутом кисты яичника, такие как злокачественные новообразования яичника. При перекруте на МРТ-снимке визуализируются увеличенный яичник неоднородной структуры и киста, внутри которой будет определяться признак жидкостного уровня — маркер, позволяющий исключить злокачественную опухоль яичника [12].

ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев (80%) внутриутробный перекрут кисты яичника возможно впервые визуализировать лишь после рождения. При обнаружении кисты яичника внутриутробно в первые недели жизни проводят обследование новорожденной с целью подтверждения диагноза и динамической оценки для исключения возможного перекрута. Такая стратегия может исключить неоправданное хирургическое вмешательство в неонатальном периоде [17].

При ранней диагностике перекрута возможно проведение более щадящего хирургического вмешательства — раскручивания кисты с максимальным сохранением неповрежденной ткани яичника. При позднем обнаружении перекрута возникают необратимые некротические изменения яичника, что делает его сохранение невозможным, и единственным вариантом лечения в таком случае является овариоэктомия. Кроме того, перекрут кисты может привести к таким состояниям, как кишечная непроходимость, отек половых губ, респираторные расстройства, аутоампутация яичника с последующей миграцией кальцифицированных масс, в связи с чем необходима как можно более ранняя диагностика, чтобы избежать увеличения объема хирургического вмешательства [7, 14].

Клиническая картина

В большинстве случаев течение перекрута кисты яичника в постнатальном периоде бессимптомно [10]. Редко внутриутробный перекрут может проявляться абдоминальной болью, увеличением объема живота, лихорадкой, рвотой [4]. Также в раннем неонатальном периоде перекрут может сопровождаться ярким проявлением гормонального криза: нагрубанием молочных желез и вагинальным кровотечением [7].

Ультразвуковое исследование

При постнатальной сонографии внутриутробный перекрут яичника определяется в виде сложной кисты с признаками внутреннего кровоизлияния, что будет сопровождаться выявлением при УЗИ гиперэхогенного содержимого и жидкостного уровня [14, 18].

Кроме того, кисты при перекруте имеют аномальную эхогенность стенок, которая проявляется либо признаком двойной стенки, либо толстой гиперэхогенной стенкой. Признак двойной стенки на УЗИ может быть также обнаружен и при кишечной дубликативной кисте [16]. Следовательно, при обнаружении в брюшной полости образования с двойной стенкой следует дифференцировать эти два состояния.

Еще одним косвенным признаком перекрута на сонограмме является признак «ажурной сети». При перекруте в пределах кисты формируется кровоизлияние, а на ультразвуковой картине участок кровоизлияния кажется гиперэхогенным по сравнению с прилегающей нормальной паренхимой яичника. В острой стадии перекрута формируется сгусток, затем он подвергается гемолизу, что приводит к появлению тонких эхогенных ретикуляций, визуально схожих с волокнами ажурной сети. Такая ультразвуковая находка хоть и является неспецифичной для перекрута яичника, имеет значение в оценке временной эволюции геморрагической кисты яичника и помогает в ее диагностике [16].

В некоторых случаях при проведении постнатального УЗИ можно заметить кальцификацию вдоль стенки кисты. Как и выявление повышенной эхогенности и утолщения стенки, данный признак отражает ишемическое изменение стенки кисты с ее последующим обызвествлением.

ДИАГНОСТИКА ИСХОДОВ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРЕКРУТА ЯИЧНИКОВ

Значение динамического наблюдения также определяется возможностью крайних исходов внутриутробного перекрута кисты яичника — самораскручивания и регресса кисты яичника или же его аутоампутации [9, 18].

Аутоампутация яичника — возможный конечный результат перекрута яичника при его хроническом течении. При формировании перекрута кисты в процесс вовлекаются сосуды, следовательно, происходит нарушение кровоснабжения яичника, в конечном итоге приводящее к некрозу. А одним из исходов некроза, как известно, является аутоампутация.

Поскольку аутоампутация встречается довольно редко, в литературе нет единого мнения относительно ее диагностики [9]. Как правило, при проведении УЗИ в брюшной полости или в полости малого таза обнаруживается свободно плавающая кистозная масса с возможной кальцификацией. По мнению большинства авторов, следует расценивать как признак аутоампутации изменение расположения яичника на фоне сложных кист [16]. Однако у новорожденных и детей грудного возраста яичники более подвижны, чем у пациентов старшего возраста, поэтому изменение локализации яичника не всегда указывает на наличие аутоампутации, что вызывает трудности в постановке диагноза [6]. Для проведения дифференциальной диагностики ряд авторов также предлагают идентифицировать кистозные массы в разных позициях и сравнивать пренатальные и постнатальные ультразвуковые снимки [9].

Магнитно-резонансная томография

При сомнительном диагнозе или подозрении на злокачественное образование проводится МРТ. Данное исследование обладает значительной диагностической ценностью, так как может помочь подтвердить или опровергнуть диагноз, при необходимости вовремя провести хирургическое лечение и, тем самым, предотвратить возможные осложнения [9].

Необходимо понимать, что точный диагноз может быть установлен лишь при обнаружении перекрута кисты яичника интраоперационно с последующим гистологическим заключением по результатам исследования удаленного образования [12]. Гистологическое исследование необходимо для того, чтобы оценить тип кисты и направить пациента на дальнейшее обследование в зависимости от результата. Большинство кист яичников, обнаруживаемых у внутриутробных детей и новорожденных, имеют фолликулярную или текалютеиновую природу (93%) и связаны с гормональным дисбалансом, возникающим во время беременности [9]. При гистологическом описании препарата отмечаются дистрофические изменения стромы яичника, кальцификация, кровоизлияния и обширный коагуляционный некроз [4].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для дифференциальной диагностики кистозных образований малого таза внутриутробного ребенка важное значение имеет определение признаков, отличающих кисты яичников от неовариальных кист. Согласно исследованию, проведенному Канадским консорциумом исследований в области детской хирургии, на неовариальное происхождение указывают четкое определение органа происхождения, выявление на более ранних сроках беременности (23,5 нед против 33,5 нед), меньший диаметр при первичном обнаружении пренатальной кисты (15,8 мм против 39,7 мм) и изменение характера кисты при ультразвуковом исследовании (от простого к сложному) [19].

Перекрут кисты яичника требует проведения тщательной дифференциальной диагностики, так как за вышеописанными ультразвуковыми признаками могут скрываться патологии не только репродуктивной системы, но и желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы.

Одним из наиболее часто встречающихся диагнозов, который может быть описан с помощью пренатального ультразвукового исследования и требует дифференциальной диагностики с кистой яичника, является киста почки. Кисты почек бывают одиночными и множественными и обнаруживаются в области почек, при этом могут визуализироваться изменения архитектоники почек. Также для дифференциальной диагностики рассматриваются гидронефроз и уретероцеле. Гидронефроз описывается как образование, прилегающее к позвоночному столбу и деформирующее почечную лоханку, уретероцеле же располагается у места впадения в мочевой пузырь.

Образования в желудочно-кишечном тракте, которые можно принять во внимание, часто легко диагностируются, поскольку они прикрепляются к соответствующим органам и не имеют признаков, характерных для кист яичника [3]. Как правило, сузить диагностический поиск можно, опираясь на анатомические вза-

имосвязи и сопутствующие находки, такие как сигнатура стенки кишки, наблюдаемая при дублирующих кистах; кальцификации, наблюдаемые при псевдокистах мекония; связь с печеночной артерией при кистах холедоха. Также в диагностике помогает ориентироваться окружающая паренхима, в частности при кистах печени, селезенки, поджелудочной железы или надпочечников [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика внутриутробного перекрута кисты яичника имеет ряд особенностей, которые важно учитывать для выбора правильной стратегии ведения, которая позволит избежать возможных осложнений и определить адекватный объем хирургического вмешательства.

Главными ультразвуковыми маркерами внутриутробного перекрута кисты яичника являются жидкостной уровень и гиперэхогенное внутрикистозное включение. Однако данные признаки не всегда обнаруживаются в пренатальном периоде. Оценка состояния внутриутробного и новорожденного ребенка, а также такие ультразвуковые критерии, как признак ажурной сети и признак двойной стенки, могут говорить о возможности перекрута кисты яичника и являются критериями для проведения дифференциальной диагностики.

Стоит отметить, что ультразвуковая характеристика кисты не является главным предиктором возникновения перекрута, и даже при отсутствии показаний к хирургическому вмешательству мониторинг новорожденной должен продолжаться до полного регресса кисты.

Рутинный алгоритм диагностики не включает в себя МРТ, однако ее использование в определенных ситуациях необходимо для выбора дальнейшей тактики ведения пациентки.

Таким образом, тщательное пре- и постнатальное мониторирование с пониманием всех диагностических нюансов способствует своевременному началу лечения и сохранению репродуктивного здоровья пациентки.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

А.Р. Минажетдинова

<https://orcid.org/0009-0007-9227-6803>

М.Ю. Чернышева

<https://orcid.org/0000-0002-6450-3905>

А.А. Хайруллина

<https://orcid.org/0009-0004-7118-4270>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nitta H, Kinjo T, Kinjo Y, et al. Fetal ovarian cyst with prenatal torsion of the pedicle diagnosed in the third trimester: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2022;36: e00443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00443>
- Cass DL. Fetal abdominal tumors and cysts. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1530–1541. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-20-440>
- Rotar IC, Tudorache S, Staicu A, et al. Fetal Ovarian Cysts: Prenatal Diagnosis Using Ultrasound and MRI, Management and Postnatal Outcome — Our Centers Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(1):89. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010089>
- Matthews MAB, Raval MV, Watkins DJ, King D. Diagnosis and Management of an Ovarian Cyst Complicated by Torsion In Utero: A Case Report. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2014;(2)20–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.11.011>
- Riccabona M, Lobo ML, Ording-Muller LS, et al. European Society of Paediatric Radiology abdominal imaging task force recommendations in paediatric urology, part IX: Imaging in anorectal and cloacal malformation, imaging in childhood ovarian torsion, and efforts in standardising paediatric urology terminology. *Pediatr Radiol*. 2017;47(10):1369–1380. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3837-6>
- Иваницкая О.Н., Одегова Н.О., Андреева Е.Н. Кисты яичников у плодов. Особенности пренатальной диагностики и постнатальный исход // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2020. — Т. 20. — № 1. — С. 73–80. — doi: <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001173> [Ivanitskaya ON, Odegova NO, Andreeva EN. Ovarian cysts in fetuses — features of prenatal diagnosis and postnatal outcome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):73–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001173>]
- Тайц А.Н., Иванов Д.О., Рухляда Н.Н., Малышева А.А. Опыт диагностики и лечения грудных детей с опухолевыми образованиями яичников // *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения: сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 г.* / под ред. А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, М.Ф. Ипполитовой. — СПб.: Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины»; 2018. — С. 59–66. [Taits AN, Ivanov DO, Rukhlyada N.N., Malysheva AA. Opyt diagnostiki i lecheniya grudnykh detei s oprukhlevyymi obrazovaniyami yaichnikov. *Sovremennye problemy podrostkovoï meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskije chteniya: Proceedings of the 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, November 29–30, 2018*. Simakhodskii AS, Novikov VP, Ippolitova MF, eds. St. Petersburg: St. Petersburg Public Foundation “Support for Medicine”; 2018. pp. 59–66. (In Russ).]
- Ogul H, Havan N, Pirimoglu B, et al. Prenatal and Postnatal Ultrasonographic Findings of the Torsioned Ovarian Cyst: A Case Report and Brief Literature Review. *Int Surg*. 2015;100(3):514–517. doi: <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-14-00005.1>
- Nursun Ozcan H, Balci S, Ekinci S, et al. Imaging Findings of Fetal-Neonatal Ovarian Cysts Complicated With Ovarian Torsion and Autoamputation. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):185–189. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13426>
- Адамян Л.В., Дьяконова Е.Ю., Сибирская Е.В. и др. Хирургическая тактика при перекруте придатков матки у детей // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2014. — № 4. — С. 35–41. [Adamyan LV, Dyakonova EYu, Sibirskaya EV. Surgical approach in cases of adnexal torsion in children. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014;(4):35–41. (In Russ).]
- Тихоненко И.В., Бучель Ю.Ю. Опыт ультразвуковой и МРТ-диагностики 49 случаев кист яичников у плода // *Пренатальная диагностика*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 346–351. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-4-346-351> [Tsikhonenko IV, Buchel YY. Experience in prenatal ultrasound and MRI diagnosis of 49 fetal ovarian cysts. *Prenatal Diagnosis*. 2019;18(4):346–351. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-4-346-351>]
- Тихоненко И.В., Чуканов А.Н. Пренатальная ультразвуковая диагностика образований малого таза. II. Кисты яичников плода: что действительно важно? Обзор литературы // *Пренатальная диагностика*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 304–312. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-4-304-312> [Tsikhonenko IV, Chukanov AN. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal pelvic tumors. II. Fetal ovarian cysts — what does really matter? Literature review. *Prenatal Diagnosis*. 2019;18(4):304–312. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-4-304-312>]
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2016. — Т. 22. — № 2. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622273-77> [Adamyan LV, Sibirskaia EV, Bogdanova EA, et al. Ovarian benign tumors and tumor-like formations of girls and young women (a review). *Problemy Reproduktivnoï = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(2):73–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622273-77>]
- Bucuri C, Mihu D, Malutan A, et al. Fetal Ovarian Cyst-A Scoping Review of the Data from the Last 10 Years. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):186. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59020186>
- Bascietto F, Liberati M, Marrone L, et al. Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):20–31. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.16002>
- Kim HS, Yoo SY, Cha MJ, et al. Diagnosis of neonatal ovarian torsion: Emphasis on prenatal and postnatal sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2016;44(5):290–297. doi: <https://doi.org/10.1002/jcu.22327>
- Тихоненко И.В. Ультразвуковые признаки пренатально диагностированных кист яичников: что важно для прогноза // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2022. — Т. 5. — № 4. — С. 287–291. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-287-291>. [Tihonenko IV. Ultrasound features of prenatally diagnosed ovarian cysts: what is important for the prognosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):287–291. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-287-291>]
- Машинец Н.В., Демидов В.Н. Двусторонние осложненные кисты яичников у плода // *Пренатальная диагностика*. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 60–63. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-1-60-63> [Mashinets NV, Demidov VN. Bilateral complicated ovarian cysts of the fetus. *Prenatal Diagnosis*. 2019;18(1):60–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-1-60-63>]
- Safa N, Yanchar N, Puligandla P, et al. For The Canadian Consortium For Research In Pediatric Surgery CanCORPS Differentiating congenital ovarian cysts from other abdominal cystic lesions in female infants: a study by the Canadian Consortium for Research in Pediatric Surgery (CanCORPS). *J Pediatr Surg*. 2022;57(5):877–882. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.12.043>

Р.И. Исламова^{1, 2}, Н.В. Минаева¹, С.П. Баранова³, И.Э. Бербер³, Н.В. Долгомирова⁴¹ Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация² Автономная некоммерческая организация «Дедморозим», Пермь, Российская Федерация³ ДКБ № 13, Пермь, Российская Федерация⁴ Министерство здравоохранения Пермского края, Пермь, Российская Федерация

Развитие паллиативной медицинской помощи детям Пермского края*

Контактная информация:

Исламова Резеда Ильшатовна, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера, врач по паллиативной медицинской помощи автономной некоммерческой организации «Дедморозим»

Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел.: +7 (342) 217-19-38, e-mail: r.i.i.94@mail.ru

Статья поступила: 26.03.2023, принята к печати: 16.06.2023

Паллиативная медицинская помощь как система существует в России чуть более 10 лет. При этом в каждом регионе схема оказания такой помощи и ее инфраструктура имеют локальные особенности. В статье представлены результаты анализа состояния и доступности паллиативной медицинской помощи в Пермском крае, обсуждены ее сильные и слабые стороны, имеющие значение для принятия управленческих решений и определения направлений дальнейшего развития паллиативной помощи детям.

Ключевые слова: паллиативная помощь, дети, междисциплинарный подход

Для цитирования: Исламова Р.И., Минаева Н.В., Баранова С.П., Бербер И.Э., Долгомирова Н.В. Развитие паллиативной медицинской помощи детям Пермского края. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(3):246–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2579>

246

ВВЕДЕНИЕ

Паллиативная медицинская помощь (ПМП) детям подразумевает активную всестороннюю помощь телу, разуму и духу ребенка и его семье. Она требует широко междисциплинарного подхода, смягчающего физический, психологический и социальный дистресс ребенка, включает членов семьи и использует доступные ресурсы общества [1]. Междисциплинарный подход с обязательным вовлечением семьи пациента и общества — важный организационный принцип паллиативной помощи

детям, реализацию которого обеспечивают как медицинские (врач-педиатр и/или врач по паллиативной помощи, медицинская сестра), так и немедицинские специалисты. При необходимости к оказанию ПМП детям могут быть привлечены врачи узких специализаций по профилю основного заболевания (неврологи, онкологи, хирурги). Важным для организации всесторонней помощи пациенту и его семье является возможность привлечения к работе команды сотрудников социальных служб, образовательных учреждений, представителей

Rezeda I. Islamova^{1, 2}, Nataliia V. Minaeva¹, Svetlana P. Baranova³, Irina E. Berber³, Nataliia V. Dolgomirowa⁴¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation² Autonomous non-profit organization “Dedmorozim”, Perm, Russian Federation³ Children’s Clinical Hospital № 13, Perm, Russian Federation⁴ Ministry of Health of Perm Krai, Perm, Russian Federation

Development of Children’s Palliative Care in Perm Krai

Palliative care as a system is presented in Russia for a little over 10 years. Moreover, such care in every region has its own local-specific scheme and infrastructure. This article presents the results the analysis of palliative care state and availability in Perm Krai, covers its strengths and weaknesses that are crucial for executive decisions-making and for further children’s palliative care development.

Keywords: palliative care, children, multidisciplinary approach

For citation: Islamova Rezeda I., Minaeva Nataliia V., Baranova Svetlana P., Berber Irina E., Dolgomirowa Nataliia V. Development of Children’s Palliative Care in Perm Krai. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):246–253. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2579>

* Некоторые аспекты паллиативной медицинской помощи в Пермском крае рассмотрены нами ранее в работах: Минаева Н.В., Исламова Р.И., Баженова М.И. Выездная патронажная паллиативная медицинская помощь детям: двухлетний опыт работы некоммерческой благотворительной организации // *Вопросы современной педиатрии*. 2020. Т. 19. № 1. С. 46–56. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2085> (о работе выездной патронажной педиатрической службы в период с 2017 по 2020 г.); Баранова С.П., Бербер И.Э., Минаева Н.В. Организация специализированной паллиативной помощи детям в условиях стационара // *Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию пермской педиатрии*. Пермь; 2022. С. 33–37 (о работе отделения паллиативной помощи детям в 2021 г.).

благотворительных фондов, волонтеров, религиозных объединений. Управленческие решения по дальнейшему развитию системы ПМП (на примере одного из субъектов Российской Федерации — Пермского края) формируются на основе анализа региональных особенностей распределения пациентов по территории субъекта, возможностей для создания и кадрового обеспечения отдельных сервисов службы ПМП детям.

ИЗ ИСТОРИИ СТАНОВЛЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

В Российской Федерации становление системы оказания ПМП детям началось в 90-е гг. XX в. с открытия в Москве первых хосписов, ориентированных на помощь детям с онкологическими заболеваниями, а затем и первого отделения паллиативной помощи в 2006 г. Позднее отделение расширилось до Московского центра паллиативной помощи с двумя формами оказания ПМП — стационарной и амбулаторной [2]. В последующем отделение паллиативной помощи детям и детские хосписы открывались и в других городах Российской Федерации. Так, например, в 2010 г. в Санкт-Петербурге начало работу Санкт-Петербургское государственное автономное учреждение здравоохранения «Хоспис (детский)».

Указом Президента Российской Федерации от 1 июня 2012 г. № 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» была поставлена задача создать в России службу ПМП детям с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями. Именно эта стратегия послужила началом системного развития ПМП детям в России. Важное значение для развития ПМП имеет публикация в 2016 г. русскоязычного перевода «Хартии прав умирающего ребенка» [3]. По нашему мнению, международный опыт наблюдения за пациентами, изложенный в Хартии, помог сформировать в России гуманистический подход к ПМП на основе признанных этических принципов, таких как право пациента на уважение личности, выражение своих чувств, потребность в общении с близкими, возможность отказа от бесперспективных или избыточно обременительных вмешательств. Существенный вклад в развитие паллиативной помощи детям внесло введение в практическую деятельность Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям; для паллиативных пациентов были сформулированы показания к направлению на оказание ПМП, принципы работы амбулаторных и стационарных служб [4]. Утверждение совместного Приказа Минздрава России и Минтруда России «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» позволило закрепить междисциплинарный подход, подразумевающий взаимодействие медицинских организаций, организаций социального обслуживания

и общественных организаций, других некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья [5].

СИСТЕМА ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

Общие данные о регионе

Пермский край — субъект Российской Федерации в составе Приволжского федерального округа, площадь территории — 160,2 тыс. кв. км, максимальная протяженность с севера на юг — 645 км, с запада на восток — 417,5 км. Общая численность населения — 2556,9 тыс. человек, в том числе лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 492 864, от 15 до 19 лет — 139 499 человек (по данным на 01.01.2022) [6]. Административный центр края — город Пермь.

Учет пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи

Потребность детей в ПМП в Пермском крае обсуждалась нами ранее (данные 2019 г.) [7]. В соответствии с Приказом Минздрава Пермского края от 15.07.2016 № СЭД 34-01-06-510 «О ведении регистра детей, нуждающихся в паллиативной помощи» учет паллиативных пациентов в крае ведется в форме регистра с 2016 г. [8]. Данные о пациентах вносят в регистр на основании заключения врачебной комиссии [7]. В 2017 г. в регистр были включены данные уже 445 детей в возрасте до 17 лет [8]. В последующие 5 лет (к декабрю 2022 г.) их количество увеличилось до 518, или на 16% (собственные неопубликованные данные). При этом более 40% детей проживали на момент включения в регистр в г. Перми и ближайших к административному центру районах (см. таблицу). В регистр включают персональные данные пациентов (фамилия, имя, отчество, возраст, место проживания), а также данные о наличии показаний к паллиативной помощи. Это позволяет выездным паллиативным службам своевременно получать информацию о детях, нуждающихся в ПМП, формировать для пациента его индивидуальный план наблюдения и по данным из Единой информационной системы здравоохранения Пермского края учесть его потребности в медицинских изделиях и других необходимых ресурсах.

