



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АО «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

ПЕДИАТРИЯ

ЖӘНЕ БАЛА И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯСЫ ХИРУРГИЯ

В номере:

- Мониторинг критических состояний новорожденных
- Молекулярно-генетические аспекты течения и исхода гормонорезистентного нефротического синдрома у детей
- Молекулярно-генетические перспективы в лечении опухолей семейства саркомы Юинга
 - Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей
 - Клинико – лабораторные признаки бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей
 - Прогностическое значение амплификации гена *N-MYC* у пациентов с нейробластомой
 - Особенности диагностики и лечения первичной артериальной гипертензии у детей
 - Лапароскопическая пиелопластика у детей раннего возраста
 - Синдром задней обратимой энцефалопатии у детей с онкогематологической патологией
 - Современные подходы к диагностике аноректальных мальформаций у детей
 - Клинические случаи в практике детского врача

ПЕДИАТРИЯ ЖӘНЕ БАЛА И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯСЫ ХИРУРГИЯ

Научно-практический журнал
АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
№3-4 (101-102) 2020

Журнал основан Академиком НАН РК Ормантаевым К.С.

Издается с 1996 года
выходит один раз в 3 месяца

УЧРЕДИТЕЛЬ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и общественного развития Республики Казахстан.
Свидетельство № KZ91VPY00019246; дата и номер первичной постановки на учет: 07.02.1994 г., 1239-Ж

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРАВЛЕНИЯ

Боранбаева Р.З.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шарипова М.Н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абдрахманова С.Т. (Астана)
Аипов Р.Р. (Астана)
Алейникова О.В. (Беларусь)
Ахмедова Д.И. (Узбекистан)
Ахпаров Н.Н. (Алматы)
Базарбаева А.А. (Алматы)
Божбанбаева Н.С. (Алматы)
Боранбаева Р.З. (Алматы)
Будегенова М.Г. (Алматы)
Горovenко Н.Г. (Украина)

Дженалаев Б.К. (Актобе)
Джумабеков Т.А. (Алматы)
Жовнир В.А. (Украина)
Испаева Ж.Б. (Алматы)
Гулиев Н.Д. (Азербайджан)
Канатбаева А.Б. (Алматы)
Карсыбекова Л.М. (Алматы)
Кульниязова Г.М. (Актобе)
Камилова А.Т. (Узбекистан)
Набиев З.Н. (Таджикистан)

Нурбекова А.А. (Алматы)
Нургалиев Д.Ж. (Астана)
Омарова К.О. (Алматы)
Ормантаев А.К. (Алматы)
Потапов А.С. (Россия)
Сауранбаева Ж.Б. (Алматы)
Ташенова Г.Т. (Алматы)
Тыныбеков А.С. (Алматы)
Тилки-Шиманска А. (Польша)
Хабижанов Б.Х. (Алматы)

Журнал входит в Перечень научных изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности

*Журнал входит в реферативную базу РИНЦ
Лицензионный договор с НЭБ eLIBRARY.ru (72-02/2016)*

Адрес редакции:
050023, г. Алматы,
Проспект Аль-Фараби, 146
тел./факс: +7 (727) 2696714
e-mail: journal@pediatria.kz

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного согласия редакции. Ссылка на журнал «Педиатрия және бала хирургиясы» обязательна

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель

PEDIATRICS AND CHILDREN'S SURGERY

The scientific and practical journal of the
JSC «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery»

№3-4 (101-102) 2020

The journal was founded by Academician of the National Academy of Sciences
of the Republic of Kazakhstan K.S.Ormantayev

Published since 1996

The journal is published once in 3 months

FOUNDER

JSC «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery»

The journal is registered in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and information
of the Republic of Kazakhstan.

Certificate № KZ91VPY00019246; date and number of initial registration: 02.07.1994, 1239-Ж

PUBLISHER

Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery

CHAIRMAN OF THE BOARD

Boranbayeva R.Z.

EDITOR-IN-CHIEF

Sharipova M.N.

DRAFTING COLLEGIUM

Abdrakhmanova S.T. (Astana)
Aipov R.R. (Astana)
Aleynikova O.V. (Belarus)
Ahmedova D.I. (Uzbekistan)
Akhparov N.N. (Almaty)
Bazarbayeva A.A. (Almaty)
Boranbayeva R.Z (Almaty)
Bozhbanbayeva N.S. (Almaty)
Bulegenova M.G. (Almaty)
Gorovenko N.G. (Ukraine)

Guliyev N.D. (Azerbaijan)
Dzhenalayev B.K. (Aktobe)
Dzhumabekov T.A (Almaty)
Espaeva Zh.B. (Almaty)
Kanatbayeva A.B. (Almaty)
Karsybekova L.M (Almaty)
Khabizhanov B.Kh. (Almaty)
Kulniyazova G.M (Aktobe)
Kamilova A.T. (Uzbekistan)
Nabiev Z.N. (Tajikistan)

Nurbekova A.A (Almaty)
Nurgaliev D.Zh. (Astana)
Omarova K.O. (Almaty)
Ormantaev A.K. (Almaty)
Potapov A.S. (Russia)
Sauranbaeva Zh.B. (Almaty)
Tashenova G.T. (Almaty)
Tynybekov A.S. (Almaty)
Tylki-Szymanska A. (Poland)
Zhovnir V.A. (Ukraine)

*The journal is included in the List of scientific publications recommended by the Control
Committee in the sphere of education and science of the Ministry of Education and Science of the Republic of
Kazakhstan for publication of the main results of scientific activity*

*The journal is included in the reference database of Russian Scientific Citation Index
License agreement with Scientific electronic library eLIBRARY.ru (72-02 / 2016).*

Editorial address:
050023, Almaty,
Al-