При анализе регистра детей, нуждающихся в ПМП, встречаются случаи (неопубликованные данные, количество не регистрировали) внесения в регистр пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями без показаний к ПМП. По нашему мнению, это может быть связано с недостаточной компетентностью педиатров по вопросам оказания ПМП. В настоящее время для решения этой проблемы врачи выездных паллиативных служб проводят мониторинг пациентов, данные которых включены в регистр. В сомнительных случаях пациенты направляются на повторную врачебную комиссию, которая вновь анализирует показания и может принять решение об исключении данных пациента из регистра.

Таблица. Распределение пациентов, нуждающихся в ПМП, в Пермском крае (данные на декабрь 2022 г.)

Table. Distribution of patients requiring palliative care in Perm Krai (data on December 2022)

Территории Пермского края	Частота, абс. (%)
Центральные районы: Пермь, Пермский район, Краснокамск, Полазна, Добрянка, Ильинский	224 (43,2)
Другие (отдаленные от центра) территории: Соликамск, Березники, Красновишерск, Чердынь, Александровск, Нытва, Карагай, Сива, Очер, Оханск, Верещагино, Частые, Б. Соснова, Кунгур, Кишерть, Орда, Суксун, Октябрьский, Березовка, Чайковский, Чернушка, Куеда, Елово, Барда, Коми-Пермяцкий автономный округ, Чусовой, Лысьва, Горнозаводск, Гремячинск, Кизел	294 (56,8)

Еще одной значимой проблемой, затрудняющей полный охват всех нуждающихся в ПМП пациентов, является отказ законных представителей ребенка от его наблюдения выездными паллиативными службами. В этом случае ребенок продолжает получать первичную врачебную ПМП по обращаемости в условиях первичной медико-санитарной помощи. Такая проблема решается путем неоднократного разъяснения законным представителям пациентов сути паллиативной помощи, организационных особенностей ее оказания; в ряде случаев требуется профессиональная поддержка психолога, который помогает семье пациента осознать факт неизлечимой болезни и принять помощь специалистов. При этом важно отметить, что при наличии у ребенка показаний к специализированной ПМП в условиях стационара отказ законного представителя ребенка от амбулаторного сопровождения не лишает ребенка права на госпитализацию в отделение паллиативной помощи детям.

Вопрос своевременности включения пациентов в регистр нами подробно не изучался. Однако встречаются случаи, когда данные пациента вносятся в регистр и ребенок передается под наблюдение паллиативных служб на позднем этапе, когда он уже имеет тягостные симптомы. По нашему мнению, в основном это пациенты, проходящие длительное лечение в профильных стационарах по основному хроническому заболеванию. Поэтому стоит помнить, что оказание паллиативной медицинской помощи возможно и при куративном лечении ребенка. Специалистами выездных служб г. Перми ведется работа по ранней интеграции пациентов онкологического профиля в паллиативную помощь на этапе, когда прогноз заболевания ребенка еще неясен. В этом случае ребенок и его семья могут получать психологическую, духовную и социально-правовую помощь, а врач по паллиативной помощи — контролировать появление тягостных симптомов, в том числе болевого синдрома, и назначать симптоматическое лечение.

Для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в ПМП на амбулаторном этапе, специалистами выездных служб проводятся регулярные семинары в поликлиниках города и территориях края в формате видеоконференцсвязи.

Структура заболеваний у детей, нуждающихся в ПМП, существенно отличается от таковой у взрослых пациентов. У последних наиболее частым основанием для ПМП, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются сердечно-сосудистые (38,5%) и онкологические заболевания (34%). В России в структуре пациентов в возрасте до 18 лет, нуждающихся в паллиативной помощи, 42% приходится на врожденные пороки развития и генетические заболевания (в большей степени пороки развития центральной нервной системы, нейромышечные и нейродегенеративные заболевания), 23% — на болезни сердечно-сосудистой системы, 12% — болезни неонатального периода, 7% — онкологические заболевания, 16% — другие неонкологические болезни [9]. В Пермском крае у детей ПМП как в амбулаторных, так и стационарных условиях в 65–70% случаев оказывается в связи с патологией центральной нервной системы (детский церебральный паралич тяжелой степени, нейродегенеративные заболевания, фармакорезистентная эпилепсия), реже (около 16%) — с врожденными пороками развития, новообразованиями (5%), состояниями перинатального периода (4,5%), последствиями перенесенных инфекционных заболеваний (7,5%) (собственные неопубликованные данные). По нашему мнению, разница в структуре пациентов, имеющих болезни неонатального периода,

связана с низким уровнем развития перинатальной паллиативной помощи в Пермском крае, а преобладание пациентов с заболеваниями нервной системы, вероятно, связано с наибольшей обращаемостью пациентов этой группы в медицинские организации.

Специализированная паллиативная медицинская помощь

В Пермском крае специализированная ПМП детям оказывается с 2014 г. в детском отделении паллиативной медицинской помощи (12 коек, 2 круглосуточных сестринских поста) Детской клинической больницы (ДКБ) № 13 [10]. Работу отделения обеспечивает междисциплинарная команда врачей (педиатр, невролог, анестезиолог-реаниматолог, диетолог), среднего медицинского персонала, а также клинического психолога, воспитателя, учителя-дефектолога. Штатное количество сотрудников, по состоянию на январь 2023 г. составляет 35 человек, среди которых два врача-педиатра, невролог, анестезиолог-реаниматолог, диетолог, клинический психолог, социальный работник. Оставшуюся часть составляют медицинские сестры и младший медицинский персонал. При необходимости к оказанию помощи могут быть привлечены сотрудники других лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений стационара. В 2019, 2020 и 2021 гг. в отделении было пролечено 196, 131 и 179 детей соответственно; средняя занятость койки составила 347, 333 и 357 сут. В отделении ПМП госпитализируются дети в возрасте от 1 мес до 18 лет, из них около 40% — пациенты, проживающие в г. Перми. Основные показания для госпитализации — это подбор или коррекция терапии при резистентном судорожном синдроме (32,2%), дистонических атаках (6,7%), тяжелой нутритивной недостаточности (38,4%), выраженных респираторных нарушениях (14,4%), некупируемом болевом синдроме у пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями (8,3%).

Палаты для детей, нуждающихся в респираторной поддержке, оснащенные системами для подачи кислорода, функционируют в отделении ПМП с 2020 г. При возникновении дыхательных расстройств помощь пациенту оказывается на месте, без перевода в реанимационное отделение. Выделено 6 палат для пациентов, находящихся на длительной респираторной поддержке (продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ)). Каждая палата имеет одно койко-место. В таких условиях совместное пребывание ребенка с родителями не имеет препятствий и реализуется для комфорта ребенка. В 2020 г. персонал отделения впервые обучил родителей вентилятор-зависимого пациента работе с респираторным оборудованием, что позволило успешно перевести ребенка с длительной респираторной поддержкой на домашний режим. В условиях отделения за 2021 г. респираторную поддержку получили 73 пациента.

Междисциплинарная помощь в отделении ПМП предполагает проведение не только медикаментозной терапии, но и комплекса социально-педагогической, включающей консультации специалистов по социальной работе по вопросам предоставления льгот, лекарственного обеспечения, а также занятия с педагогом-дефектологом, специалистом по альтернативной коммуникации, психологическую и при необходимости духовную поддержку детей и их законных представителей. Психологическая поддержка осуществляется клиническими психологами. Духовная поддержка является сложным понятием в паллиативной педиатрии и затрагивает вопросы о смыс-

лах, ценностях. Изменение жизненных обстоятельств, установленный диагноз неизлечимого заболевания или растущее осознание собственной смертности заставляют ребенка или его семью думать о «конечном смысле», искать внутреннее исцеление разными способами, в том числе и через религию. Духовная поддержка (главным образом религиозная) в условиях отделения паллиативной помощи детям оказывается при желании родителей с участием служителя православной церкви или представителя другой религиозной конфессии. Кроме того, у ухаживающих за детьми взрослых востребована услуга «социальной передышки» — респис. Это значит, что законные представители ребенка могут оставить ребенка на круглосуточное (до 21 сут) попечение медицинского персонала отделения паллиативной помощи. По нашему мнению, услуга снижает психологическую напряженность в семье, позволяет повысить качество ее жизни и положительно влияет на профилактику социального сиротства. Около 80% детей находятся в отделении без законных представителей, хотя возможность присутствия родителей предусмотрена.

Необходимо отметить, что психологическая помощь оказывается и персоналу отделения ПМП. Для профилактики синдрома эмоционального выгорания сотрудникам отделения ПМП детям доступны консультации клинического психолога два раза в месяц.

Организационно-методическая поддержка

Для координации деятельности по оказанию паллиативной помощи детям на базе ДКБ № 13 создан организационно-методический отдел. Основные его функции:

- статистический учет и отчетность (ведение отчетной документации: получение и анализ ежемесячных отчетных форм выездных паллиативных служб и учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и участвующих в оказании паллиативной помощи; организация сбора медико-статистической информации, контроль за обеспечением ее полноты и достоверности);
- контроль полноты и качества заполнения регистра в Единой информационной системе здравоохранения Пермского края;
- своевременная передача информации выездным службам; распределение потоков пациентов;
- учет потребности и оформление договоров на медицинские изделия и расходные материалы для паллиативных пациентов, контроль за сроками технического обслуживания медицинского оборудования и периодичностью поставки расходных материалов пациентам;
- методическая и обучающая работа (обучение и развитие кадров, обобщение и распространение опыта работы с пациентами, нуждающимися в паллиативной помощи), программное обеспечение всех аспектов учета информации по профилю «паллиативная помощь».

Выездные службы паллиативной медицинской помощи детям

Первая государственная выездная патронажная ПМП в Пермском крае была организована на базе ДКБ № 13 в 2017 г. С тех пор количество пациентов, получающих ПМП амбулаторно, увеличилось с 30 до 127 человек в 2022 г., а объем государственного задания — с 237 до 1576 посещений в год соответственно. По данным на январь 2023 г., на базе ДКБ № 13 работают две выездные бригады, которые сопровождают пациентов

в г. Перми и некоторых территориях Пермского края. Выездные бригады имеют в своем составе врача-педиатра, невролога, анестезиолога-реаниматолога, клинического психолога, социального работника, медицинскую сестру, массажиста. В соответствии с регламентом оказания ПМП в Пермском крае врач-педиатр и медицинская сестра выездной патронажной бригады осуществляют регулярное наблюдение; невролог, детский онколог и врач-анестезиолог присоединяются по показаниям; консультация медицинского психолога и услуги социального работника предоставляются по показаниям или по запросу [11]. Кроме медицинского и социально-психологического сопровождения, на выездную службу возложена функция обеспечения и передачи медицинских изделий пациентам на дом.

Выездная служба ПМП детям некоммерческого благотворительного фонда «Дедморозим» (<https://dedmorozim.ru/>) — Служба качества жизни — была открыта в 2017 г. [7]. Первоначально специалисты Службы оказывали амбулаторную паллиативную помощь на средства субсидии из бюджета Пермского края, а с 2022 г. — за счет средств, выделяемых в рамках государственного заказа на оказание ПМП. По состоянию на март 2023 г. Служба сопровождает 54 ребенка, проживающих в г. Перми, и 170 человек из других районов Пермского края. В Службе работает 6 междисциплинарных команд, имеющих в своем составе врача по ПМП, медицинскую сестру, специалиста по лечебной физкультуре и массажу, медицинского психолога, игрового терапевта, специалиста по социально-правовой работе, координатора помощи семьям.

В 2022 г. начала работу выездная бригада патронажной ПМП на базе ДКБ г. Чайковского (юг Пермского края) [12]. В зоне ее обслуживания находятся пациенты двух муниципальных (Куединский, Бардымский) и трех городских округов (Чернушинский, Частинский, Чайковский). Бригада сопровождает 53 пациента. С начала 2023 г. функционирует выездная бригада ПМП в Городской детской больнице г. Соликамска (Верхнекамье, северо-восток Пермского края). Бригада сопровождает более 40 пациентов.

Описывая состояние амбулаторного звена паллиативной помощи детям, необходимо отметить, что в регионе нет утвержденного алгоритма по переводу пациентов, достигающих возраста 18 лет, во взрослую сеть. Такой алгоритм в настоящее время разрабатывается главным внештатным специалистом по паллиативной помощи детям Пермского края совместно со специалистами выездных служб ДКБ № 13 и Службы качества жизни автономной некоммерческой организации «Дедморозим». Предполагается, что за 1 мес до совершеннолетия эпикриз с актуальными данными о состоянии ребенка, его потребности в медицинских изделиях, объеме необходимой ПМП и рекомендациях по ведению пациента передается специалисту, ответственному за ПМП во взрослой поликлинике по месту жительства или регистрации пациента.

Паллиативная медицинская помощь в детских домах-интернатах

В Пермском крае работают два детских дома-интерната для умственно отсталых детей на 330 мест. У 102 воспитанников детских домов-интернатов были установлены показания к паллиативной помощи, 24 из них были обследованы и получили лечение в условиях специализированного отделения. С 2021 г. ПМП в детских домах-интернатах оказывают выездные бригады.

К январю 2023 г. Служба качества жизни благотворительного фонда «Дедморозим» сопровождает 72 ребенка из детского дома-интерната. Выстраивание системы оказания ПМП в детских домах-интернатах требует обучения медицинского и немедицинского персонала этих учреждений, особенно ухаживающих лиц, основам оказания ПМП и правильному уходу. Для этого государственной службой ДКБ № 13 г. Перми совместно с выездной Службой качества жизни и благотворительным фондом «Детский паллиатив» с 2021 г. проводятся очные выездные образовательные семинары для специалистов детских домов-интернатов по медицинским и психологическим вопросам в объеме 4–6 ч, а также консультации в онлайн-формате по запросу персонала интернатов.

Обеспечение специализированным оборудованием и медицинскими изделиями

В 2019 г. вступили в силу Приказы Минздрава России, регламентирующие возможность передачи медицинского оборудования на дом [13, 14]. До этого ребенок не мог получить необходимые медицинские изделия за счет средств федерального бюджета для использования вне медицинской организации. В настоящее время государственные учреждения, оказывающие ПМП, активно передают медицинские изделия пациентам на дом. Ведется плановый сбор сведений о потребности, формируются в плановом порядке заявки на приобретение расходных материалов. С 2019 г. расходы на приобретение медицинских изделий софинансируются из федерального бюджета [15]. За период 2019–2021 г. 250 детей получили 199 единиц медицинского оборудования: аппараты ИВЛ, концентраторы кислорода, медицинские аспираторы, инсуффляторы-аспираторы, мешки Амбу, адаптационные кровати, противопролежневые матрасы, кресла-коляски с электроприводом и 10 483 единицы расходных материалов к этим медицинским изделиям. За 2022 г. пациентам было передано около 160 единиц оборудования и более 16 тыс. единиц расходных материалов. Потребность детей в медицинских изделиях регулярно анализируется организационно-методическим отделом ДКБ № 13 по данным из регистра и Единой информационной системы здравоохранения Пермского края.

По данным на январь 2023 г., в Пермском крае 9 детей, нуждающихся в ПМП, получают ИВЛ на дому (1,74% всех нуждающихся в ПМП детей). Отделениями выездных паллиативных служб постоянно ведется работа по переводу пациентов детского возраста в стабильном состоянии на ИВЛ из отделений реанимации и интенсивной терапии домой. Она включает в том числе и обучение родителей или иных ухаживающих лиц уходу за пациентом на ИВЛ, которое проходит в палатах респираторной поддержки ДКБ № 13. Разработаны и внедрены методические рекомендации для врачей, наблюдающих паллиативного пациента по месту жительства, по организации передачи медицинских изделий детям, нуждающимся в паллиативной помощи; теперь этот процесс регламентирован, отработан, не вызывает затруднений [16].

В Пермском крае обеспечение детей, нуждающихся в ПМП, медицинскими изделиями на дому осуществляется и за счет средств некоммерческого благотворительно-го фонда «Дедморозим» — в случаях, когда потребности детей не могут быть удовлетворены в полном объеме (как правило, при тяжелом состоянии их здоровья и комбинированном характере поражения органов и систем). Кроме того, служба проката медицинской техники Службы качества жизни благотворительного фонда «Дедморозим»

может обеспечить ребенка респираторным оборудованием, выдав его в прокат до момента получения необходимого оборудования за счет бюджетных средств. Передача медицинских изделий, их доставка к месту пребывания ребенка осуществляется силами выездной паллиативной службы ДКБ № 13. В связи с тем что большая часть детей, нуждающихся в ПМП, проживает за пределами центрального района Пермского края, существуют логистические трудности в доставке медицинских изделий, в большей степени связанные с увеличением времени доставки и ограниченным количеством транспорта. Поэтому мы считаем, что в настоящее время существует необходимость создания отделений или служб, которые могли бы полностью взять на себя функцию передачи медицинских изделий детям, нуждающимся в ПМП, тем более что объемы передаваемых медицинских изделий постоянно увеличиваются.

Организация нутритивной поддержки

Нутритивная недостаточность снижает качество жизни детей с тяжелыми и неизлечимыми заболеваниями, снижает их интерес к окружающему, негативно влияет на нервно-психическое развитие и на прогноз заболевания [17]. При выявлении признаков белково-энергетической недостаточности ребенок должен быть осмотрен врачом выездной патронажной бригады, либо должен получить телемедицинскую консультацию с участием врача-диетолога, либо направляется в специализированное отделение ПМП для диагностики и подбора лечебного питания. Специалисты проводят оценку степени нутритивной недостаточности, определяют показания к назначению нутритивной поддержки, выбирают субстрат питания и путь его введения, производят расчет калорийности. Нутритивную поддержку и коррекцию нутритивного статуса в отделении с 2020 г. оказывает врач-диетолог. В настоящее время большая часть детей (76,7%), поступающих в отделение паллиативной помощи, имеет недостаточность питания разной степени выраженности, отклонения в физическом развитии. Врач-диетолог подбирает лечебные смеси с учетом физиологической потребности, индивидуальной переносимости и текущего состояния детям с 1 мес до 18 лет; при необходимости определяет показания к гастростомии. В случае амбулаторного сопровождения на дому обеспечение пациента продуктами специализированного лечебного питания осуществляется в поликлинике по месту регистрации или фактического проживания. Показания к нутритивной поддержке оформляются в Единой информационной системе здравоохранения Пермского края, данные вносятся в эпикриз пациентов. По заявкам медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, Минздравом Пермского края проводится централизованная закупка специализированных продуктов питания за счет субвенций из федерального бюджета. В отдельных случаях индивидуально привлекаются средства некоммерческих организаций. В настоящее время при тяжелой дисфагии детям с показаниями к гастростомии устанавливаются баллонные гастростомические трубки, что стало возможным благодаря совместной работе паллиативных служб, Минздрава Пермского края и хирургов краевой ДКБ. По состоянию на январь 2023 г. под наблюдением находятся 62 (12%) ребенка, нуждающихся в ПМП, с установленными гастростомическими трубками. При первичной установке гастростомической трубки родителю или иному ухаживающему лицу выдается памятка по уходу за гастростомой, правилам ухода их обучают медицинские специалисты выездных паллиативных служб.

Оказание паллиативной медицинской помощи детям в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Прием пациентов в отделение ПМП не прекращался даже в период неблагоприятной эпидемической ситуации, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции. Вместе с тем если в 2019 г. в отделении было пролечено 193 ребенка, то в 2020 г. количество пролеченных снизилось до 131, а в 2021 г. оно составило 179. В период пандемии выездные паллиативные бригады продолжали посещать пациентов на дому: в 2019 г. осуществлено 328 врачебных выездов, за 2020 г. — 315 выездов врачами отделения выездной патронажной паллиативной помощи детям ДКБ № 13 и 893 выезда специалистами выездной паллиативной помощи детям Службы качества жизни благотворительного фонда «Дедморозим», в 2021 г. — 1149 и 1145 врачебных выездов соответственно. Также необходимо отметить, что в период разгара пандемии существенно увеличилось количество телемедицинских консультаций, что позволило не прекращать оказание ПМП в сложных эпидемиологических условиях и было вынужденной мерой на период пандемии. Однако, по нашему мнению, телемедицинские консультации позволяют решить только явные проблемы по активному запросу пациента, при этом без очного осмотра врача невозможно решение плановых задач по оказанию ПМП детям на дому. Очные консультации были возобновлены, поскольку в отношении пациентов с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями осмотр врача позволяет всесторонне оценить его состояние (не только по активным жалобам пациента или членов его семьи) и дать рекомендации.

ПОДГОТОВКА МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Первичную врачебную ПМП детям могут оказывать педиатры стационаров, поликлиник, а также врачи общей практики. Профессиональный стандарт участкового врача-педиатра предполагает выполнение трудовых действий по оценке клинической картины болезней и состояний, требующих оказания ПМП, направление таких детей в специализированные медицинские организации [18]. В настоящее время в каждой поликлинике Пермского края подготовлены специалисты, ответственные за организацию ПМП детям. Плановая работа по обучению организаторов здравоохранения организации ПМП и координации действий по обеспечению паллиативных пациентов ведется с 2014 г. на циклах повышения квалификации (не менее 12 ч из 144) или профессиональной переподготовки (не менее 18 ч из 576). Кроме того, главный внештатный специалист в плановом порядке проводит обучающие семинары по организационным вопросам оказания ПМП в лечебных учреждениях края и консультирует организаторов по запросу.

Для оказания специализированной ПМП необходимо привлекать специалистов на должность «врач по паллиативной медицинской помощи» [19]. Принят соответствующий профессиональный стандарт, в соответствии с которым врач должен получить дополнительное профессиональное образование (пройти повышение квалификации) по вопросам оказания ПМП взрослым или детям [20]. Одной из главных задач и функций врача по ПМП является выявление хронического болевого синдрома и обезбоживание, а также выявление других тягостных симптомов неизлечимых заболеваний в целях улучшения самочувствия и повышения качества жизни пациентов. В настоящее время кадровый дефицит специалистов

в сфере оказания ПМП в амбулаторных условиях как взрослому, так и детскому населению составляет, по данным Минздрава Пермского края, более 30% [16]. Для подготовки врачебных кадров для осуществления ПМП в Пермском государственном медицинском университете им. акад. Е.А. Вагнера разработан курс повышения квалификации для врачей-педиатров, регулярно проводится Школа базовой паллиативной помощи в рамках межрегиональных научно-практических педиатрических конференций, вопросы оказания ПМП детям включены в программу обучения студентов специалитета по специальности «педиатрия». В 2021 г. специалисты выездной бригады Службы качества жизни благотворительного фонда «Дедморозим» проводили двухдневные семинары для врачей-педиатров первичного звена в г. Чайковском, Чусовом, Соликамске, с. Барда для формирования практических навыков оказания ПМП детям.

ИНФОРМАЦИОННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Информирование населения о паллиативной помощи осуществляется через средства массовой информации Пермского края, в том числе через регулярные рубрики «Скорая чудес» на телеканале «Рифей-Пермь», радио «Комсомольская Правда — Пермь»; сайт губернатора и Правительства Пермского края (permkrai.ru), сайт благотворительного фонда «Дедморозим» (dedmorozim.ru), а также с помощью волонтерских организаций [15]. Справочная информация по тематике паллиативной помощи в доступной форме размещается на информационных стендах и сайтах медицинских учреждений: о возможности обслуживания на дому, об обезболивании, о порядке получения медицинских изделий и других актуальных вопросах. Пациенты информируются о специализированных сайтах, где можно найти памятки, ролики, буклеты, полезные ссылки о правовой поддержке и другую необходимую информацию (<https://www.rcpcf.ru>, <https://pro-hospice.ru>, <https://pro-palliativ.ru>). Для управления медицинской помощью в сфере паллиативной помощи развиваются системы учета и мониторинга пациентов, нуждающихся в ПМП, системы автоматизации деятельности медицинских организаций, оказывающих ПМП. Это позволит в перспективе оперативно получать и анализировать данные о маршрутизации пациентов и управлении потоками, об автоматизированном управлении процессами контроля качества оказания медицинской помощи [15].

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РАЗВИТИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

В числе целей развития ПМП в Пермском крае к 2024 г. зафиксированы следующие:

- охват ПМП 100% детей, имеющих показания (по данным на январь 2023 г., охват составляет 71,3%);
- количество отделений выездной патронажной службы ПМП — 6 (на март 2023 г. их 4);
- создание новых отделений выездной патронажной ПМП по кластерному принципу на территориях Пермского края;
- укомплектованность кадрами медицинских организаций Пермского края, оказывающих ПМП, в соответствии с рекомендуемыми штатными нормативами (кадровый врачебный дефицит в амбулаторных условиях составляет 38%, кадровый дефицит среднего медицинского персонала для оказания ПМП — 76%) [15];

- обеспечение пациентов медицинскими изделиями, в том числе для использования на дому (в рамках Приказа Минздрава России № 348н) в полном объеме [15].

Запланировано, что для достижения вышеуказанных целей необходимо решать нижеперечисленные задачи.

1. *Повышать опыт специалистов первичного звена по осуществлению мероприятий первичной врачебной ПМП.* Необходимо формировать у медицинских работников компетенции по определению показаний и потребности в паллиативной помощи, своевременной диагностике и участию в медицинском сопровождении наиболее частых кризисных состояний у пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи. Следует включать преподавание основ оказания ПМП в программу специалитета по педиатрии для студентов медицинских вузов, а также в программы дополнительного профессионального образования для врачей-педиатров. К образовательным мероприятиям с педиатрами учреждений первичной медико-санитарной помощи необходимо подключать сотрудников выездных патронажных паллиативных служб.
2. *Развивать междисциплинарное взаимодействие специалистов по вопросам сопровождения пациентов,* в том числе с участием психолога, а также специалиста по социально-правовой работе.
3. *Оказывать качественную психологическую помощь паллиативным пациентам и их близким.* Семьи ведут очень напряженную жизнь, нередко вынуждены вместе с ребенком длительно находиться в больничной среде, в условиях неопределенности в отношении динамики состояния здоровья ребенка. По нашему мнению, помощь клинических психологов улучшает эмоциональное состояние семей и повышает качество их жизни при наличии таких сложных этических проблем, как вопросы подготовки к смерти, принятие ситуации неизбежности смерти, отношение к эвтаназии.
4. *Обеспечить полный и своевременный охват медицинским сопровождением пациентов, нуждающихся в ПМП.* Низкая выявляемость пациентов, особенно с заболеваниями неонатального периода, по нашему мнению, связана с отсутствием преемственности между неонатологами и специалистами по паллиативной помощи. Необходимо продолжать работу по ранней интеграции паллиативных пациентов в систему оказания ПМП (для онкологического, хирургического профиля) до развития у ребенка тяжелых необратимых осложнений основного заболевания. Это позволит минимизировать формирование у таких детей тягостных симптомов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Хартия прав умирающего ребенка (Триестская хартия).* — М.; 2016. — 92 с. [Khartiya prav umirayushchego rebenka (Triestskaaya khartiya). Moscow; 2016. 92 p. (In Russ).]
2. *Хосписы /* под ред. В.В. Миллионщиковой, П.Н. Лопанова, С.А. Полишкиса. — М.: Изд-во «Грантъ»; 2003. — 280 с. [Hospisy. Millionshchikova VV, Lopanov PN, Polishkis SA, eds. Moscow: Publishing House "Grant"; 2003. 280 p. (In Russ).]
3. *Зелинская Д.И. Паллиативная помощь в педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 7–12. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-7-12> [Zelinskaya DI. Pediatric palliative care. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016;61(6):7–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-7-12>]

5. *Наладить преемственность между лечебными учреждениями первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым и паллиативной патронажной службой при переводе ребенка во взрослую сеть.* В настоящее время необходимо отработать единый механизм перевода детей, нуждающихся в паллиативной помощи и достигших возраста 18 лет, во взрослую сеть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система оказания ПМП в Пермском крае формируется в соответствии с региональными особенностями. Благодаря взаимодействию Минздрава Пермского края, государственных медицинских и некоммерческих организаций удалось добиться развития службы и сервисов ПМП детям, а также обеспечить доступность и качество оказания паллиативной помощи детям во всех районах Пермского края. Эта работа должна быть продолжена для развития новых сервисов ПМП в регионе, особенно в отдаленных от центра районах края. Необходимо продолжать работу по информированию врачей лечебно-профилактических учреждений о необходимости ранней интеграции пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, в систему оказания ПМП, что позволит увеличить выявляемость и охват пациентов ПМП вне зависимости от места их проживания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Р.И. Исламова

<https://orcid.org/0000-0003-3592-4628>

Н.В. Минаева

<https://orcid.org/0000-0002-2573-9173>

С.П. Баранова

<https://orcid.org/0009-0008-1511-1308>

И.Э. Бербер

<https://orcid.org/0009-0002-9727-7710>

Н.В. Долгомирова

<https://orcid.org/0009-0006-6427-6905>

4. Приказ Минздрава России от 14 апреля 2015 г. № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated April 14, 2015 No. 193n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya palliativnoy meditsinskoy pomoshchi detyam". (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_179535. Ссылка активна на 26.05.2023.
5. Приказ Минздрава России и Минтрудсоцзащиты России от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». [Order of the

Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated May 31, 2019 No. 345н/372н "Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya palliativnoy meditsinskoj pomoshchi, vklyuchaya poruyadok vzaimodeystviya meditsinskikh organizatsiy, organizatsiy sotsial'nogo obsluzhivaniya i obshchestvennykh ob'yedineniy, inykh nekommercheskikh organizatsiy, osushchestvlyayushchikh svoju deyatel'nost' v sfere okhrany zdorov'ya". (In Russ.) Доступно по: <https://base.garant.ru/72280964>. Ссылка активна на 25.05.2023.

6. Пермский край в цифрах. 2022: краткий статистический сборник / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю. — Пермь; 2022. — 195 с. [Permskiy kraj v tsifrah. 2022: kratkiy statisticheskiy sbornik. Territorial agency of the Federal State Statistics Service for the Perm Krai. Perm; 2022. 195 p. (In Russ.)] Доступно по: [https://59.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Пермский%20край%20в%20цифрах%202022\(3\).pdf](https://59.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Пермский%20край%20в%20цифрах%202022(3).pdf). Ссылка активна на 27.05.2023.

7. Минаева Н.В., Исламова Р.И., Баженова М.И. Выездная патронажная паллиативная медицинская помощь детям: двухлетний опыт работы некоммерческой благотворительной организации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 46–56. [Minaeva NV, Islamova RI, Bazhenova MI. Outpatient Liaison Palliative Care for Children: Two Years' Experience of Non-profit Charitable Organization. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (1): 46–56. (In Russ.)].

8. Воронова Е.А., Рудакова Э.А., Смирнова К.А., Подлужная М.А. Значение регистра инкурабельных детей для организации паллиативной медицинской помощи на региональном уровне // *Пермский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 34. — № 5. — С. 107–112 [Voronova EA, Rudakova EA, Smirnova KA, Podluzhnaya MYa. Significance of register of incurable children for organization of regional palliative medical care. *Perm Medical Journal*. 2017;34(5):107–112. (In Russ.)].

9. Паллиативная помощь детям в России: потребность, состояние, концепция развития / под ред. Н.Н. Саввы. — М.: Благотворительный фонд развития паллиативной помощи «Детский паллиатив»; 2015. — 99 с. [Palliativnaya pomoshch' detyam v Rossii: potrebnost', sostoyaniye, kontseptsiya razvitiya. Savva NN, ed. Moscow: Blagotvoritel'nyy fond razvitiya palliativnoy pomoshchi "Detskiy palliativ"; 2014. 99 p. (In Russ.)].

10. Баранова С.П., Бербер И.Э., Минаева Н.В. Организация специализированной паллиативной помощи детям в условиях стационара // *Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию пермской педиатрии*. — Пермь; 2022. — С. 33–37. [Baranova SP, Berber IE, Minaeva NV. Organizatsiya spetsializirovannoi palliativnoi pomoshchi detyam v usloviyakh statsionara. Aktual'nye voprosy pediatrii: Materials of the interregional scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of Perm pediatrics. Perm; 2022. pp. 33–37. (In Russ.)].

11. Приказ Минздрава Пермского края от 15 апреля 2021 г. № 34-01-05-390 «О внесении изменений в регламент оказания медицинской помощи детям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Пермского края от 23.12.2020 № СЭД-34-01-05-773». [Order of the Ministry of Health of the Perm Krai dated April 15, 2021 No. 34-01-05-390 "O vnesenii izmenenii v reglament okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam, utverzhdennoy prikazom Ministerstva zdравookhraneniya Permskogo kraja ot 23.12.2020 № СЭД-34-01-05-773". (In Russ.)] Доступно по: <https://minzdrav.permkrai.ru/dokumenty/101367>. Ссылка активна на 27.05.2023.

12. Приказ Минздрава Пермского края от 14 апреля 2022 г. № 34-01-02-477 «О внесении изменений в Приложение 1 к Регламенту оказания паллиативной медицинской помощи детям в Пермском крае, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Пермского края от 23.12.2020 № СЭД-34-01-05-773». [Order of the Ministry of Health of the Perm Krai dated April 14, 2022 No. 34-01-02-477 "O vnesenii ismenenii v Prilozhenie 1 k Reglamentu okazaniya palliativnoy pomoshchi detyam v Permskom krae, utverzhdennomu prikazom Ministerstva zdравookhraneniya Permskogo kraja ot 23.12.2020 № СЭД-34-01-05-773". (In Russ.)] Доступно по: <https://minzdrav.permkrai.ru/dokumenty/258480>. Ссылка активна на 26.05.23

13. Приказ Минздрава России от 31 мая 2019 г. № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 31, 2019 No. 348н "Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh izdeliy, prednaznachennykh dlya podderzhaniya funktsiy organov i sistem organizma cheloveka, dlya ispol'zovaniya na domu". (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/72283942>. Ссылка активна на 01.01.2023.

14. Приказ Минздрава России от 10 июля 2019 г. № 505н «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 10, 2019 No. 505н "Ob utverzhdenii poryadka peredachi ot meditsinskoj organizatsii patsientu (ego zakonnomu predstavitel'yu) meditsinskikh izdeliy, prednaznachennykh dlya podderzhaniya funktsiy organov i sistem organizma cheloveka, dlya ispol'zovaniya na domu pri okazanii palliativnoy meditsinskoj pomoshchi". (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/72767874>. Ссылка активна на 01.01.2023.

15. Распоряжение правительства Пермского края от 21 апреля 2020 г. № 97-рп «Об утверждении программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи в Пермском крае». [Order of the Government of the Perm Krai dated April 21, 2020 No. 97-рп "Ob utverzhdenii programmi "Rasvitie sistemi okazaniya palliativnoy meditsinskoj pomoshchi v Permskom krae". (In Russ.)] Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/570768554>. Ссылка активна на 26.05.2023.

16. Методические рекомендации по вопросам организации передачи законным представителям детей, получающих паллиативную медицинскую помощь на дому, медицинских изделий для поддержания функций органов и систем организма человека / под ред. Е.В. Полевиченко. — М., 2021. — 61 с. [Metodicheskie rekomendatsii po voprosam organizatsii peredachi zakonnyim predstaviteleyam detei, poluchayushchikh palliativnyuyu meditsinskuyu pomoshch' na domu, meditsinskikh izdelii dlya podderzhaniya funktsiy organov i sistem organizma cheloveka. Polevichenko EV, ed. Moscow; 2021. 61 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://palliativmed.sechenov.ru/upload/iblock/5b3/8wnzv23zme06b1jm9oyd4e7tuaak7zsh.pdf>. Ссылка активна на 01.01.2023

17. Азбука паллиативной помощи детям / под ред. Н.Н. Саввы. — М.: Изд-во «Проспект»; 2020. — 106 с. [Azбуka palliativnoy pomoshchi detyam. Savva NN, ed. Moscow: Publishing House "Prospekt"; 2020. 106 p. (In Russ.)].

18. Приказ Минтруда России от 27 марта 2017 г. № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated March 27, 2017 No. 306н "Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach-pediatr-uchastkovyi". (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/71658254/>. Ссылка активна на 27.05.2023

19. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1183н (ред. от 04.09.2020) «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 20, 2012. No. 1183н (as amended by September 04, 2020) "Ob utverzhdenii nomenklatury dolzhnostey meditsinskikh rabotnikov i farmatsevticheskikh rabotnikov". (In Russ.)] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70244038>. Ссылка активна на 01.01.2023

20. Приказ Минтруда России от 22 июня 2018 г. № 409н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач по паллиативной медицинской помощи». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated June 22, 2018 No. 409н "Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach po palliativnoy meditsinskoj pomoshchi". (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/72011724>. Ссылка активна на 26.05.2023.

Д.Р. Шагиева^{1, 2}, М.А. Кутлубаев¹, А.Р. Рахматуллин¹¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация² Детская поликлиника № 3, Уфа, Российская Федерация

Постковидный синдром у детей: одномоментное опросное исследование мнения родителей

Контактная информация:

Кутлубаев Мансур Амирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7 (347) 248-23-01, e-mail: mkmed@mail.ru

Статья поступила: 07.12.2022, принята к печати: 22.06.2023

Обоснование. Симптомы COVID-19 нередко длительно персистируют, что свидетельствует о развитии постковидного синдрома. Частота последнего в детской популяции, как правило, изучается путем опроса самих детей. Такой подход ограничивает изучение риска возникновения постковидного синдрома у детей младших возрастных групп, не способных в силу особенностей развития описать персистирующие симптомы заболевания. **Цель исследования** — изучить распространенность постковидного синдрома среди детей и его влияние на их повседневную жизнедеятельность путем опроса родителей. **Методы.** Проведено анкетирование родителей детей в возрасте от 3 мес до 18 лет, перенесших лабораторно подтвержденный COVID-19 в 2021–2022 гг., но не ранее 12 нед до начала исследования. Опрос проводили удаленно. Выясняли наличие симптомов, персистирующих или возникших спустя 12 нед после перенесенного COVID-19, их влияние на повседневную жизнь ребенка, потребность в связи с имевшимися симптомами в лечении и врачебной консультации, а также проведение вакцинации против новой коронавирусной инфекции. Частоту постковидного синдрома уточняли в подгруппах, сформированных с учетом пола, возраста (< 3 лет, 3–6 и 7–17 лет) и тяжести инфекции. **Результаты.** Приглашение на участие в исследовании разослано 2292 родителям всех детей, прикрепленных к поликлинике и перенесших COVID-19, через мессенджеры WhatsApp и Telegram, из них согласились принять участие в опросе 1533 (66,9%), заполнили опросник в полном объеме — 1258 (54,8%). Опрос показал, что хотя бы один симптом, персистирующий или возникший спустя 12 нед после перенесенного COVID-19, был отмечен родителями у 764 из 1258 (60,6%) детей (чаще в старшей возрастной группе и при тяжелом течении болезни). Значимое негативное влияние этих симптомов на повседневную жизнь ребенка отметили 251 из 764 (32,9%) респондентов. За медицинской помощью по поводу постковидных симптомов обращались родители 734 из 764 (96,1%) детей. **Заключение.** Согласно оценке родителей, постковидный синдром развивается у более 60% детей после лабораторно верифицированного COVID-19. Вместе с тем есть основания считать, что родительская оценка завышает распространенность постковидного синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром, дети, родители, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Шагиева Д.Р., Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р. Постковидный синдром у детей: одномоментное опросное исследование мнения родителей. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(3):254–262.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2582>

ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется развитием «постковидного синдрома» (англ. long-COVID) как у взрослых, так и у детей [1]. Согласно определению консенсуса экспертов, согласованному с определением Всемирной организации здравоохранения и предложенному для исследовательских целей, постковидный синдром у детей и молодых людей устанавливается при наличии по крайней мере одного соматического симптома, сохраняющегося в течение минимум 12 нед после лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2, который не может быть объяснен другим диагнозом [2]. При этом симптомы постковидного синдрома оказывают негативное влияние на повседневное функционирование ребенка, могут быть продолжением проявлений острой инфекции или развиваться после нее, иметь периодический или рецидивирующий характер [2]. Распространенность постковидного синдрома среди взрослых, перенесших COVID-19, по результатам метаанализа результатов 194 работ, составляет

в среднем 45% [3]. По данным отечественных исследований, развитие постковидного синдрома в течение 6 мес после перенесенной инфекции отмечается также примерно у половины взрослых пациентов [4]. Распространенность постковидного синдрома среди детей характеризуется значительной вариативностью оценок. Например, по данным систематического обзора 22 исследований, частота астении среди детей, перенесших COVID-19, варьирует от 2 до 87% [5]. Согласно результатам отечественных исследований, распространенность постковидного синдрома среди детей составляет 20–25% [4, 6]. Значительный разброс эпидемиологических данных распространенности постковидного синдрома среди детей может быть обусловлен использованием различных критериев диагностики [7]. По данным лонгитюдного исследования, такие проявления постковидного синдрома у детей, как астения, снижение внимания, нарушение обоняния, регистрируемые через 1,5 мес после перенесенной инфекции, разрешаются в течение года [8].

Российские исследования постковидного синдрома в детской популяции имели ряд методологических ограничений: изучали случаи по обращаемости в медицинскую организацию (частную клинику [9], городскую поликлинику [10]), включали только детей с сопутствующей патологией [11], изучали особые группы жалоб (в частности, вызванные нарушениями когнитивных функций) [12], использовали собственные критерии для диагностики постковидного синдрома [9–12] или использовали критерии, предложенные для взрослых [4]. Более того, при изучении постковидного синдрома часто учитывалось мнение только детей [9, 11], хотя известно, что оценки состояния здоровья детей по их собственному мнению и мнению их родителей значительно отличаются. В частности, родители могут дать более объективную оценку внешних проявлений болезни ребенка (изменение поведения, влияние болезни на повседневную жизнь), тогда как сам ребенок — оценку своих внутренних ощущений (настроение, наличие боли) [13]. Очевидно также, что у детей младшего возраста мнение родителей является единственным источником информации о состоянии их здоровья [14], но даже после формирования навыков речевого общения в полной мере описать собственное состояние дети способны лишь с семилетнего возраста [15].

Насколько нам известно, опросные исследования постковидного синдрома у детей при участии родителей в России ранее проводились лишь в одной работе, которая была посвящена нарушению обоняния после COVID-19 и была выполнена до публикации актуального определения состояния [16]. В Дании к оценке распространенности постковидных симптомов среди детей ($n = 16\,836$) в возрасте до 15 лет привлекали родителей, тогда как подростки (15–17 лет) получали письма для участия в опросе непосредственно [17]. В результате признаки постковидного синдрома были выявлены у 12–51% детей разного возраста. Такой разброс отчасти может быть обусловлен тем, что часть данных была получена от самих детей, часть — от их родителей [17]. В связи с этим целесообразным можно признать прове-

дение российского исследования, которое было бы лишено ограничений, имевших место в предыдущих работах (сплошная выборка, оценка широкого спектра симптомов, использование актуальных критериев диагностики постковидного синдрома), при участии родителей, что, возможно, позволит добиться более точных оценок распространенности постковидного синдрома у детей.

Цель исследования

Изучить распространенность постковидного синдрома среди детей и его влияние на их повседневную жизнедеятельность путем опроса родителей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное опросное исследование с участием законных представителей (родителей) детей, переболевших COVID-19.

Условия проведения исследования

В исследование включали законных представителей детей, прикрепленных к городской поликлинике № 3 (г. Уфа). Исследование было начато 20 июля 2022 г. и завершено 5 сентября этого же года, через неделю после отправки ссылки на опрос последней группе родителей.

Критерии соответствия

Для участия в опросе приглашали законных представителей детей в возрасте от 3 мес до 18 лет, перенесших лабораторно подтвержденный COVID-19 в 2021 и 2022 гг., но не ранее 12 нед до участия родителя в опросе, имеющих доступ к сети Интернет.

Критерии не включения в исследование не запланированы.

Проведение опроса

Информация о детях, перенесших COVID-19, а также контактные данные их родителей были получены из Республиканской медицинской информационной ана-

Dilara R. Shagieva^{1, 2}, Mansur A. Kutlubaev¹, Airat R. Rakhmatullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Children's outpatient clinic № 3, Ufa, Russian Federation

Post-COVID Syndrome in Children: One-Time Survey Study of Parents' Opinion

Background. COVID-19 symptoms often persist for a long time, it indicates the post-COVID syndrome development. Its frequency in children population is generally studied by interviewing the children themselves. This approach limits the risk evaluation of post-COVID syndrome development in young children who are unable to describe the persistent symptoms due to their age. **Objective.** The aim of the study is to evaluate the prevalence of post-COVID syndrome in children and its effect on their daily activities by interviewing parents. **Methods.** The survey covered parents of children (aged from 3 months to 18 years) who suffered laboratory-confirmed COVID-19 in 2021–2022 but not earlier than 12 weeks before study initiation. The survey was conducted on-line. The presence of the symptoms (persisted or occurred 12 weeks after COVID-19), its impact on children's daily life, the need for medical treatment or doctor's advice (due to these post-covid symptoms) and vaccination against novel coronavirus infection were evaluated. Incidence of post-COVID syndrome was analyzed in subgroups based on sex, age (< 3 years, 3–6 and 7–17 years), and disease severity. **Results.** Invitations to participate in the study were sent to 2292 parents of all children registered at the clinic and suffered from COVID-19 via WhatsApp and Telegram messengers. 1533 (66.9%) of them agreed to take part in the survey, and 1258 (54.8%) filled out the questionnaire in full. The survey has revealed that at least one symptom that persisted or occurred 12 weeks after COVID-19 was noted by parents in 764 out of 1258 (60.6%) children (more often in the older age group and in severe cases). Significant negative impact of symptoms on children's daily life was noted by 251 out of 764 (32.9%) respondents. Parents of 734 out of 764 (96.1%) children have visited a doctor due to post-COVID syndrome symptoms. **Conclusion.** Post-COVID syndrome develops in more than 60% of children after laboratory-confirmed COVID-19, according to parents. However, we have reasons to believe that parental estimations could overestimate the prevalence of post-COVID syndrome.

Keywords: post-COVID syndrome, children, parents, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Shagieva Dilara R., Kutlubaev Mansur A., Rakhmatullin Airat R. Post-COVID Syndrome in Children: One-Time Survey Study of Parents' Opinion. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):254–262. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2582>

литической системы (РМИАС) — единой информационной системы в сфере здравоохранения Республики Башкортостан, содержащей электронные медицинские карты всех граждан, прикрепленных к медицинским организациям Республики, а также граждан, обращавшихся за медицинской помощью в эти организации, вне зависимости от места их постоянного проживания. На основании электронного запроса в систему, выполненного ответственным исследователем, были идентифицированы все дети (возраст до 18 лет) с кодом U07.1 (COVID-19, вирус идентифицирован) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, прикрепленные к вышеназванной поликлинике. Далее были выделены дети, которые перенесли COVID-19 в 2021 и 2022 гг., но не ранее 12 нед до начала исследования. Одному из родителей ребенка исследователь (врач-педиатр) отправлял сообщение с использованием мессенджеров WhatsApp и Telegram с предложением принять участие в научном исследовании о последствиях инфекции при условии наличия доступа к сети Интернет у потенциального респондента. После получения согласия родителю направляли ссылку на опросник, размещенный на веб-сайте www.onlinetestpad.ru. Потенциальным респондентам предлагалось ответить на вопросы в течение недели. Заполнение опросника могло быть выполнено в течение одной сессии; после ответа на последний вопрос система предлагала отправить результаты организаторам. После отправки внесение изменений в опросник становилось невозможным. При отказе от участия или отсутствии ответа в мессенджерах переписка с родителями не велась.

Опросник включал пять вопросов (см. Приложение 1), в соответствии с которыми респондентам предлагалось оценить наличие и спектр симптомов, персистирующих или возникших спустя 12 нед после перенесенного COVID-19, их влияние на повседневную жизнь ребенка, потребность в лечении в связи с упомянутыми симптомами, проведение вакцинации против новой коронавирусной инфекции, а также случаи обращения за медицинской помощью к врачам. Список возможных симптомов (всего 22) был составлен на основании перечня симптомов, выявляемых после COVID-19 у детей [5]. Исходный перечень был скорректирован с учетом возможной частоты симптомов (выбирали наиболее частые) и предполагаемой сложности в интерпретации родителями ребенка (см. Приложение 2).

Анализ в подгруппах

Частота симптомов, персистирующих или возникших спустя 12 нед после COVID-19, проанализирована в подгруппах, сформированных по признаку пола, возраста и тяжести течения инфекции. Выделены следующие категории возраста: младше 3 лет (у ребенка отсутствуют речевые навыки, позволяющие ему описать свои жалобы, и единственным источником информации является наблюдение родителей), с 3 до 6 лет (ребенок овладевает фразовой речью, но в то же время не может в полной мере описать весь спектр своих ощущений [18]), с 7 до 17 лет (ребенок может вербализовать свои жалобы в полном объеме [15]). Тяжесть перенесенного COVID-19 определял исследователь (врач-педиатр) по данным результатов осмотра и дополнительных методов исследования, отраженных в электронной медицинской карте больного. Оценка тяжести проводилась исследователем в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России [19] (категории тяжести: бессимптомный, легкий, среднетяжелый, тяжелый COVID-19), без учета формулировки тяжести болезни, присутствовавшей в меди-

цинской документации. Этот же исследователь отмечал наличие сопутствующих хронических заболеваний, если ребенок находился под диспансерным наблюдением.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 21.0 (IBM, США). Описание количественного показателя (возраст) выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Связь между количеством симптомов и их влиянием на повседневную жизнь, а также распределение симптомов, персистирующих или возникших спустя 12 нед после COVID-19, в запланированных подгруппах изучали с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 25.11.2021). Формальное письменное информированное добровольное согласие на участие в опросе и использование его результатов в научных целях от родителей не получали. Вместе с тем от всех респондентов было получено согласие на участие в опросе посредством указанных выше мессенджеров. Персональная информация (фамилия, имя, отчество, дата рождения ребенка) и контактные данные в привязке к результатам опроса не регистрировали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

По состоянию на 20 июля 2022 г. за поликлиникой № 3 г. Уфы было закреплено 31 870 детей, из них лабораторно подтвержденный COVID-19 в 2021–2022 гг., но не ранее чем за 12 нед до участия родителя ребенка в исследовании перенесли 2292 (7,2%) человека. Сообщение с предложением принять участие в исследовании было направлено 2292 родителям, из них 642 (28,0%) отказались от участия в опросе, 117 (5,1%) не ответили или не имели доступа к сети Интернет, согласились участвовать 1533 (66,9%) родителя. Из числа последних заполнили опросник в полном объеме 1258 (82,1%) родителей, остальные ($n = 275$) дали неполные ответы. В итоге в анализ были включены данные 1258 анкет.

Характеристики выборки исследования

Более половины детей, родители которых завершили опрос, были мужского пола (табл. 1). Медиана возраста детей составила 9 (4; 13) лет, наибольшую группу составили дети школьного возраста (7–17 лет). Оценка тяжести перенесенного COVID-19 у 3/4 детей соответствовала легкой форме болезни, в каждом десятом случае течение болезни было бессимптомным и только в каждом сотом — тяжелым. И это притом, что более трети детей имели сопутствующие хронические заболевания (табл. 1).

Основные результаты исследования

Хотя бы один симптом персистировал или появился спустя 12 нед после COVID-19 у 764 (60,6%) детей. Четверть родителей отмечали у детей быструю утомляемость после нагрузки, 15–17% — раздражительность,

Таблица 1. Характеристики детей, перенесших COVID-19**Table 1.** Characteristics of children who have had COVID-19

Показатели	Частота (n = 1258)
Пол (мужской), абс. (%)	689 (54,8)
Возраст, абс. (%):	
• < 3 лет	207 (16,5)
• 3–6 лет	230 (18,3)
• 7–17 лет	821 (65,3)
Тяжесть COVID-19, абс. (%):	
• бессимптомный	142 (11,3)
• легкий	935 (74,3)
• среднетяжелый	168 (13,4)
• тяжелый	13 (1,0)
Наличие сопутствующих заболеваний, абс. (%)	483 (38,4)
Вакцинация от COVID-19, абс. (%)	19/475 (4,0)*

Примечание. <*> — рассчитано от числа детей в возрасте ≥ 12 лет.

Note. <*> — calculated from the number of children aged ≥ 12 years.

чувство усталости / общую слабость, головные боли, 10–12% — кожную сыпь, нарушение сна, нарушение пищеварения и снижение аппетита. Остальные симптомы регистрировали с частотой менее 10% (табл. 2).

Только один симптом был отмечен у 295 (38,6%) детей, два — у 179 (23,4%), три — у 111 (14,5%), четыре — у 63 (8,2%), пять — у 37 (4,8%), шесть — у 30 (3,9%), ≥ 7 — у 49 (6,4%). Из числа родителей, отметивших наличие у ребенка хотя бы одного постковидного симптома, 251 из 764 (32,9%) указал на значимое негативное влияние этих симптомов на повседневную жизнь ребенка, еще 255 (33,4%) затруднились с ответом, остальные не отметили такой связи. В анкете родителям было предложено уточнить, каким образом эти симптомы оказывали негативное влияние на повседневную жизнь, однако разъяснения были получены менее чем от 1% опрошенных. Лечение по поводу постковидных симптомов получили 263 из 764 (34,4%) детей, за медицинской помощью обращались родители 734 из 764 (96,1%) детей, чаще всего к неврологам, оториноларингологам и гастроэнтерологам (табл. 3).

Анализ в подгруппах

Персистирование или появление симптомов (хотя бы одного) спустя 12 нед после перенесенного COVID-19 было отмечено у 404 из 689 (58,6%) мальчиков и 360 из 569 (63,3%) девочек ($p = 0,094$). В группе девочек чаще регистрировали такой симптом, как выпадение волос, — у 83 (23,1%) в сравнении с 26 (6,4%) в группе мальчиков ($p < 0,001$).

Анализ распределения симптомов с учетом возраста показал, что хотя бы одна жалоба была отмечена у 94 из 207 (45,4%) детей в возрасте до 3 лет, у 138 из 230 (60,0%) детей в возрасте от 3 до 6 лет и у 532 из 821 (64,8%) ребенка в возрасте от 7 до 17 лет ($df = 2$, $p < 0,001$). В старшей возрастной группе отмечена более высокая частота таких симптомов, как быстрая утомляемость после нагрузок (у 264 (32,2%) в сравнении с 36 (15,7%) и 36 (17,4%) в средней и младшей возрастных группах; $df = 2$, $p < 0,001$), чувство усталости, общей слабости (у 164 (20%), 28 (12,2%) и 14 (6,8%) соответственно; $df = 2$, $p < 0,001$), нарушение памяти (у 93 (11,3%), 11 (4,8%) и 3 (1,4%); $df = 2$, $p < 0,001$), выпадение волос (у 96 (11,7%), 11 (4,8%) и 2 (1,0%); $df = 2$,

Таблица 2. Симптомы, которые персистировали или появились у детей спустя 12 нед после COVID-19 (n = 1258)**Table 2.** Symptoms that persisted or occurred in children 12 weeks after COVID-19 (n = 1258)

Жалобы	Частота, абс. (%)
Быстрая утомляемость после нагрузки	315 (25,0)
Раздражительность	213 (16,9)
Чувство усталости, общей слабости	207 (16,5)
Головные боли	188 (14,9)
Сыпь	162 (12,9)
Нарушение сна	157 (12,5)
Нарушения пищеварения*	143 (11,4)
Снижение аппетита	141 (11,2)
Боли в суставах и мышцах	111 (8,8)
Выпадение волос	109 (8,7)
Нарушение памяти	108 (8,6)
Навязчивые движения**	88 (7,0)
Нарушение обоняния и вкуса	70 (5,6)
Головокружение	68 (5,4)
Хронический кашель	58 (4,5)
Снижение массы тела	52 (4,1)
Перебои в работе сердца	37 (2,9)
Одышка	26 (2,1)
Боли в груди	22 (1,7)
Беспричинная лихорадка	6 (0,5)

Примечание. <*> понос, запор, вздутие живота, отрыжка, изжога; <***> ребенок тербит одежду, волосы, облизывает губы, грызет ногти, сосет палец, часто моргает, заикается.

Note. <*> diarrhea, constipation, bloating, burping, heartburn; <***> child touses clothes, hair, licks lips, gnaw fingers, sucks finger, blinks often, stutters.

Таблица 3. Обращение к врачам узкого профиля детей с симптомами, персистировавшими или появившимися спустя 12 нед после COVID-19 (n = 764)**Table 3.** Subspecialists visits in children with symptoms persisted or occurred 12 weeks after COVID-19 (n = 764)

Специальность	Частота, абс. (%)
Невролог	239 (31,3)
Оториноларинголог	178 (23,3)
Гастроэнтеролог	129 (16,9)
Аллерголог	91 (11,9)
Эндокринолог	63 (8,2)
Ортопед	58 (7,6)
Иммунолог	42 (5,5)
Хирург	36 (4,7)
Психолог	27 (3,5)
Пульмонолог	17 (2,2)
Психиатр	16 (2,1)
Другие специалисты	266 (34,8)

$p < 0,001$), головокружение (у 65 (7,9%), 2 (0,9%) и 1 (0,5%); $df = 2, p = 0,0001$), головные боли (у 167 (20,3%), 17 (7,4%) и 4 (1,9%); $df = 2, p < 0,001$), нарушения обоняния и вкуса (у 61 (7,4%), 5 (2,2%) и 4 (1,9%); $df = 2, p < 0,001$), боли в суставах и мышцах (у 85 (10,4%), 25 (10,9%) и 6 (2,9%); $df = 2, p = 0,003$), перебои в работе сердца (у 34 (4,1%), 2 (0,9%) и 1 (0,5%); $df = 2, p = 0,003$), нарушение сна (у 86 (10,5%), 33 (14,3%) и 38 (18,4%); $df = 2, p = 0,006$), одышка (у 24 (2,9%), 2 (0,9%) и ни одного случая в младшей группе; $df = 2, p = 0,003$). В средней возрастной группе была выше частота навязчивых движений (у 56 (6,8%), 25 (10,9%) и 7 (3,4%); $df = 2, p = 0,009$), раздражительности (у 139 (16,9%), 51 (22,2%) и 22 (10,6%); $df = 2, p = 0,006$) и снижения аппетита (у 80 (9,7%), 38 (16,5%) и 23 (11,1%); $df = 2, p = 0,016$).

Хотя бы один симптом постковидного синдрома был зарегистрирован у 64 из 142 (45,1%) детей с бессимптомным течением, 558 из 935 (59,7%) — с легким, 131 из 168 (78,0%) — со среднетяжелым и 11 из 13 (84,6%) — с тяжелым течением COVID-19 ($df = 3, p < 0,001$). В группах со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции чаще отмечалась быстрая утомляемость после нагрузок (у 17 (12%), 229 (24,5%), 65 (38,7%) и 4 (30,8%) соответственно; $df = 3, p < 0,001$), снижение массы тела (у 1 (0,7%), 36 (3,9%), 14 (8,3%) и 1 (7,7%); $df = 3, p = 0,006$), выпадение волос (у 6 (4,2%), 74 (7,9%), 26 (15,5%) и 3 (23,1%); $df = 3, p = 0,001$), головные боли (у 9 (6,3%), 141 (15,1%), 35 (20,8%) и 3 (23,1%); $df = 3, p = 0,004$), раздражительность (у 11 (7,7%), 144 (15,4%), 54 (32,1%) и 3 (23,1); $df = 3, p < 0,001$), чувство усталости, общей слабости (у 16 (11,3%), 141 (15,1%), 44 (26,2%) и 5 (38,5%); $df = 3, p < 0,001$), нарушение сна (у 13 (9,2%), 103 (11,0%), 37 (22,0%) и 4 (30,8%); $df = 3, p < 0,001$). Статистически значимые различия групп с разной тяжестью COVID-19 отмечены для распределения таких симптомов, как беспричинная лихорадка (ни одного случая у пациентов с бессимптомным течением, далее у 4 (0,4%), 1 (0,6%) и 1 (7,7%) ребенка соответственно; $df = 3, p = 0,002$), перебои в работе сердца (у 2 (1,4%), 26 (2,8), 9 (5,4%), ни одного случая в группе с тяжелым течением; $df = 3, p = 0,03$), нарушение памяти (7 (4,9%), 70 (7,5%), 29 (17,3%) и 1 (7,7%); $df = 3, p < 0,001$), снижение аппетита (у 14 (9,9%), 95 (10,2%), 31 (18,5%), 1 (7,7%); $df = 3, p = 0,006$), боли в груди (у 1 (0,7%), 10 (1,1%), 11 (6,5%), ни одного случая в группе пациентов с тяжелым течением; $df = 3, p < 0,001$).

У детей с большим количеством постковидных симптомов чаще отмечалось их негативное влияние на повседневную жизнь. Так, среди 294 детей с одной жалобой ее негативное влияние на повседневную жизнь ребенка отметили 42 (14%) родителя, а при наличии ≥ 7 симптомов их негативное влияние отмечали уже 42 (86%) из 49 родителей. Вместе с этим необходимо отметить, что формулировка вопроса в опроснике («Влияют ли отмеченные симптомы на повседневную жизнь ребенка») не позволяет оценить, было ли это влияние обусловлено всеми симптомами в одинаковой мере или некоторыми из них в большей степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов исследования

Опрос родителей показал, что персистенция или появление хотя бы одного симптома спустя 12 нед после COVID-19 было у более 60% детей в возрасте от 3 мес до 18 лет. Преобладали жалобы неврологического характера — быстрая утомляемость после нагрузок, раздражительность, чувство усталости, общая слабость, головные боли, нарушения сна, а также симптомы поражения

желудочно-кишечного тракта и кожи. Симптомы чаще отмечали у детей старшей возрастной группы (7–17 лет), а также среди перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах.

Ограничения исследования

С одной стороны, преимуществом, а с другой — ограничением настоящей работы является использование для оценки частоты симптомов у детей мнения родителей. Последние могли недостаточно точно определять наличие (или отсутствие) субъективных признаков перенесенной болезни у своего ребенка [13]. Снижает достоверность оценки наличия постковидного синдрома включение в исследование родителей детей грудного возраста. Очевидно, что в этом возрасте ребенок не может выразить весь спектр своих переживаний, связанных со здоровьем. Однако доля детей в возрасте до 3 лет составила в выборке всего 16,5%.

В исследовании отсутствовала контрольная группа, что могло привести к переоценке распространенности постковидного синдрома, так как симптомы, перечисленные в опроснике, могут возникать как у здоровых детей, так и у детей с различными хроническими заболеваниями, не связанными с COVID-19. Например, в национальном датском исследовании частота симптомов у детей младшей возрастной группы без COVID-19 в анамнезе была выше, чем у тех, кто перенес COVID-19, а в старшей этот показатель был сопоставим в этих двух группах [15]. Следует также отметить, что анализ частоты симптомов в подгруппах, сформированных с учетом пола, возраста и тяжести COVID-19, в силу большого количества сравнений мог стать причиной обнаружения ложноположительных (при $p < 0,05$) результатов.

В исследовании не оценивали точное время появления симптомов с момента диагностики COVID-19. Это представляется важным, так как одни симптомы COVID-19 со временем разрешаются (например, гипосмия) [3], а другие — усиливаются (аффективные расстройства), и, вероятно, для каждого периода болезни характерны «свои» симптомы [2, 3]. Также следует отметить, что в настоящем исследовании примененное определение постковидного синдрома несколько отличалось от согласованного определения синдрома [2]. В частности, родителям задавался вопрос о симптомах, которые «сохраняются/появились спустя 3 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», тогда как в согласованном определении [2] говорится о симптомах, сохраняющихся (как минимум) в течение этого срока. Здесь необходимо также отметить, что, согласно общепринятому определению, синдром — это совокупность двух и более симптомов с общей этиологией [20], тогда как, согласно упомянутому определению консенсуса экспертов, для установления постковидного синдрома достаточно одного симптома. Следовательно, более корректным будет использовать вместо термина «постковидный синдром» термин «постковидное состояние».

Онлайн-опрос представляет собой низкокзатратный и оперативный метод получения информации от больших групп людей, имеющих доступ к сети Интернет [21]. Он удобен для респондентов, так как не требует посещения медицинского учреждения. К его недостаткам можно отнести отсутствие доступа к сети и недостаточную компьютерную грамотность населения с низким социально-экономическим статусом [22]. Кроме того, отсутствие непосредственного контакта с респондентами не позволяет последним при необходимости уточнить суть вопроса или запросить дополнительную информацию [21].

Интерпретация результатов исследования

Отличительной чертой настоящего исследования является выявление постковидных симптомов у детей на основании результатов опроса родителей. Полученные результаты свидетельствуют о значительно более высокой распространенности постковидных симптомов в сравнении с результатами исследований, авторы которых опирались на данные, полученные непосредственно от детей. Так, в одних исследованиях частота симптомов, персистирующих после COVID-19, у детей разных возрастов варьировала в пределах 15–28% [17], в других (опрос более 126 тыс. детей) частота постковидного синдрома была кратно ниже — < 0,2% среди детей в возрасте 2–11 лет и 0,65% — 12–16 лет [23]. Такие различия можно объяснить тем, что родители нередко оценивают состояние детей через призму собственных ощущений и предшествующего опыта [12].

Согласно полученным нами результатам, частота постковидного синдрома в соответствии с оценкой родителей была ниже среди детей младших возрастных групп. Эти данные подтверждаются результатами крупных исследований, проведенных путем опроса детей в Дании [17], Великобритании [23], Израиле [24]. Возрастные особенности развития постковидного синдрома, возможно, связаны с более низкой частотой тяжелых случаев COVID-19 среди детей младшего возраста (до 2 лет), что может быть обусловлено передачей им антител к SARS-CoV-2 с материнским молоком [25]. Вместе с тем очевидно, что дети данной возрастной группы не могут самостоятельно описать свои жалобы, и вся информация может быть получена только от их родителей, в связи с чем нельзя исключить гиподиагностику постковидного синдрома у детей младшего возраста [15].

Симптомы постковидного синдрома чаще отмечены родителями среди детей, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах. В основном у детей преобладали неврологические симптомы, что может быть скорее следствием нарушения нервной регуляции функционирования внутренних органов, нежели проявлением их прямого поражения [26]. Кроме того, более высокий риск развития постковидного синдрома, и в частности неврологической симптоматики, у больных со среднетяжелой и особенно тяжелой формами инфекции может быть обусловлен последствиями выраженной системной воспалительной реакции, характерной для острой фазы COVID-19 [27]. Описано, например, прямое влияние некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли) на ткань перивентрикулярных областей больших полушарий головного мозга со слабовыраженным гематоэнцефалическим барьером [28], а также опосредованное влияние на функции головного мозга посредством активации блуждающего нерва [29]. Вследствие ряда биохимических изменений, связанных с нейрогенным воспалением, происходит переключение метаболизма триптофана с син-

теза 5-гидрокситриптофана (серотонина) на токсический кинурениновый путь [30]. В результате развивается дисбаланс нейромедиаторов, приводящий к появлению эмоциональных нарушений, поведенческих расстройств и вегетативной дисфункции [31].

В завершение необходимо отметить, что в нашем исследовании каждый третий ребенок, по мнению родителей, испытывал негативное влияние симптомов, персистирующих или появившихся после COVID-19, на повседневную жизнь. Как результат, отмечена высокая частота обращений за медицинской помощью в связи с этими симптомами, чаще всего к неврологам, оториноларингологам и гастроэнтерологам. Именно эти специалисты, по нашему мнению, должны в первую очередь привлекаться к диспансеризации детей, перенесших COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром широко распространен среди детей и чаще всего представлен неврологическими симптомами, а также симптомами поражения желудочно-кишечного тракта и кожи. Это необходимо учитывать при планировании мероприятий по диспансеризации детей, перенесших инфекцию COVID-19. Вместе с тем результаты настоящего исследования показали, что привлечение родителей для оценки частоты постковидного синдрома у детей может дать завышенные результаты. В связи с этим интерпретировать результаты исследований с подобным дизайном необходимо с осторожностью.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

FINANCING SOURCE

This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Д.Р. Шагиева

<https://orcid.org/0000-0002-4815-2068>

М.А. Кутлубаев

<https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

А.Р. Рахматуллин

<https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А. и др. Постковидное состояние у взрослых и детей // *Пульмонология*. — 2021. — Т. 31. — № 5. — С. 562–570. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-563-570> [Baimukhambetova DV, Gorina AO, Rumyantsev MA, et al. Post-COVID condition in adults and children. *Pul'monologiya*. 2021;31(5): 562–570. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>]

2. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 2022;107(7):674–680. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323624>

3. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101762. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>

4. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med.* 2022;20(1):244. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02448-4>
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12(1):9950. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
6. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2101341. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01341-2021>
7. Garazzino S, Denina M, Pruccoli G, et al. Long COVID-19/post-COVID condition in children: do we all speak the same language? *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01417-8>
8. Namazova-Baranova L, Karkashadze G, Zelenkova I, et al. A non-randomized comparative study of olfactory and gustatory functions in children who recovered from COVID-19 (1-year follow-up). *Front Pediatr.* 2022;10:919061. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.919061>
9. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // *Международный научно-исследовательский журнал.* — 2021. — № 9. — С. 35–39. — doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040> [Ivanova ON. Post-COVID syndrome in children. *International Research Journal.* 2021;(9):35–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040>]
10. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. и др. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения // *Журнал инфектологии.* — 2022. — Т. 14. — № 2. — С. 96–106. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106> [Chernova TM, Timchenko VN, Barakina EV, et al. Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up. *Jurnal infektologii = Journal Infectology.* 2022;14(2):96–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>]
11. Теммоева Л.А., Алиева З.М., Камбачокова З.А. и др. Постковидный синдром у детей, проживающих в Кабардино-Балкарской республике // *Антибиотики и Химиотерапия.* — 2022. — Т. 67. — № 3-4. — С. 42–45. — doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-42-45> [Temmoeva LA, Alieva ZM, Kambachokova ZA, et al. Post-COVID Syndrome in Children Residing in the Kabardino-Balkarian Republic. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;67(3-4):42–45. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-42-45>]
12. Troitskaya LA, Plotnikova IA, Avakyan GG, et al. Neuropsychological evaluation of cognitive disorders in children after COVID-19. *Eur J Transl Myol.* 2022;32(3):10685. doi: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10685>
13. Eiser C, Varni JW. Health-related quality of life and symptom reporting: similarities and differences between children and their parents. *Eur J Pediatr.* 2013;172(10):1299–1304. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2049-9>
14. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-2>
15. Conijn JM, Smits N, Hartman EE. Determining at What Age Children Provide Sound Self-Reports: An Illustration of the Validity-Index Approach. *Assessment.* 2020;27(7):1604–1618. doi: <https://doi.org/10.1177/1073191119832655>
16. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Зеленкова И.В. и др. Нерандомизированное сравнительное исследование обоняния у детей, перенесших COVID-19. Промежуточные результаты // *Педиатрическая фармакология.* — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 502–507. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201> [Namazova-Baranova Leyla S, Karkashadze Georgiy A, Zelenkova Irina V, et al. Non-Randomized Comparative Study of Olfaction in post-COVID-19 Children. Intermediary Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(6):502–507. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201>]
17. Borch L, Holm M, Knudsen M, et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1597–1607. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04345-z>
18. Rowe ML, Weisleder A. Language Development in Context. *Annual Review of Developmental Psychology.* 2020;2:201–223.
19. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: методические рекомендации. — Версия 2. — Минздрав России; 2020. — 73 с. [Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zaboлевaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei: Methodical Recommendations. Version 2. Ministry of Health of Russia; 2020. 73 p. (In Russ).] Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf. Ссылка активна на 17.05.2023.
20. Пропедевтика внутренних болезней: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. академика РАМН В.М. Ивашкина и проф. А.А. Шептулина. — М.: МЕДпресс-информ; 2003. — 240 с. [Propedevtika vnutrennikh boleznei: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. Ivashkin VM, Sheptulina AA, eds. Moscow: MEDpress-inform; 2003. 240 p. (In Russ).]
21. Кед А.П., Агаева П.М. Интернет-опрос как метод социологического исследования // *Проблемы современной экономики (Новосибирск).* — 2015. — № 27. — С. 112–116. [Ked AP, Agaeva PM. Internet-opros kak metod sotsiologicheskogo issledovaniya. *Problemy sovremennoi ekonomiki (Novosibirsk).* 2015;(27):112–116. (In Russ).]
22. Khan AS, Rahman A, Qazi LT. The Relationship Between Internet Usage, Socioeconomic Status, Subjective Health and Social Status. *Business & Economic Review.* 2016;8:67–82. doi: <https://doi.org/10.22547/BER/8.SE.5>
23. Bosworth ML, Shenhuo B, Walker AS, et al. Risk of new-onset Long Covid following reinfection with SARS-CoV-2: community-based cohort study. *medRxiv* 2023.04.13.23288522. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.04.13.23288522>
24. Adler L, Israel M, Yehoshua I, et al. Long COVID symptoms in Israeli children with and without a history of SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2023;13(2):e064155. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064155>
25. Cortés-Sarabia K, Guzman-Silva V, Martinez-Pacheco KM, et al. Detection of IgA and IgG Antibodies against the Structural Proteins of SARS-CoV-2 in Breast Milk and Serum Samples Derived from Breastfeeding Mothers. *Viruses.* 2023;15(4):966. doi: <https://doi.org/10.3390/v15040966>
26. Jammoul M, Naddour J, Madi A, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci.* 2023;245:103071. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103071>
27. Pires BG, Calado RT. Hyper-inflammation and complement in COVID-19. *Am J Hematol.* 2023;98 Suppl 4:S74–S81. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26746>
28. Cárdenas G, Fragoso G, Sciutto E. Neuroinflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: Pathogenesis and clinical manifestations. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;63:102181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.12.008>
29. Kongsman JP, Luheshi GN, Bluthé RM, Dantzer R. The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. *Eur J Neurosci.* 2000;12(12):4434–4446. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2000.01319.x>
30. Kucukkarapinar M, Yay-Pence A, Yildiz Y, et al. Psychological outcomes of COVID-19 survivors at sixth months after diagnose: the role of kynurenine pathway metabolites in depression, anxiety, and stress. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(8):1077–1089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02525-1>
31. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2003;17 Suppl 1:S112–S118. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(02\)00077-6](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00077-6)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Опросник по оценке состояния здоровья ребенка после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

1. Дата заполнения анкеты
2. Номер телефона
3. Возраст ребенка (на момент заболевания COVID-19)
4. Возраст ребенка на момент осмотра

Перечислите, какие симптомы сохраняются/появились у Вашего ребенка спустя 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19):

- чувство усталости, общей слабости
- быстрая утомляемость после нагрузок
- рассеянность
- нарушения памяти
- головные боли
- раздражительность
- нарушение обоняния и вкуса
- головокружение
- нарушение сна
- навязчивые движения (теребит одежду, волосы, облизывает губы, грызет ногти, сосет палец, часто моргает, заикается)
- хронический кашель
- боли в суставах и мышцах
- нарушения пищеварения (поносы, запоры, вздутие живота, отрыжка, изжога)
- одышка
- боли в груди
- снижение аппетита
- перебои в работе сердца
- сыпь
- выпадение волос
- беспричинная лихорадка
- снижение массы тела
- новых симптомов не отмечалось
- другие (уточнить)

Влияют ли отмеченные симптомы на повседневную жизнь ребенка:

- да
- нет
- затрудняюсь ответить
- если да, то каким образом (например, снизилась успеваемость в школе, стал менее активен, капризен, изменилось поведение, ухудшились взаимоотношения со сверстниками и т.д.)

Получал ли ребенок какое-то лечение по поводу данных симптомов?

- да
- нет
- затрудняюсь ответить
- если да, то какое (назовите препарат или нелекарственный метод лечения)

Была ли проведена вакцинация ребенку от новой коронавирусной инфекции:

- да (дата)
- нет

К каким специалистам обращались по поводу жалоб, сохранявшихся спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19:

- педиатр
- невролог
- психиатр
- психолог
- аллерголог
- иммунолог
- пульмонолог
- гастроэнтеролог
- оториноларинголог (ЛОР-врач)
- эндокринолог
- хирург
- ортопед
- другие специалисты (уточнить)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2
Формирование выборки симптомов постковидного синдрома

Симптомы*	Выполненные действия	Итоговый вариант
Нарушения настроения	Перефразировано. Цель — облегчить родителям выявление нарушений	Раздражительность
		Навязчивые движения (теребит одежду, волосы, облизывает губы, грызет ногти, сосет палец, часто моргает, заикается)
Усталость	Перефразировано с большей детализацией симптомов	Чувство усталости, общей слабости
Респираторные симптомы	Перефразировано. Цель — облегчить родителям выявление нарушений	Одышка
Кашель	Внесено уточнение	Хронический кашель
Заложенность носа, ринорея, першение в горле	Исключены в связи с высокой частотой у детей вне зависимости от перенесенного COVID-19	–
Когнитивные нарушения	Перефразировано. Цель — облегчить родителям выявление нарушений	Рассеянность
		Нарушения памяти
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	Перефразировано. Цель — облегчить родителям выявление нарушений	Быстрая утомляемость после нагрузок
Изменение массы тела	Изменено для облегчения интерпретации	Снижение массы тела
Гипергидроз	Исключено в связи со сложностью интерпретации	–
Ушные симптомы, глазные симптомы	Исключены в связи со сложностью интерпретации	–
Боли в животе, запоры, диарея, тошнота/рвота	Объединены в одну категорию. Цель — облегчить восприятие.	Нарушения пищеварения (поносы, запоры, вздутие живота, отрыжка, изжога)
Скованность в груди	Исключено в связи с частичным совпадением с категорией «боли в груди»	–
Трепетание в груди, вариабельность пульса	Перефразировано и объединено. Цель — облегчить родителям выявление нарушений	Перебои в работе сердца
Миалгии и артралгии Другие мышечно-скелетные нарушения	Перефразировано. Цель — облегчить родителям выявление нарушений	Боли в суставах и мышцах
Урологические симптомы Неврологические симптомы, дисфагия, дисфония, речевые нарушения	Исключены в связи с редкостью (менее 1%)	–
Изменения в менструальном цикле Гипергидроз	Исключено, так как высока вероятность неосведомленности родителей о таких аспектах здоровья их детей	–
Лихорадка	Внесено уточнение	Беспричинная лихорадка
Изменения со стороны кожи	Внесено уточнение	Сыпь
Нарушения обоняния, нарушение вкуса	Объединено	Нарушения обоняния и вкуса

Примечание. <*> — перечень симптомов заимствован из систематического обзора [5]. Включены в опросник без изменений 8 симптомов: нарушения сна, головные боли, снижение аппетита, боли в груди, головокружение, выпадение волос.

Note. <*> — the list of symptoms is taken from a systematic review [5]. Included in the questionnaire without changes 8 symptoms: sleep disturbances, headaches, decreased appetite, chest pains, dizziness, hair loss.

Р.А. Жетишев^{1, 2}, Д.Р. Архестова^{1, 2}, О.А. Пачева², Л.Р. Динаева², Е.А. Камышова¹, Ж.Ю. Пазова¹¹ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация² Республиканский детский клинический многопрофильный центр, Нальчик, Российская Федерация

Энцефалит вирусной этиологии (вирус герпеса человека 6-го типа) после COVID-19 у ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Архестова Диана Руслановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, врач-педиатр консультативно-диагностического отделения Республиканского детского клинического многопрофильного центра

Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173, тел.: +7 (960) 430-00-70, e-mail: diana_z.a@mail.ru

Статья поступила: 28.10.2022, принята к печати: 26.06.2023

Обоснование. Нарушения иммунной системы в ранние сроки после COVID-19 ассоциированы с высоким риском развития других инфекций, в том числе вирусных. Диагностика последних затруднена, особенно при отсутствии клинических симптомов первичного инфицирования и вместе с тем тяжелом течении болезни. О развитии энцефалита в результате реактивации латентной вирусной инфекции ранее не сообщалось. **Описание клинического случая.** У девочки в возрасте 4 лет отмечено появление психоневрологической симптоматики с присоединением на следующий день тонических судорог в конечностях. На 3-и сут после дебюта ребенок госпитализирован с предварительным диагнозом «вирусный энцефалит». В анамнезе — за 3–4 нед до дебюта заболевания — контакт с больными с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией с появлением у ребенка признаков легкой респираторной инфекции (на наличие SARS-CoV-2 обследован не был). После исключения широкого спектра инфекций (отрицательные результаты ПЦР на SARS-CoV-2, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр, токсоплазму, энтеровирус) заподозрена аутоиммунная природа поражения ЦНС (в последующем не подтверждена). На 15-е сут от дебюта заболевания в клетках крови и в мазке из ротоглотки обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа. В эти же сроки обнаружена высокая концентрация IgG к SARS-CoV-2. Лечение (на разных стадиях болезни — антибактериальная, противосудорожная, антикоагулянтная, противовирусная, иммунозаместительная и седативная терапия, глюкокортикостероиды) не привело к положительной динамике болезни. По данным МРТ головного мозга (23-и сут от дебюта болезни) обнаружены зоны лейкоэнцефалопатии субкортикального белого вещества конвекситальных отделов теменных и затылочных долей, субатрофические изменения белого вещества полушарий мозга с умеренным викарным расширением субарахноидальных пространств. Прогрессирование заболевания привело к летальному исходу на 32-е сут после появления первых его признаков. **Заключение.** Показана возможность развития тяжелого вирусного энцефалита (в результате первичной герпесвирусной инфекции или ее реактивации) в ранние сроки после перенесенного легкого COVID-19. Причинно-следственный характер этой связи требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: дети, герпесвирусные инфекции, энцефалит, COVID-19

Для цитирования: Жетишев Р.А., Архестова Д.Р., Пачева О.А., Динаева Л.Р., Камышова Е.А., Пазова Ж.Ю. Энцефалит вирусной этиологии (вирус герпеса человека 6-го типа) после COVID-19 у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(3):263–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2588>

ОБОСНОВАНИЕ

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) относится к семейству ДНК-содержащих вирусов рода *Roseolovirus* [1]. Первичное инфицирование ВГЧ-6 чаще отмечается у иммунокомпрометированных пациентов [2]. В детском возрасте пик случаев первичного инфицирования приходится на первый год жизни [2, 3]. В последующем антитела к ВГЧ-6 обнаруживают более чем у 90% взрослых [1, 2]. Вирусы герпеса способны персистировать в организме человека благодаря своей высокой изменчивости, что приводит к латентному и хроническому течению болезни [2]. Инфекция ВГЧ-6 может проявляться внезапной экзантемой, судорогами с фебрильной провокацией, миалгическим энцефаломиелитом, инфекционным мононуклеозом, а также поражением центральной нервной системы (ЦНС) [1, 4]. Опубликованы многочисленные сообщения о менинги-

тах, энцефалитах и энцефаломиелитах, вызванных ВГЧ-6 [5–7]. Такое течение инфекции обусловлено тропностью вируса к клеткам нейроглии [8], в которых ВГЧ-6 способен сохраняться в латентной фазе [9, 10]. Наибольшая тропность к глиальным клеткам показана для подтипа ВГЧ-6В [8, 11]. Воздействие ВГЧ-6В на астроциты приводит к выбросу провоспалительных цитокинов и индукции эпилептогенеза [11]. Отмечено также сохранение ВГЧ-6В в астроцитах на низком уровне активности, что может вызывать нарушение их функционирования [8]. Подтип ВГЧ-6А оказывает преимущественно цитопатический эффект, что приводит к морфологическим изменениям астроцитов [11, 12] и, как следствие, развитию неврологических и психопатических изменений, расстройств мышления, появлению кататонических симптомов, возникающих после продромального периода на фоне субфебрильной температуры и скудной неврологи-

ческой симптоматики [12]. Соматические заболевания, вызванные сочетанными герпетическими инфекциями, как правило, протекают более тяжело [13–15]. В ряде работ описаны случаи микст-инфицирования SARS-CoV-2 с герпесвирусной инфекцией [16–18]. Сообщают также о высокой частоте реактивации лимфотропных вирусов — вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и/или ВГЧ-6 на фоне острой инфекции SARS-CoV-2 у взрослых [19, 20]. Однако к увеличению летальности коинфекция ВГЧ-6 и SARS-CoV-2, вероятно, не приводит [19]. Мы наблюдали троих детей, в крови которых была обнаружена ДНК ВГЧ-6 и вместе с этим подтверждена перенесенная инфекция SARS-CoV-2. Описание одного из этих случаев представлено ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка К., возраст 4 года, переведена в марте 2023 г. в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ, г. Нальчик) из Центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (ЦПБ со СПИД и ИЗ, г. Нальчик) на 11-е сут от дебюта заболевания с диагнозом: «Аутоиммунный энцефалит с дебютом симптоматической фокальной эпилепсии с полиморфными и вторично-генерализованными судорогами. Осложнения: эпилептическая энцефалопатия». Жалобы при поступлении на повторяющиеся генерализованные судороги с подергиваниями конечностей, фиксацией взгляда вверх и в сторону, нарушение сознания до уровня комы.

Анамнез заболевания

Со слов родителей, заболевание началось внезапно с психоневрологической симптоматики: девочка периодически не узнавала родственников, появились нарушения внимания, ответной реакции, замедление речи, вытягивание рук и ног, вскрикивания, непроизвольная

двигательная активность. Повышения температуры тела не отмечено. На 2-е сут от начала заболевания появились резкие сокращения мышц конечностей с синюшной окраской кожи носогубного треугольника, купировались самостоятельно. Ночью отмечались зрительные галлюцинации (видения посторонних лиц в комнате). В связи с этим родители обращались за помощью к представителям духовенства и нетрадиционной медицины в разных регионах Северного Кавказа. Состояние прогрессивно ухудшалось, и на 3-и сут от начала заболевания ребенок на личном автотранспорте был доставлен в ЦПБ со СПИД и ИЗ, где был госпитализирован в реанимационное отделение.

Жалобы при поступлении в ЦПБ со СПИД и ИЗ (здесь и далее представлены сведения из медицинской документации — истории болезни): внезапно возникающая вялость, сменяющаяся выраженным беспокойством и криками, судороги с подергиваниями конечностей, фиксацией взгляда вверх и в сторону. Температура тела 37,7 °С. Состояние тяжелое, отмечается нарушение сознания до уровня делирия, 11 баллов по шкале комы Глазго. В контакт не вступает, на обращенную речь не реагирует. Периодически вскакивает, садится, взгляд отсутствующий. Менингеальных знаков нет. Зрачки d = s, равномерно сужены, фотореакция замедлена. Мышечный тонус снижен, d = s. Кожные покровы бледные, чистые. Микроциркуляция не нарушена (визуальная оценка: симптом «бледного пятна» менее 3 с), периферических отеков нет. На лице и губах геморрагические корочки (со слов мамы, ребенок расцарапал слизистые оболочки носа, полости рта, лицо). Носовое дыхание затруднено в связи с наличием геморрагических корочек в носу. Дыхание самостоятельное, частота дыхания — 24/мин, SpO₂ — 96%. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Область сердца не изменена, границы сердца не расширены. Тоны сердца громкие,

Rashid A. Zhetishev^{1, 2}, Diana R. Arkhestova^{1, 2}, Oksana A. Pacheva², Lidiya R. Dinaeva², Elena A. Kamyshova¹, Zhanna Yu. Pazova¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

² Republican Children's Multidisciplinary Medical Center, Nalchik, Russian Federation

Viral Encephalitis (Human Herpes Virus Type 6) after COVID-19 in a Child: Clinical Case

Background. Immune system disorders early after COVID-19 are associated with high risk of other infections development, including viral ones. Their diagnosis is complicated especially in the absence of clinical symptoms of primary infection and alongside with serious disease course. There are no reports on encephalitis development due to reactivation of latent viral infection. **Clinical case description.** Girl, 4 years-old, had psycho-neurological symptoms followed by tonic seizures on the next day. The child was hospitalized on the 3rd day after disease onset with preliminary diagnosis of viral encephalitis. The child has contacted with patients with laboratory-confirmed new coronavirus infection 3-4 weeks before the disease onset, later she had signs of mild respiratory infection (no examination of SARS-CoV-2 was carried out). Autoimmune nature of central nervous system injury was suspected after excluding a wide range of infections (negative PCR results for SARS-CoV-2, cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, toxoplasma, enterovirus), however it was not confirmed later on. Human herpes virus type 6 was revealed via blood tests and oropharyngeal swab on the 15th day of disease. High concentration of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was found as well. Treatment (antibacterial, anticonvulsant, anticoagulant, antiviral, immunosupportive, and sedative therapy, glucocorticosteroids) did not achieve significant improvement. Brain MRI (on the 23rd day of the disease) has shown leukoencephalopathy zones in subcortical white matter of convexital surfaces of parietal and occipital lobes, subatrophic changes in white matter of cerebral hemispheres with moderate vicarious enlargement of the subarachnoid spaces. Disease progression led to patient's death on the 32nd day after first signs appearance. **Conclusion.** The development of severe viral encephalitis (as a result of primary herpes virus infection or its reactivation) in the early period after mild COVID-19 is shown. Its cause-effect relations require further examination.

Keywords: children, herpes virus infections, encephalitis, COVID-19

For citation: Zhetishev Rashid A., Arkhestova Diana R., Pacheva Oksana A., Dinaeva Lidiya R., Kamyshova Elena A., Pazova Zhanna Yu. Viral Encephalitis (Human Herpes Virus Type 6) after COVID-19 in a Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):263–270. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2588>

ритмичные. Частота сердечных сокращений — 100–112 уд./мин, артериальное давление — 110/65 мм рт. ст., эпизоды тахикардии при беспокойстве до 150 уд./мин. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул после клизмы, оформленный, без патологических примесей. Диурез снижен (по уретральному катетеру).

Предварительный диагноз: вирусный энцефалит, эпилептическая энцефалопатия, экстрапирамидная недостаточность.

В клиническом анализе крови при поступлении лейкоцитоз ($14,96 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (эозинофилы — 0, палочкоядерные — 9, сегментоядерные — 79, лимфоциты — 10, моноциты — 2). Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из зева и носа на SARS-CoV-2, взятых на 2-е сут от дебюта заболевания, — результат отрицательный. В день поступления выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: обнаружены признаки умеренно выраженной наружной гидроцефалии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без значимых изменений.

В день поступления начата антибактериальная терапия цефалоспорином V поколения, инфузионная терапия с учетом физиологической потребности, глюкокортикоиды из расчета 1 мг/кг/сут в первые 3 сут, противосудорожная терапия (вальпроевая кислота). На 4-е сут от дебюта заболевания проведена смена антибактериального препарата (причина смены в документации не указана) на сочетание карбапенема и фторхинолона (меропенем + ципрофлоксацин), начата антикоагулянтная, противовирусная (ацикловир) и иммунозаместительная терапия (иммуноглобулин человека нормальный).

На 4-е сут от дебюта заболевания выполнено исследование крови и ликвора методом ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию, вирус простого герпеса, ВЭБ, токсоплазмоз, энтеровирус — результаты отрицательные. Взятые образцы крови и слюны для исследования методом ПЦР на ВГЧ-6. При исследовании ликвора: реакция Панди (на содержание белка) — положительная, белок — 0,20 г/л, глюкоза — 3,4 ммоль/л, плеоцитоз — 8 (соотношение содержания глюкозы и спинномозговой жидкости 24 : 3).

На 4-е сут от дебюта заболевания в связи с повторяющимися судорогами проведена интубация трахеи и начата ИВЛ аппаратом Hamilton-C1 в режиме PSIMV. Параметры: BR — 25 в/мин, PIP — 17,0 см, PEEP — 5,0 см, FiO₂ — 50%, Vt — 110 мл. В то же время в клиническом анализе крови отмечены нормализация количества лейкоцитов ($7,11 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — $0,28 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные — $5,68 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,85 \times 10^9/\text{л}$, моноциты — $0,28 \times 10^9/\text{л}$), появление признаков анемии (гемоглобин — 98 г/л, эритроциты — $3,64 \times 10^{12}/\text{л}$). С-реактивный белок — < 10 мг/л, прокальцитонин — < 0,5 нг/мл. Начата седативная терапия (тиопентал натрия).

На 6-е сут от дебюта заболевания выполнено повторное исследование мазков из зева и носа на SARS-CoV-2 методом ПЦР — результат отрицательный.

На 9-е сут от дебюта заболевания проведена телемедицинская консультация с участием реаниматолога, невролога Российской детской клинической больницы Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Москва). С учетом дебюта заболевания с психических нарушений, последующих нарушений сознания, присоединения судорожного синдрома, экстрапирамидных нарушений, отсутствия явных структурных изменений по данным МРТ головного мозга,

минимального плеоцитоза, исключения вирусной этиологии заболевания из группы герпесвирусов (кроме ВГЧ-6, результаты исследования были получены с задержкой по техническим причинам, связанным с лабораторией) предположено развитие аутоиммунного энцефалита. Кроме того, отмечена необходимость проведения дифференциальной диагностики с группами наследственных болезней обмена веществ с энцефалоподобным течением. В этой связи рекомендовано провести исследование сыворотки и ликвора на антитела к глутаматдекарбоксилазе (AT-GAD), к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), олигоклональный иммуноглобулин G, антинейрональные антитела (лайн-блот, амфифизин). Также рекомендовано продолжить противосудорожную терапию, седативную терапию (с возможным переводом с тиопентала натрия на мидазолам), глюкокортикоидную терапию (метилпреднизолон) из расчета 30 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 3 сут, при положительной динамике — дополнительно два дня в дозировке 20 мг/кг/сут.

В течение последующих 2 сут терапия продолжена, состояние ребенка без динамики. В связи с предположением об аутоиммунной природе заболевания и отсутствием подтверждения инфекционной природы заболевания согласован перевод ребенка в РДКБ.

Анамнез жизни

Со слов матери известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне гестоза первой половины. Роды третьи, срочные, физиологические. Масса тела при рождении — 3600 г, длина — 52 см. Период адаптации протекал гладко. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3 мес жизни, далее получал адаптированную молочную смесь Nestogen. Девочка росла и развивалась соответственно возрасту. Респираторными инфекциями болела не часто. На первом году жизни наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. Посещала детское дошкольное учреждение. Карантина в детском дошкольном учреждении на момент заболевания не было. Травм и операций в анамнезе нет. Детскими инфекциями не болела. Аллергологический анамнез не отягощен.

Прививочный анамнез: привита согласно национальному календарю профилактических прививок. Фтизиатром не наблюдалась. Вируса туберкулиновой чувствительности, по данным формы № 112/у, не было.

Эпидемиологический анамнез

Факт перенесенной новой коронавирусной инфекции родители категорически отрицали. Однако в процессе стационарного наблюдения было установлено, что родители ребенка за 3–4 нед до его заболевания перенесли лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию. Ребенок имел в тот период катаральные проявления, но на наличие SARS-CoV-2 обследован не был.

Физикальная диагностика

При госпитализации в РДКБ ребенок находился на искусственной вентиляции легких, нарушение сознания, кома 1 (по шкале Глазго — 12 баллов). Температура до субфебрильных значений (37,6 °C). Гемодинамика стабильная. Не подлежат счету полиморфные эпипароксизмы фокального характера: червеобразные движения правой кисти с тоническим вытягиванием всей верхней конечности, приведение с пронацией левой руки, вытяги-

вание губ в трубочку, миоклонии периоральной и периорбитальной областей.

Предварительный диагноз

Аутоиммунный энцефалит с дебютом симптоматической фокальной эпилепсии с полиморфными и вторично-генерализованными судорогами. Осложнения: дыхательная недостаточность 2-й степени, ИВЛ, эпилептическая энцефалопатия.

Динамика и исходы

Для уточнения диагноза в РДКБ на 11-е сут от дебюта заболевания проведен консилиум с участием неврологов, реаниматолога, педиатра. С учетом установленного контакта ребенка с больными, перенесшими подтвержденный COVID-19, рекомендовано определение антител к SARS-CoV-2 (IgG и IgM), а также уточнение причин задержки получения результатов ранее проведенного исследования крови и слюны на ВГЧ-6. Результат ранее проведенного ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 отрицателен. Проведен ряд лабораторных и инструментальных исследований. На электроэнцефалограмме (12-е сут от дебюта заболевания) зафиксированы полиморфные фокальные эпилептические приступы. *Клинический диагноз:* энцефалит неуточненной этиологии (возможно аутоиммунный) с дебютом фокальной эпилепсии.

При ультразвуковом исследовании внутренних органов (14-е сут от дебюта заболевания) — значимых изменений не обнаружено. В этот же день взяты образцы крови на спектр аминокислот методом tandemной масс-спектрометрии (сухие пятна крови), органические ацидурии, анализ генов нарушения цикла мочевины (NAGS, OTC, CPS1, SLC25A15, ASS1).

На 15-е сут от дебюта заболевания получен результат количественного определения вирусной (ВГЧ-6) нагрузки в клетках крови, взятых для исследования на 4-е сут от дебюта заболевания (задержка связана с техническими проблемами лаборатории). Обнаружена ДНК ВГЧ-6 в количестве > 1 копии на 10^5 клеток. ДНК ВГЧ-6В выделена и в мазке из ротоглотки. Также обнаружена высокая концентрация IgG к спайковому белку SARS-CoV-2 — 2,14 УЕ (норма до 1,1). На основании результатов этих исследований был заподозрен энцефалит, вызванный ВГЧ-6 и развившийся после инфекции SARS-CoV-2 с дебютом симптоматической эпилепсии. На основании решения очередного консилиума (на 16-е сут от дебюта заболевания) в составе неврологов, педиатра и реаниматологов назначена противовирусная терапия (ганцикловир парентерально). Рекомендована повторная МРТ головного мозга, а также исследование ликвора методом ПЦР для определения ДНК ВГЧ-6 в динамике (в итоге — не проведены).

На 17-е сут от дебюта болезни была проведена телемедицинская консультация с участием нейрохирурга отделения нейрохирургии и нейротравмы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (г. Москва), неврологов и реаниматологов РДКБ с целью верификации диагноза и выбора дальнейшей тактики ведения пациента. С учетом того, что на фоне высоких доз вводимого противосудорожного препарата (вальпроевая кислота 60 мг/кг) наблюдались отсутствие терапевтического эффекта (сохраняющиеся судорожные подергивания в конечностях) и низкое содержание препарата в крови (концентрация вальпроевой кислоты 18,7 мкг/мл при рекомендуемой терапевтической концентрации 50–100 мкг/мл), рекомендовано провести контрольный мониторинг видеозлектроэнцефалограммы

в течение не менее 60 мин и увеличить дозировку тиопентала натрия, погрузив ребенка в барбитуровую кому на 4–5 сут. Учитывая наличие пареза кишечника и необходимости введения белков, эндоскопически в тонкий кишечник был установлен зонд, начато кормление с введением физиологического раствора с постепенным увеличением объема и состава пищи.

На 18-е сут при проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки обнаружены признаки субсегментарного ателектаза верхней доли правого легкого, ателектазы верхней доли левого легкого, нижнедолевая пневмония слева. Тогда же на эхокардиограмме — признаки утолщения стенок левого желудочка. Сократительная способность миокарда не нарушена. Фракция выброса — 66%. Незначительное количество жидкости в перикарде.

При повторной МРТ головного мозга (23-и сут от дебюта болезни) — зоны лейкоэнцефалопатии субкортикального белого вещества конвекситальных отделов теменных и затылочных долей, субатрофические изменения белого вещества полушарий мозга с умеренным викарным расширением субарахноидальных пространств. В тот же день в клиническом анализе мочи — протеинурия (белок — 2,7 г/л), лейкоцитурия (лейкоциты — 10–12 в поле зрения), эритроцитурия (свежие эритроциты — 8–10 в поле зрения). По данным биохимического анализа крови значения креатинина и мочевины в пределах нормы, гипоальбуминемия (44 г/л). Ребенок консультирован нефрологом: диагностировано острое почечное повреждение, ассоциированное с инфекционно-токсическим состоянием, 1-й степени. Рекомендованы контроль концентрации креатинина, диуреза, коррекция гипоальбуминемии, отмена нефротоксичных препаратов. В связи с необходимостью продолжения искусственной вентиляции и риском развития пролежней трахеи в этот же день установлена трахеостомическая трубка.

С 24-х по 27-е сут от дебюта болезни состояние ребенка без динамики. При исследованиях крови, выполненных в эти сроки: С-реактивный белок — 133 г/л, прокальцитонин — 0,5 нг/мл, креатинин — 33 ммоль/л, мочевина — 4,3 ммоль/л, стойкое нарастание лактата-ацидоза (рН 7,18; лактат — 6–8,6 ммоль/л).

На 28-е сут от дебюта болезни результаты исследования антител к AT-GAD, нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), олигоклональному иммуноглобулину G, антинейрональным антителам (лайн-блот, амфифизин) — результаты отрицательные.

На 30-е сут от дебюта заболевания в неврологическом статусе состояние без положительной динамики. Глубокая медикаментозная кома. Снижение дозы тиопентала натрия до 3 мкг/кг/ч приводило к возобновлению судорожных подергиваний в конечностях и мышцах лица. Анизокория, зрачки $s < d$. Тонус мышц резко снижен, «поза лягушки». Сухожильные рефлексы снижены, без четкой разницы сторон. Вегетативно-трофическая сфера: крупноячеистая мраморность, красный дермографизм. Учитывая анамнез, особенности течения заболевания, клинико-лабораторные данные, имелись показания для проведения гемофильтрации с целью нормализации кислотно-основного состояния в связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии. Проведено 3 сеанса.

На 32-е сут от дебюта заболевания состояние ребенка стало агональным. Прогрессировала клиника полиорганной недостаточности, выраженный лактат-ацидоз. В неврологическом статусе: кома 3, лагофтальм, скле-

рит. Нарушение микроциркуляции с участками крупноочаговой мраморности и цианоза. Термоллабильность. Диффузный отечный синдром. В легких дыхание ослаблено диффузно, выслушиваются сухие рассеянные хрипы. В сердце: брадиаритмия, тоны сердца глухие. Парез кишечника. Печень +6 см. Анурия. Остановка сердца. В 09:30 после проведения реанимационных мероприятий в полном объеме констатирована биологическая смерть. От патологоанатомического исследования родители категорически отказались по религиозным соображениям.

ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА

Хронология развития болезни пациентки К., ключевые события и исход представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевание дебютировало с острой психопатологической симптоматики (кратковременной амнезии, зрительных галлюцинаций, эпизодов резкого возбуждения, чередующихся с сонливостью и вялостью), прогрессивно ухудшалось, присоединились тонические судороги. Родители обратились к медицинским работникам на 3-и сут заболевания. Обследование в ЦПБ со СПИД и ИЗ не выявило инфекционной причины болезни, была предположена аутоиммунная природа поражения ЦНС. Обследование (результаты лабораторных тестов получены только на 28-е сут от дебюта заболевания) эту гипотезу не подтвердило.

Дифференциальная диагностика эндогенных психозов, аутоиммунных и вирусных энцефалитов крайне затруднительна. При дифференциальной диагностике эндогенных психозов и психических нарушений при герпетических энцефалитах важно отметить возникновение в случае энцефалита симптомов нарушения сознания и судорожных припадков, свидетельствующих об органическом поражении мозга и их локализации [12]. Диагноз «вероятного» аутоиммунного энцефалита требует наличия 3 критериев: быстрое начало (до 3 мес), пароксизмальная вторично-генерализованная активность на электроэнцефалограмме или лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток/мм³, исключение других нозологий [19]. Диагноз достоверного лимбического аутоиммунного энцефалита может быть установлен на основании подострого начала с быстрым развитием когнитивных нарушений (в первую очередь нарушений кратковременной памяти в течение 3 мес, полиморфных судорог), двусто-

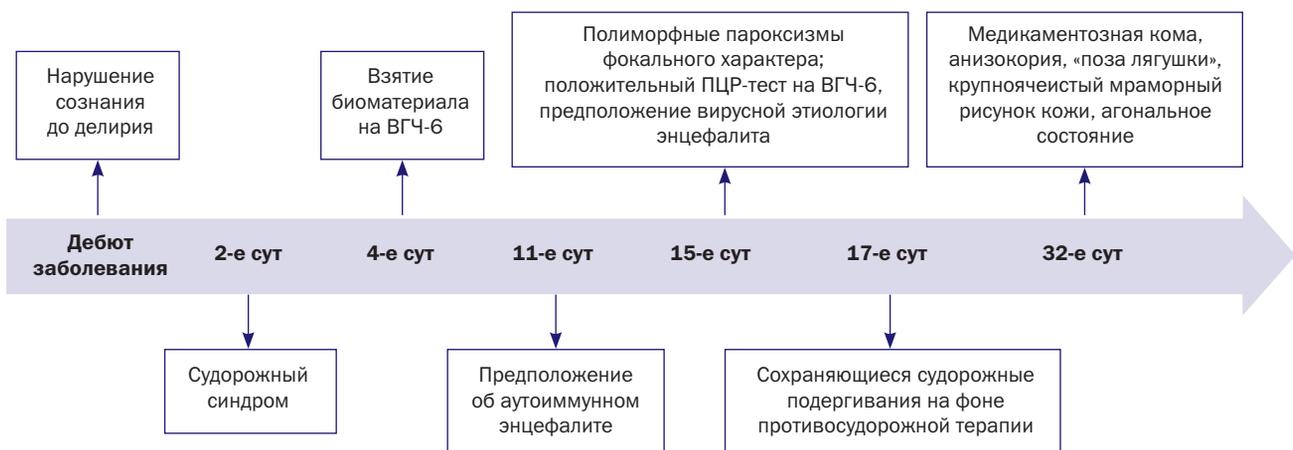
ронных патологических изменений в области гиппокампа, наличия одного из дополнительных признаков. При отсутствии хотя бы одного из вышеуказанных критериев диагноз считается достоверным лишь при обнаружении в крови и цереброспинальной жидкости антител к NMDAR, AMPA1, AMPA2, GABAB1 [19]. Острое начало с быстрым развитием когнитивных нарушений, двусторонних патологических изменений в области гиппокампа (по данным МРТ), отсутствие антител к рецепторам и синаптическим белкам нейронов (результат получен лишь на 28-е сут от дебюта заболевания) позволили исключить аутоиммунную природу энцефалита у данного пациента.

Признаки воспалительного процесса, и в частности субфебрильная температура тела, лейкоцитоз с нейтрофилезом, увеличение СОЭ и повышение концентрации С-реактивного белка с последующим нарастанием, указывали на необходимость поиска инфекционной причины болезни. Однако отрицательные результаты ПЦР-исследования на SARS-CoV-2, цитомегаловирус, ВЭБ, вирусы герпеса 1–2-го типов, токсоплазму и энтеровирус вынудили исключить инфекционную этиологию энцефалита. Отсрочили диагностику вирусной природы энцефалита и отсутствие клинических симптомов первичного инфицирования ВГЧ (внезапная экзантема, лихорадка без видимого очага инфекции, кожная сыпь или фебрильные приступы в дебюте заболевания), а также позднее (на 15-е сут от дебюта болезни) обнаружение ДНК ВГЧ-6.

Трудности в диагностике вирусного энцефалита, вызванного ВГЧ-6, связаны с персистирующей и латентной формами инфекции [1]. Наиболее чувствительным методом диагностики первичной инфекции является ПЦР [1, 2]. Однако даже обнаружение ДНК вируса не всегда свидетельствует о первичном инфицировании, а может быть признаком реактивации инфекции из фазы латенции [1]. Кроме того, у трети детей с первичной инфекцией или ее реактивацией могут быть обнаружены специфические IgM [2]. Для проведения дифференциальной диагностики в таких случаях предпочтительно использование ПЦР с обратной транскриптазой [2, 4], однако технических возможностей для проведения этого исследования не было. Также для подтверждения диагноза первичной инфекции у детей показано определение нарастания титров антител к ВГЧ-6 в серии серологических тестов [2]. На реактивацию ВГЧ-6-инфекции указывают и отсутствие клинических симптомов первичного инфицирования ВГЧ

Рисунок. Девочка К.: хронология развития болезни, ключевые события и исход

Figure. Girl K.: disease course, key events, and outcome



(перечислены выше) [1, 4], а также развитие инфекции в нехарактерном для первичного инфицирования возрасте (пик заболеваемости приходится на первые два года жизни [1]). С учетом перечисленных обстоятельств считаем, что в описанном нами случае у ребенка имела место реактивация ВГЧ-6 из фазы латенции после предположительно перенесенного COVID-19, что описано на примере больных с иммуносупрессией [1, 2, 10].

Вирусная природа энцефалита не была подтверждена в дебюте заболевания, что ожидаемо, так как результаты ПЦР в эти сроки часто бывают ложноотрицательными [7, 8]. Диагностику заболевания затруднило и отсроченное получение результатов ПЦР на ВГЧ-6, а также непроведение повторного исследования цереброспинальной жидкости на наличие вируса. Кроме того, имели место трудности диагностики COVID-19, обусловленные отрицательными результатами ПЦР (мазки из носа и зева) на SARS-CoV-2 и непроведением при госпитализации в ЦПБ со СПИД и ИЗ тестов на IgG и IgM к SARS-CoV-2. Однако вышеуказанные недостатки диагностики, по нашему мнению, не повлияли на исход заболевания ввиду тяжести и агрессивности его течения. В литературе уже были описаны случаи поражения ЦНС при герпесвирусной инфекции у детей, вызванной как моно-, так и микст-инфекцией. Вместе с этим отмечены и трудности диагностики, а также важность своевременного начала лечения [2].

Наличие субфебрильной лихорадки (в течение ≥ 24 ч), лабораторных признаков воспаления и клинических признаков тяжелого заболевания, а также предполагаемого контакта с больными COVID-19 (в период пандемии вируса в 2022 г.) за 3–4 нед до дебюта настоящей болезни указывало на возможность развития у ребенка мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. Однако результаты дополнительного обследования позволили сделать вывод о том, что данный случай не удовлетворял диагностическим критериям мультисистемного воспалительного синдрома, предложенным экспертами Центров по контролю и профилактике заболеваний США [21] и Всемирной организации здравоохранения [22]. В частности, отсутствовали фебрильная лихорадка, клинические и лабораторные признаки коагулопатии, полиорганное поражение с вовлечением более двух систем, артериальная гипотензия или шок, лабораторные признаки воспаления (повышение концентрации прокальцитонина, ферритина, интерлейкина 6, активности лактатдегидрогеназы).

Реактивация латентной вирусной инфекции с развитием энцефалита может быть следствием иммуносупрессивного состояния, возникающего после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [19, 20]. В работе Т.В. Соломай и соавт. [14] было показано, что SARS-CoV-2 может выступать триггером в запуске репродукции ВЭБ из фазы латенции, что вместе с результатами других исследований позволяет говорить о том, что для пациентов после COVID-19 характерен высокий риск реактивации хронической ВЭБ-инфекции [14, 23], реактивации или присоединения герпесвирусных инфекций [24–26], а также присоединения бактериальных инфекций [27]. В частности, по данным М.С. Савенковой и соавт. [27], в постковидном периоде активация герпетических инфекций (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-6, ВЭБ, цитомегаловирус) произошла у 16% больных детей.

Назначенная с первого дня пребывания в стационаре антибактериальная терапия не была обоснованной, поскольку в первые 9 сут от дебюта заболевания предположительным диагнозом оставался вирусный энце-

фалит неуточненной этиологии. Этиотропная терапия вирусного энцефалита была кратковременной и начата с 3-х сут от дебюта заболевания. Не исключено, что высокие дозы глюкокортикостероидов, назначенные в первые дни после госпитализации ребенка, послужили дополнительным фактором реактивации ВГЧ-6 на фоне иммуносупрессии, вызванной интеркуррентной инфекцией (SARS-CoV-2) [28–30]. Тем не менее, считаем, что неправильная тактика обследования и лечения на начальном этапе не повлияла на прогноз и исход болезни в описанном нами случае. Справедливости ради стоит отметить, что сделать окончательный вывод о том, имела место бактериальная природа энцефалита (с учетом маркеров воспаления, определяемых в начале болезни) или вирусная (основываясь на данных обследования на ВГЧ-6), в настоящее время не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика энцефалитов различной этиологии у детей остается клинической проблемой. Особенностью представленного случая является быстро прогрессирующее тяжелое поражение головного мозга со стремительным развитием патологических симптомов. Такое течение болезни возможно в результате реактивации вирусной инфекции и может быть следствием перенесенного COVID-19.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения.

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and management results.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность докторам отделений анестезиологии-реанимации и неврологии Республиканского детского клинического многопрофильного центра (до июля 2022 г. — Республиканская детская клиническая больница), внесшим вклад в осуществление консультаций при подготовке данного клинического случая.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the doctors of anesthesiology and intensive care and neurology departments in Republican Children's Multidisciplinary Medical Center (Republican Children's Clinical Hospital until July 2022) who participated in consultations and in clinical case preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Р.А. Жетишев

<https://doi.org/0000-0002-7204-5799>

Д.Р. Архестова

<https://doi.org/0000-0002-5490-4166>

О.А. Пачева

<https://doi.org/0000-0003-0941-2901>

Л.Р. Динаева

<https://doi.org/0000-0001-8074-1527>

Е.А. Камышова

<https://doi.org/0000-0002-1046-8817>

Ж.Ю. Пазова

<https://doi.org/0000-0001-8227-4467>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Савенкова М.С., Вашура Л.В. Герпес 6-го типа: эпидемиология, диагностика, клинические варианты течения // *Эффективная фармакотерапия*. — 2017. — № 23. — С. 6–10. [Savenkova MS, Vashura LV. Herpes of the 6th Type: Epidemiology, Diagnosis, Clinical Variants of the Disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(23):6–10. (In Russ).]
2. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 22–29. [Simonova EV, Harlamova FS, Uchaykin VF, et al. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(2):22–29. (In Russ).]
3. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr*. 1998;133(3):386–389. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70275-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70275-6)
4. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 60–63. [Kalugina MYu, Karazhas NV, Rybalkina TN, et al. The importance of diagnosis of infection caused by human herpes virus type 6. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2012;11(1):60–63. (In Russ).]
5. Chi J, Gu B, Zhang C, et al. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma. *J Infect Dis*. 2012;206(9):1394–1398. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis513>
6. Nora-Krukke Z, Chapenko S, Logina I, et al. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):527–531.
7. Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. — 2011. — № 5. — С. 45–46. [Kazimirchuk VE, Mal'tsev DV. Diagnostika i lechenie infektsii, vyzvannoi virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2011;(5):45–46. (In Russ).]
8. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии // *Детские инфекции*. — 2014. — Т. 13. — № 4. — С. 6–13. [Simonova EV, Kharlamova FS, Uchaykin VF, et al. Limbic Encephalitis of Herpesvirus Etiology. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2014;13(4):6–13. (In Russ).]
9. Takahashi K, Sonoda S, Higashi K, et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J Virol*. 1989;63(7):3161–3163. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.63.7.3161-3163.1989>
10. Liberto MC, Iannello D, Capozza AB. Altered cytokine production after human herpes virus type 6 infection. *New Microbiol*. 1999;22(4):293–300.
11. Meeuwse S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *J Neuroimmunol*. 2005;164(1):37–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.03.013>
12. Хохлов Л.К., Хохлов А.Л. *Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. Терапия когнитивных расстройств: монография*. — Ярославль: ООО «Фотолэиф»; 2019. — 413 с. [Khokhlov LK, Khokhlov AL. *Ekzogенно-organicheskaya psikhopatologiya: nevrozopodobnye sostoyaniya, ostrye, zatyazhnye simptomaticheskie psikhozy, psikhorganicheskie sindromy. Terapiya kognitivnykh rasstroistv: Monography*. Yaroslavl: OOO "Fotolaif"; 2019. 413 p. (In Russ).]
13. Sharifipour S, Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein–Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect*. 2020;34:100641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
14. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В. и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций // *Пермский медицинский журнал*. — 2021. — Т. 38. — № 1. — С. 46–63. — doi: <https://doi.org/10.17816/pmj38146-63> [Solomay TV, Semenenko TA, Karazhas NV, et al. Features of change of immune status indicators in individuals with active and latent forms of herpesvirus infections. *Perm Medical Journal*. 2021;38(1):46–63. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17816/pmj38146-63>
15. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):530. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3>
16. Bond P. Ethnicity and the relationship between COVID-19 and the herpes simplex viruses. *Med Hypotheses*. 2021;146:110447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110447>
17. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020;97:326–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>
18. Xu R, Zhou Y, Cai L, et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1145–1147. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19484>
19. Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В. и др. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2019. — Т. 13. — № 2. — С. 79–91. — doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.9> [Polonsky EL, Skulyabin DI, Lapin SV, et al. Polymorphism of autoimmune encephalitis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):79–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.9>]
20. Lino K, Alves LS, Raposo JV, et al. Presence and clinical impact of human herpesvirus-6 infection in patients with moderate to critical coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2022;94(3):1212–1216. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27392>
21. Centers for Disease Control and Prevention. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Available online: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed on June 02, 2023.
22. World Health Organization. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19*. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed on June 02, 2023.
23. Brooks B, Tancredi C, Song Y, et al. Epstein–Barr Virus and Human Herpesvirus-6 Reactivation in Acute COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022;14(9):1872. doi: <https://doi.org/10.3390/v14091872>
24. Cao X, Zhang X, Meng W, Zheng H. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in an Elderly Patient with Critical COVID-19: A Case Report. *J Pain Res*. 2020;13:2361–2365. doi: <https://doi.org/10.2147/JPR.S274199>
25. Dursun R, Temiz SA. The clinics of HHV-6 infection in COVID-19 pandemic: Pityriasis rosea and Kawasaki disease. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13730. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13730>

26. Brambilla L, Maronese CA, Turlaki A, Veraldi S. Herpes zoster following COVID-19: a report of three cases. *Eur J Dermatol.* 2020;30(6):754–756. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.392>
27. Савенкова М.С., Сотников И.А., Афанасьева А.А. и др. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей // *РМЖ. Мать и дитя.* — 2023. — Т. 6. — № 1. — С. 39–44. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44> [Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanasieva AA, et al. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):39–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>
28. Handous I, Achour B, Marzouk M, et al. Coinfections of Human Herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virol J.* 2020;17(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01302-4>
29. Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evid Based Dent.* 2020;21(2):49. doi: <https://doi.org/10.1038/s41432-020-0100-z>
30. Мелехина Е.В., Шалбарова Т.В., Солдатова Е.Ю. и др. Герпесвирусные инфекции и мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей в клинических примерах // *Вопросы практической педиатрии.* — 2022. — Т. 17. — № 4. — С. 155–163. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-155-163> [Melekhina EV, Shalbarova TV, Soldatova EYu, et al. Herpesvirus infections and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: case series. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):155–163. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-155-163>]

А.О. Вечкасова^{1, 2}, Н.В. Бучинская², М.М. Костик^{3, 4}¹ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация³ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Тяжелая гипокальциемия у подростка как единственное проявление синдрома микроделеции 22q11: описание клинического случая

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 13.04.2023, принята к печати: 14.06.2023

Обоснование. В данной статье приводится описание атипичной клинической картины и течения синдрома микроделеции 22q11 у пациента без специфических фенотипических признаков и симптомов, характерных для данного заболевания. **Описание клинического случая.** Пациент мужского пола, в возрасте 13 лет впервые был госпитализирован с судорожным приступом, множественными переломами позвоночника, причиной которых была гипокальциемия. После стационарного лечения был направлен к врачу-ревматологу и далее к врачу-генетику. В круг дифференциальной диагностики, помимо метаболических заболеваний скелета, входил синдром делеции 22q11, который в дальнейшем был подтвержден при проведении FISH-диагностики. **Заключение.** Данный клинический пример еще раз доказывает уникальность каждого случая, а также необходимость всестороннего подхода к диагностике и ведению таких пациентов.

Ключевые слова: делеция 22q11, синдром Ди-Джорджи, велокардиофациальный синдром, гипокальциемия, остеопороз

Для цитирования: Вечкасова А.О., Бучинская Н.В., Костик М.М. Тяжелая гипокальциемия у подростка как единственное проявление синдрома микроделеции 22q11: описание клинического случая. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(3):271–276. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2571>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром микроделеции 22q11 считается одним из наиболее часто встречаемых микроделеционных синдромов. Для него характерна определенная клиническая картина, по которой можно заподозрить данное заболевание и поставить диагноз. Врачи все чаще сталкиваются с атипичными клиникой и течением того или иного заболевания, и делеция 22q11 — не исключение. В данной статье описывается именно такой клинический случай.

Общие сведения

Синдром микроделеции 22q11 включает в себя синдром Ди-Джорджи, велокардиофациальный синдром, синдром конотрункальной деформации лица, аутосомнодоминантный синдром Opitz G/BVB, синдром Седлакова, кардиофациальный синдром Кайлера [1, 2]. Велокардиофациальный синдром — наследственное заболевание, характеризующееся расщелиной неба, пороками сердца, характерной внешностью, незначительными трудностями с учебой, речью и приемом пищи.

Anastasia O. Vechkasova^{1, 2}, Natalia V. Buchinskaya², Mikhail M. Kostik^{3, 4}¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation² Diagnostic Center (Medical Genetics), Saint-Petersburg, Russian Federation³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Severe Hypocalcemia in the Adolescent as the Only Manifestation of 22q11 Microdeletion Syndrome: Clinical Case

Background. In this article, we would like to describe the atypical clinical picture and course of 22q11 microdeletion syndrome in a patient without specific phenotypic signs and symptoms typical for this disease. **Clinical case description.** Male patient, 13 years old, was hospitalized for the first time with seizure and multiple spinal fractures caused by hypocalcemia. He was referred to rheumatologist and clinical geneticist after hospital stay. Differential diagnosis included not only various bones metabolic diseases, but also 22q11 deletion syndrome. Later it was confirmed via FISH test. **Conclusion.** This clinical case proves once again the uniqueness of every single case, as well as the importance of comprehensive approach to the diagnosis and management of such patients.

Key words: 22q11 deletion, Di-George syndrome, velocardiofacial syndrome, seizures, hypocalcemia, osteoporosis

For citation: Vechkasova Anastasia O., Buchinskaya Natalia V., Kostik Mikhail M. Severe Hypocalcemia in the Adolescent as the Only Manifestation of 22q11 Microdeletion Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):271–276. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2571>

По разным статистическим данным, распространенность этого синдрома 1 : 3000–1 : 6000 случаев среди живорожденных, более усредненные цифры частоты встречаемости — это 1 : 4000 [3]. Около 90% случаев данного синдрома являются результатом мутации *de novo*, но встречаются и семейные случаи, тип наследования — аутосомно-доминантный [2].

Лица с синдромом делеции *22q11.2* (*22q11.2DS*) могут иметь широкий спектр признаков, которые сильно различаются даже в пределах одной семьи. Основные клинические проявления *22q11.2DS* включают врожденные пороки сердца, особенно пороки развития конотрункуса (дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, прерванная дуга аорты и общий артериальный ствол), аномалии развития неба (несостоятельность небо-глоточной области, подслизистая расщелина неба, расщелина язычка и расщелина неба), Т-клеточный иммунодефицит, характерные черты лица. У пациентов могут быть гипокальциемия, гипотиреоз, аномалии развития позвонков, сколиоз, полидактилия [4]. Потеря слуха может быть нейросенсорной и/или кондуктивной. Также в некоторых случаях встречаются структурные аномалии головного мозга: диффузная церебральная атрофия, полимикрогерия, мальротация гиппокампа, фокальная корковая дисплазия, гетеротопия серого и белого вещества [5]. У многих пациентов отмечаются различные психиатрические нарушения [2, 6]. У них могут наблюдаться трудности в обучении, задержка психоречевого развития, синдром дефицита внимания, расстройство

аутистического спектра, шизофрения, судороги и эпилепсия, а также раннее начало болезни Паркинсона [7, 8]. Вариабельность клинических проявлений затрудняет диагностику данного состояния [9].

В большинстве случаев у пациентов имеется типично делетированная область размером около 3 Мб, реже встречается делеция размером 2 Мб или 1,5 Мб. Делеция *22q11.2* обычно возникает в результате мейотической неаллельной гомологичной рекомбинации между низкокопийными повторами на длинном плече 22-й хромосомы, называемыми *LCR22* [10], в результате чего наблюдаются разные по размерам участки делеции. Нет доказательств наличия взаимосвязи между размером делеции и наличием врожденных пороков сердца или аномалий неба. Это говорит о том, что гены, патогенные варианты в которых ведут к клиническим проявлениям, находятся в пределах минимальной области перекрытия между тремя распространенными размерами делеций и предполагают наличие модификаторов в других частях генома [11].

В большинстве случаев в результате данной делеции около 106 генов становятся гемизиготными [2]. Из них 46 генов кодируют белки, 24 — псевдогены, 7 — микроРНК, 12 — длинные некодирующие РНК (днРНК), 2 — малые ядрышковые РНК (мякРНК) и дополнительные неопределенные транскрипты [12]. К числу наиболее известных и изученных генов относятся: *TBX1*, *HIRA*, *PRODH*, *COMT*, *CRKL*, *DGCR8*, *GNB1L*, *ZDHC8*, *GP1BB* — бета-субъединица гликопротеина Ib тромбоцитов, *RTN4R* — рецептор ретикулина 4, *SEP5* — септин 5 и др. (см. таблицу).

Таблица. Гены, находящиеся в регионе *22q11*, и их функции

Table. Genes located in *22q11* region and their functions

Ген	Происхождение и роль	Клинический эффект при повреждении гена
<i>TBX1</i> (T-box transcription factor 1)	Относится к семейству генов, которые имеют общий связывающий домен (T-box). Данные гены являются факторами транскрипции, участвующими в процессе развития организма. Регулирует низкоуровневую экспрессию тысяч генов	Нарушения развития, ВПР. Отвечает за развитие гипопаратиреоидизма [13]. Комплекс <i>TBX1-KMT2</i> регулирует низкоуровневую экспрессию тысяч генов [12]. <i>TBX1</i> экспрессируется в энтодерме и мезодерме глоточной дуги [7]
<i>HIRA</i> (histone cell cycle regulator)	Является гистоновым шапероном, участвуя в регуляции гистонного клеточного цикла. Участвует в регуляции экспрессии генов и эпигенетики хроматина путем депонирования специфических вариантов гистонов и обеспечения стабильности генома. Участвует в предотвращении аномальной активации ретротранспозонов, включая LINE, SINE и ERV [14]	Регуляция пролиферации предшественников нейронов и нейрогенез [15]. Участвует в патогенезе тетрады Фалло [16]
<i>PRODH</i> (proline dehydrogenase)	Кодирует фермент внутренней мембраны митохондрии пролиндегидрогеназу, которая участвует в первом этапе метаболизма пролина, в результате чего он превращается в глутамат	Гиперпролинемия и нарушение окислительно-восстановительных процессов, что ассоциируется с повреждением центральной нервной системы, риском возникновения психозов, расстройства аутистического спектра и шизофрении [17–19]
<i>COMT</i> (catechol-O-methyltransferase)	Ответственен за синтез катехол-О-метилтрансферазы, которая участвует в метаболизме нейротрансмиттера дофамина [18]	При дефекте развивается гипердофаминергическое состояние, что может приводить к развитию психозов и других психотических расстройств [8]
<i>CRKL</i> (CRK-like protooncogene, adaptor protein)	Кодирует Crk-подобный протоонкоген / адапторный белок, участвующий в передаче сигналов фактора роста	CrkL необходим для развития вилочковой и параситовидных желез, дуги аорты и сердца
<i>DGCR8</i> (microprocessor complex subunit) DiGeorge Syndrome critical region gene 8	Кодирует компонент микропроцессорного комплекса, играющего важную роль в процессинге микроРНК [20]. Гаплонедостаточность данного гена приводит к подавлению экспрессии большого количества подмножества микроРНК, участвующих в развитии нейрональных связей в префронтальной коре, и может влиять на функциональные связи в нервной системе [21]	Нарушение нейрональных связей, формирования миелина в центральной нервной системе. Играет роль в формировании сосудов
<i>ZDHC8</i> (zinc finger DHHC domain-containing protein 8)	Кодирует трансмембранную пальмитоилтрансферазу, участвующую в модификации белков нервной системы	Функционирование рецепторов нейротрансмиттеров и синаптическая передача [21, 22]. Дефекты гена описаны при шизофрении

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Н, мужского пола, в возрасте 13 лет поступил в Санкт-Петербургский Детский Городской Многопрофильный Центр Высоких Медицинских Технологий по скорой помощи в связи с судорожным эпизодом в виде генерализованных тонико-клонических приступов (развился остро на фоне полного здоровья, длился 5 минут, купировался самостоятельно с выходом в сон до приезда скорой помощи). Во время приступа упал с высоты собственного роста навзничь, ударился спиной об угол дивана.

Анамнез жизни. Известно, что мальчик от первой беременности (на фоне непрерывно рецидивирующего герпеса), от срочных родов. Масса при рождении — 3540 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. В 2019 г. в результате ДТП получил травму — ушиб головного мозга средней степени тяжести, линейный перелом большого крыла клиновидной и теменной костей слева с развитием пластинчатой эпидуральной гематомы, не требовавший хирургического лечения. Хирургические вмешательства: устранение пупочной грыжи, фимоза (циркумцизия).

Анамнез заболевания. При поступлении в стационар отмечалась дезориентация в течение 1 ч. Жалобы на боли в области грудного отдела позвоночника и затрудненное мочеиспускание в положении лежа. На момент осмотра у пациента не было неврологической симптоматики и судорог. Далее находился в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в отделении медицинской реабилитации: у пациента были жалобы на боли в ногах, возникающие при физической нагрузке, головную боль, слабость, легкую тошноту. Отмечались болезненность при пальпации надостистой связки в груднопоясничном отделе, напряжение мышц спины в грудном отделе, ограничение разгибания в грудном и поясничном отделах позвоночника.

Физикальная диагностика

При осмотре в СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» (СПб ГКУЗ МГЦ): состояние удовлетворительное. Рост — 166 см (согласно критериям ВОЗ, рост — 50-й перцентиль). Масса тела — 54 кг (согласно критериям ВОЗ, масса тела — 50-й перцентиль). ИМТ — 19,6. Рост относительно возраста — перцентиль 63,9 (z-score 0,36). ИМТ относительно возраста — перцентиль 59,5 (z-score 0,24). Окружность головы — 55,5 см (согласно критериям ВОЗ, окружность головы — 75-й перцентиль). Окружность груди — 86,7 см (согласно критериям ВОЗ, окружность груди — 90-й перцентиль). Окружность живота — 71,7 см. Окружность бедер — 87,1 см. Размах рук — 174,3 см.

У пациента имеются некоторые фенотипические особенности — лицевые микроаномалии: непостоянное расхождение носоглазие, легкий синопсиз, полные губы, приросшие мочки ушей, низкопосаженные ушные раковины. При осмотре ротовой полости отмечается наличие диастем и трем. Кожные покровы обычной окраски и эластичности, сухие, имеется шероховатость кожи локтей и коленей.

При пальпации щитовидная железа не увеличена, неравномерно-эластической плотности. Наружные гениталии по мужскому типу, яички в мошонке, Tanner IV.

При осмотре опорно-двигательной системы отмечались сглаженность физиологических изгибов позвоночника, крыловидные лопатки, кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника, тугоподвижность лучезапястных и локтевых суставов, *cubitus valgus*, вальгусная деформация стоп. У пациента имеются широкие I пальцы обеих стоп, сандалевидная щель и клинодактилия V пальцев обеих стоп.

Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический анализ крови: лейкоцитоз ($14,6 \times 10^9/\text{л}$) эозинофилия (5,7 %), нейтрофилез (75%).

Биохимический анализ крови: АЛТ и мочевины — в пределах референсных значений, отмечалось повышение АСТ до 38 Ед/л (норма до 30 Ед/л); КФК — до 322 Ед/л (норма до 270 Ед/л); ТТГ — до 3,68 мЕд/л; неорганического фосфора в сыворотке — до 2,49 ммоль/л (норма 0,95–1,75 ммоль/л), общий гомоцистеин — 15,4 мкмоль/л (норма до 15 мкмоль/л), уровень креатинина — 0,076 мкмоль/л (норма 0,044–0,088 мкмоль/л).

Выявлена гипокальциемия: кальций общий в сыворотке — 1,89 ммоль/л (норма 2,1–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный в сыворотке — 0,92 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л); уровень витамина D составил 7,5 нг/мл (норма 30–100 нг/мл). Уровень паратиреоидного гормона по нижней границе нормы — 2,66 пмоль/л (норма 2,32–9,28 пмоль/л).

Электрокардиограмма: без патологических изменений.

ЭхоКГ: размеры полостей и толщина стенок не изменены. Сократительная способность миокарда сохранена. Клапаны интактны. Визуализируется открытое овальное окно, без сброса. В полости левого желудочка определяется дополнительная трабекула. Перикард не изменен.

УЗИ органов брюшной полости: патологических изменений не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: УЗ-картина диффузных изменений по типу аутоиммунного тиреоидита. УЗ-признаки гиперплазии щитовидной железы.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): очаговые изменения не выявлены, эпилептиформная и другие виды патологической активности не зарегистрированы. Иctalных событий не зарегистрировано.

Рентгенография грудного отдела позвоночника в 2 проекциях: снижение высоты тел позвонков Th6–Th8, максимально на 30%.

Для уточнения характера изменений позвонков были проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

МРТ головного мозга: МР-данных за очаговое поражение, объемное образование головного мозга не выявлено. МР-признаки умеренных резидуально-атрофических изменений головного мозга. Косвенные МР-признаки умеренной внутричерепной гипертензии.

МРТ грудного отдела позвоночника: МР-признаки острого компрессионного перелома тел позвонков Th6, Th7, Th8, Th10, Th11. Изменение МР-сигнала от тел позвонков Th6, Th7, Th8, Th10, Th11 (повышен на T2 STIR, понижен на T1), с вентральной клиновидной деформацией и снижением высоты их тел (Th6 max высота в переднем отделе до 8,3 мм, в среднем до 7,7 мм, в заднем до 13 мм), замыкательные пластинки с некоторой деформацией. Отмечается умеренное снижение высоты и гидратации межпозвонковых дисков Th8-Th11.

МСКТ грудного и поясничного отделов позвоночника: КТ-картина компрессионного перелома тел позвонков Th6, Th7, Th8, Th10, Th11. Снижение их высоты и формирование вентральной клиновидной деформации. Более выражено на уровне Th6: высота тела в передних отделах — 9 мм, средних отделах — 9 мм, задних отделах — 15 мм, с уплотнением костной структуры. Высота Th7 и Th8 в передних и средних отделах снижена до 13,4 мм, в задних отделах — до 17 мм. Кортикальный слой на этом уровне прослеживается, несколько уплотнен. Свободные костные фрагменты в зоне сканирования не определяются. Высота тела Th9 представляется

неизменной, в передних и средних отделах — до 15 мм, в задних отделах — до 17 мм. Высота межпозвонковых дисков несколько неравномерная.

Заключение МСКТ: КТ-данных за наличие патологических изменений со стороны шеи и органов грудной клетки не получено. Гиперплазированных паращитовидных желез в типичных местах, в том числе и в средостении, не определяется. Очаговых и инфильтративных изменений в легких, признаков лимфаденопатии нет. КТ-картина деформации и вентральной клиновидности тел позвонков Th4, Th5, Th6 (с компрессией II ст.), тел позвонков Th7, Th8, Th10, Th11 (с компрессией I ст.). Грыжи Шморля в телах позвонков Th7, Th8, Th11. В сравнении с данными предыдущего МСКТ — без отчетливой динамики.

Предварительный диагноз

В связи с предположительным гипокальциемическим генезом судорожного синдрома, наличием патологических переломов позвонков было заподозрено заболевание из группы наследственных нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Пациент был направлен на консультацию к ревматологу и в медико-генетический центр для исключения наследственной природы заболевания.

Заключение ревматолога: метаболическое заболевание скелета (патологические переломы позвонков Th3–Th9, Th11–Th12; гипокальциемия, гиперфосфатемия). Рекомендовано проведение контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена в динамике (контроль Ca, Ca⁺⁺, фосфора, щелочной фосфатазы). Выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия L1–L4: показатели минеральной плотности костной ткани соответствуют возрасту (z-score = –0,8 SD). Назначены препараты кальция и витамина D: альфакальцидол 3 мг × 1 р/сут; кальция карбонат 1000 мг в сутки с витамином D 400 МЕ в сутки. Рекомендована консультация врача-генетика для решения вопроса о проведении дообследования: кариотипирование и FISH-диагностика делеции 22q11.

В СПб ГКУЗ МГЦ был проведен скрининг на лизосомные болезни накопления для исключения болезни Гоше в связи с множественными переломами и явлениями остеопороза, в результате которого не было выявлено отклонений.

Динамика и исходы

В связи с тем что у пациента были низкий уровень паратиреоидного гормона, гипокальциемия, гиперфосфатемия и отсутствие гиперплазированных паращитовидных желез на КТ, в качестве дифференциального

диагноза рассматривался синдром делеции 22q11, так как в структуре данного синдрома описывались эти признаки. В качестве стартового исследования проведены кариотипирование пробанда и поиск крупных делеций региона 22q11. Кариотип пробанда — 46,XY — нормальный мужской (от 22.08.2022).

При проведении FISH-диагностики делеции 22q11 у пациента получены следующие результаты *ish del(22)(q11.2q11.2)(D22S75-, HIRA-, TBX1-)* — выявлена делеция локусов D22S75, HIRA и TBX1 района в одном из гомологов 22-й хромосомы (от 29.08.2022). Хромосомный микроматричный анализ пациенту не проводился.

Были проведены кариотипирование и FISH-диагностика делеции 22q11 сибса и родителей: кариотип сибса — 46,XY — нормальный мужской, кариотип матери пробанда — 46,XX — нормальный женский, кариотип отца пробанда — 46,XY — нормальный мужской (от 30.09.2022). Результаты FISH-диагностики: у матери, отца и сибса не выявлено делеции локусов района в одном из гомологов 22-й хромосомы (от 09.11.2022).

Трактовка диагноза. Синдром микроделеции 22q11 (*de novo*).

Осложнения. Тяжелая гипокальциемия: судорожный синдром, патологические переломы позвоночника.

Прогноз

При вовремя установленном диагнозе и подобранной терапии, позволяющей компенсировать гипокальциемию, прогноз относительно благоприятный.

Временная шкала

Хронология течения болезни пациента Н. с синдромом микроделеции 22q11 без специфических фенотипических признаков и симптомов, характерных для данного заболевания, и ее ключевые события представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приводится редкий случай изолированной гипокальциемии как проявления синдрома делеции 22q11.

Гипопаратиреоз и гипокальциемия наблюдаются у 70% пациентов с синдромом делеции 22q11. В большинстве случаев гипокальциемия проходит в возрасте 1 года жизни, но может рецидивировать в подростковом и взрослом возрастах. Другие генетические причины гипокальциемии и гипопаратиреоза встречаются крайне редко, описаны гены, дефекты которых приводят к нарушению формирования паращитовидных желез, нарушению синтеза или секреции паратиреоид-

Рисунок. Пациент Н.: хронология развития и ключевые события болезни
Figure. Patient N.: disease progression and key events



ного гормона или постнатальной деструкции паращитовидных желез [13].

У данного пациента гипокальциемия впервые выявлена в подростковом возрасте, хотя, учитывая выраженность остеопороза и множественные компрессионные переломы позвонков, можно предположить длительное течение гипокальциемии.

По разным литературным данным, эпилепсия и судорожные приступы эпилептического характера встречаются у 10–20% пациентов с данным синдромом [23]. Так как эти проявления наблюдаются не у всех пациентов, то делецию *22q11* можно считать лишь предрасполагающим фактором [24, 25], который требует дополнительных условий для возникновения указанных клинических признаков [26]. Помимо этого, в редких случаях встречаются описания именно гипокальциемических судорог, что требует дифференциальной диагностики и разных подходов к терапии. Так, при гипокальциемических судорогах противосудорожные препараты не показаны, требуется достижение целевых уровней общего и ионизированного кальция [26]. В данном клиническом случае у пациента судорожной активности при проведении ЭЭГ не отмечалось, по данным МРТ головного мозга очаговых изменений не выявлено, что дает возможность предполагать гипокальциемический характер судорожного синдрома.

В 2011 г. был описан пациент 40 лет, у которого с 20 лет была эпилепсия. Во время госпитализации были проведены денситометрия, рентгенография и компьютерная томография головного мозга, при которых обнаружилось генерализованная деминерализация, переломы нескольких грудных позвонков и обширная двусторонняя симметричная кальцификация в тканях головного мозга, которая является следствием хронической гипокальциемии, патогенез которой до конца не ясен, но может быть вторичным по отношению к персистирующей гиперфосфатемии. Минеральная плотность костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии подтвердила наличие остеопороза в поясничном отделе позвоночника и остеопении в шейке бедренной кости [23].

Е.Н. Kim и соавт. описали 145 пациентов с делецией *22q11*. У 22 (15,2%) были эпилептические приступы, у 15 (10,3%) — задержка развития, у 5 (3,4%) — психическое заболевание. У 12 пациентов эпилепсия была классифицирована как генетическая, у остальных классифицировалась как структурная, в том числе были трое пациентов с пороками развития коры головного мозга [24]. По результатам исследования, проведенного С.В. Eaton и соавт. на основании анализа данных 108 пациентов с делецией *22q11*, были получены следующие сведения: у 16 установлен диагноз эпилепсии, у 57 наблюдались судороги или другие пароксизмальные расстройства, у 26 в анамнезе были фебрильные судороги [25].

В статье R.G. Wither и соавт. описаны взрослые пациенты с делецией *22q11.2*, у 15,8% (32 из 202) из них наблюдались судорожные припадки, 4% (9 из 202) соответствовали диагностическим критериям эпилепсии. Механизмы, лежащие в основе более низкого судорожного порога при делеции *22q11.2*, до конца не изучены. С помощью традиционных методов секвенирования удалось получить информацию, что ни один ген в области гемизиготной делеции не был ответственным за развитие судорог. Одним из возможных механизмов является дисбаланс генов, вызванный гемизиготной делецией *22q11.2* [26].

По результатам многих исследований можно сделать вывод, что судорожные приступы и эпилепсия встреча-

ются чаще у пациентов, имеющих делецию *22q11*, чем в общей популяции [26]. В большинстве случаев *22q11* делеционный синдром судороги могут быть связаны с синдром-ассоциированными признаками, такими как гипокальциемия, структурные или сосудистые поражения головного мозга, но в остальных случаях эти признаки не наблюдаются [26]. На основании этих данных необходимо иметь большую настороженность относительно риска развития судорожных приступов или эпилепсии среди пациентов с этим делеционным синдромом, что требует динамического наблюдения неврологом, эндокринологом, при необходимости — эпилептологом, а также проведения ЭЭГ и МРТ головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром делеции *22q11* является часто встречающейся делеционной хромосомной аномалией и, как правило, имеет характерную клиническую картину с вовлечением различных органов и систем, что приводит к нарушению в функционировании сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, иммунной систем. Наличие спонтанного судорожного синдрома, переломов тел позвонков, гипокальциемии в сочетании с фенотипическими особенностями требует рассмотрения синдрома делеции *22q11* при проведении дифференциальной диагностики и проведения кариотипирования и FISH-диагностики у таких пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя несовершеннолетнего пациента (матери) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения от 15.04.2022.

INFORMED CONSENT

The legal representative of the minor patient (mother) has signed written voluntary informed consent on publication of the diagnosis and management results (signed on 15.04.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Минобрнауки России «Развитие масштабных научных и научно-технологических проектов по приоритетным исследовательским направлениям» (соглашение № 075-15-2022-301).

FINANCING SOURCE

The study was carried out at the expense of the grant from the Ministry of Education and Science of Russian Federation “Development of large-scale research and technology projects in priority research areas” (agreement №075-15-2022-301).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.О. Вечкасова

<https://orcid.org/0009-0004-8775-9630>

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

М.М. Костик

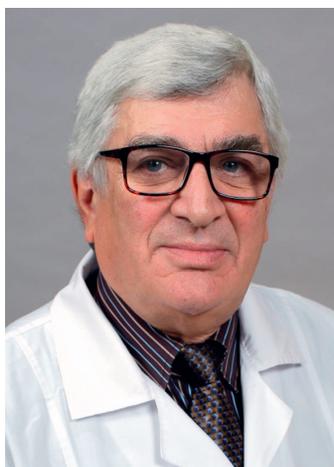
<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2020 Feb 27]. In: *GeneReviews*[®] [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
2. McDonald-McGinn D, Sullivan K, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
3. Grinde D, Øverland T, Lima K, et al. Complement Activation in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):515–523. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00766-x>
4. Homans JF, Tromp IN, Colo D, et al. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(10):2104–2120. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38545>
5. Mudigoudar B, Nune S, Fulton S, et al. Epilepsy in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2017;76:86–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.011>
6. Cortés-Martín J, Peñuela NL, Sánchez-García JC, et al. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1168. doi: <https://doi.org/10.3390/children9081168>
7. Motahari Z, Moody SA, Maynard TM, et al. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: are they all suspects? *J Neurodevel Disord*. 2019;11(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9267-z>
8. Nicotera AG, Di Rosa G, Turriziani L, et al. Role of COMT V158M Polymorphism in the Development of Dystonia after Administration of Antipsychotic Drugs. *Brain Sci*. 2021;11(10):1293. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11101293>
9. Chen X, Yang L, Li J, et al. Hypoparathyroidism and late-onset hypogonadism in an adult male with familial 22q11.2 deletion syndrome: a case report with 3-year follow-up and review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):278. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01150-z>
10. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(10):2070–2081. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40504>
11. Rozas MF, Benavides F, León L, et al. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):195. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1170-x>
12. Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Genet*. 2020;10:1365. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01365>
13. Gordon RJ, Levine MA. Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):809–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.007>
14. Zhang M, Zhao X, Feng X, et al. Histone chaperone HIRA complex regulates retrotransposons in embryonic stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02814-2>
15. Jeanne M, Vuillaume ML, Ung DC, et al. Haploinsufficiency of the HIRA gene located in the 22q11 deletion syndrome region is associated with abnormal neurodevelopment and impaired dendritic outgrowth. *Hum Genet*. 2021;140(6):885–896. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02252-1>
16. Ju ZR, Wang HJ, Ma XJ, et al. HIRA Gene is Lower Expressed in the Myocardium of Patients with Tetralogy of Fallot. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2403–2408. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.191745>
17. Bender HU, Almashanu S, Steel G, et al. Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet*. 2005;76(3):409–420. doi: <https://doi.org/10.1086/428142>
18. Radoeva PD, Coman IL, Salazar CA, et al. Association between autism spectrum disorder in individuals with velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome and PRODH and COMT genotypes. *Psychiatr Genet*. 2014;24(6):269–272. doi: <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000062>
19. Kempf L, Nicodemus KK, Kolachana B, et al. Functional polymorphisms in PRODH are associated with risk and protection for schizophrenia and fronto-striatal structure and function. *PLoS Genet*. 2008;4(11):e1000252. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000252>
20. Qin X, Chen J, Zhou T. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52(11):1181–1190. doi: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa113>
21. Schreiner MJ, Lazaro MT, Jalbrzikowski M, Bearden CE. Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: Insights from 22q11.2 Deletion Syndrome. *Neuropharmacology*. 2013;68:157–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.09.012>
22. Faul T, Gawlik M, Bauer M, et al. ZDHC8as a candidate gene for schizophrenia: Analysis of a putative functional intronic marker in case-control and family-based association studies. *BMC Psychiatry*. 2005;5:35. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-35>
23. Cao Z, Yu R, Dun K, et al. 22q11.2 deletion presenting with severe hypocalcaemia, seizure and basal ganglia calcification in an adult man. *Intern Med J*. 2011;41(1a):63–66. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02374.x>
24. Kim EH, Yum MS, Lee BH, et al. Epilepsy and Other Neuropsychiatric Manifestations in Children and Adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.85>
25. Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, et al. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: Prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2019;60(5):818–829. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.14722>
26. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1095–1101. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13748>

Н.П. Шабалов, И.А. Леонова

Ступени мастерства педиатра, организатора, педагога (к 75-летию проф. А.С. Симаходского)



Успехи Санкт-Петербургской педиатрической школы, основы которой закладывали светочи отечественной педиатрии С.Ф. Хотовицкий, Н.И. Быстров, М.С. Маслов, А.Ф. Тур, И.М. Воронцов и их ученики, признаны не только отечественным, но и мировым научным сообществом. Теоретические и практические вопросы анатомо-

физиологических особенностей детского организма, гематологии, ревматологии, неонатологии, организации медицинской помощи детям до настоящего времени не потеряли своей актуальности и поиска эффективных решений. От первых трудов великого М.В. Ломоносова, вставшего на защиту детства, до настоящего времени педиатрическая школа Санкт-Петербурга — Ленинграда — Санкт-Петербурга вместе со всей страной преодолевала годы разрухи, блокады, политических и финансовых потрясений, доказав эффективность системного подхода и кадрового профессионализма. В такой среде формировалось мировоззрение и мастерство заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации, лауреата премий Правительства РФ в области науки и техники, образования, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России Анатолия Семеновича Симаходского, 75-летие которого отмечается 1 мая 2023 г.

Родился Анатолий Семенович в 1948 г. в городе Уссурийске в семье прошедшего всю войну от Украины до Порт-Артура и заслужившего три боевых ордена, ряд медалей военнослужащего и врача-стоматолога медсанбата. Создав семью в 1940 г., родители смогли воссоединиться только в 1946-м, сохранив глубокую верность и преданность друг другу. До 18 лет воспитание будущего педиатра проходило в военных городках и основывалось на трудовых и боевых традициях страны, верности принципам защиты отечества, дружбы и преданности своему народу.

В 1966 г., после окончания с серебряной медалью средней школы в городе Лубны Полтавской области,

юбиляр поехал поступать в Ленинградский педиатрический медицинский институт. Выбор Ленинграда был продиктован юношеским восторгом от экскурсионного посещения города в 14 лет, а медицинская специальность была традиционной по линии матери. Ее брат — заслуженный врач СССР, хирург, сестра — народный врач СССР, педиатр, поэтому понятно, что в воспитании преобладали медицинские ориентиры.

Занимаясь на «хорошо» и «отлично», студент Симаходский много сил отдавал общественной работе в комитете комсомола, выступал за сборную института по баскетболу, активно посещал СНО факультетской хирургии, выступал с докладами. На 6-м курсе в субординатуре попал в группу профессора И.М. Воронцова, с которым в будущем связал свою научную, лечебную и педагогическую деятельность.

После окончания института в 1972 г. по направлению Анатолий Семенович был распределен в Вологодскую центральную районную больницу, прошел интернатуру в Вологодской детской городской больнице и с 1973 г. приступил к исполнению обязанностей врача-педиатра, а через два месяца — заместителя главного врача ЦРБ по медицинской части. В 1976 г. направлен в клиническую ординатуру по педиатрии на кафедру пропедевтики детских болезней Педиатрического института, которую возглавлял профессор И.М. Воронцов. Как раз в этот период научная проблематика кафедры включала рассмотрение узловых вопросов иммунопатологических заболеваний. Аллергология, ревматология и другие системные заболевания до сих пор являются научным приоритетом кафедры.

Молодой исследователь был включен в ревматологическую группу, где после обучения в Институте экспериментальной медицины методикам исследования гуморального иммунитета стал обследовать больных, страдающих диффузными заболеваниями соединительной ткани. К окончанию ординатуры был накоплен определенный научный потенциал, что естественным путем позволило поступить в аспирантуру. В 1980 г. завершена кандидатская диссертация «Клинико-иммунологическая характеристика различных форм ревматоидного артрита у детей», которая через год была успешно защищена.

Далее шел подъем по служебной лестнице: старший лаборант, ассистент, доцент кафедры, которая к этому времени разделилась. И.М. Воронцов возглавил кафедру госпитальной педиатрии, а пропедевтикой детских болезней стал руководить его ученик профессор В.В. Юрьев. Кафедра пропедевтики переориентировала научную тематику в область разработки методов

исследования популяционного здоровья. Как по заданиям Минздрава, так и по просьбам различных территорий сотрудники кафедры в составе бригад выезжали в регионы для оценки здоровья детского населения. Мозырь в Белоруссии, Сегежа в Карелии, Ухта в Республике Коми, Новгородская и Ленинградская области — всего лишь небольшой перечень командировок.

Данная работа позволила создать автоматизированную систему скрининговой оценки здоровья детей, поддержанную Министерством здравоохранения. Накопленный материал неоднократно публиковался в научной печати, докладывался на различных научных форумах и стал базой для подготовки докторской диссертации.

В 1995 г. А.С. Симаходский был приглашен на должность начальника Управления лечебно-профилактической помощи матерям и детям Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, реорганизованного далее в отдел по организации медицинской помощи матерям и детям. Конец XX в. характеризовался сложной социально-экономической обстановкой, которая не позволяла проводить модернизацию материально-технической базы лечебных учреждений и внедрять высокие медицинские технологии. При этом во всех регионах отмечались негативные явления в виде падения рождаемости, роста смертности, ухудшения здоровья детского населения.

Вместе с тем именно в это время в Санкт-Петербурге была внедрена система обязательного медицинского страхования, а усилия службы охраны здоровья матери и ребенка были сконцентрированы на снижении показателей детской, младенческой и материнской смертности. Были организованы профессиональные школы неонатологов, анестезиологов, акушеров-гинекологов, где главные специалисты проводили разборы дефектов, обучали щадящим методам ведения пациентов, выхаживания недоношенных детей. Ряд детских хирургов, кардиохирургов прошли обучение в зарубежных клиниках. Организационные и образовательные мероприятия дали эффект в снижении показателей смертности. Параллельно были разработаны и внедрены программы переоснащения родильных домов и детских больниц современным анестезиологическим оборудованием и высокоэффективными лекарственными средствами. В течение 5 лет уровень младенческой смертности в Санкт-Петербурге приблизился к показателям высокоразвитых стран и стал одним из самых низких в стране. Правительством города были поддержаны программы индивидуальных штатов для отделений неонатальной реанимации, профилактики детской инвалидности, укрепления материально-технической базы домов ребенка и детских санаторных учреждений, в календарь прививок внесены дополнительные

вакцинации. Разработан и принят Законодательным собранием Закон Санкт-Петербурга «О социальной поддержке семей, имеющих детей, в Санкт-Петербурге». За всем этим стояли сотрудники отдела, возглавляемого А.С. Симаходским.

Пройдя путь от педиатра Центральной районной больницы Вологодского района до начальника отдела по организации медицинской помощи матерям и детям Комитета по здравоохранению и заведующего кафедрой одного из ведущих вузов России, Анатолий Семенович 25 лет возглавлял детское здравоохранение города. С 1995 по 2013 г. в должности начальника отдела и с 2013 до 2020 г. — главного педиатра. Разрабатывая и реализуя городские программы, служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга заняла одну из ведущих позиций в стране. Новаторскими организационными решениями отмечены успехи службы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, системы паллиативной помощи, которые были рекомендованы к внедрению во всех субъектах Российской Федерации.

А.С. Симаходский — автор более 120 научных, учебно-методических работ, учебников и монографий, через которые он передает свой богатый опыт будущему поколению педиатров; активный член Союза педиатров России, неоднократно избиравшийся в руководящие органы, постоянный участник педиатрических конгрессов и съездов самого высокого уровня, выступления с докладами на которых всегда отличались актуальностью проблем и обоснованностью решений.

Труд А.С. Симаходского высоко оценен государственными органами и другими организациями. Он неоднократно награждался грамотами и благодарностями губернатора Санкт-Петербурга, Минздрава России, Совета Федерации Федерального Собрания, в 2003 г. награжден медалью «300 лет основания Санкт-Петербурга», знаком «Отличник здравоохранения», в 2006 г. удостоен почетного звания «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации», в 2011 г. стал лауреатом премии Правительства России в области науки и техники, в 2018 г. получил знак отличия «За заслуги перед Санкт-Петербургом», в 2022 г. стал лауреатом Премии Правительства России в области образования. В 2010 г. Санкт-Петербургская епархия наградила Анатолия Семеновича медалью «Первоверховных апостолов Петра и Павла» за вклад в организацию паллиативной помощи детям.

Союз педиатров России, педиатрическая общественность и редакция журнала «Вопросы современной педиатрии» сердечно поздравляют Анатолия Семеновича Симаходского с 75-летним юбилеем, желают крепкого здоровья, новых открытий, успехов в педагогической и лечебной деятельности.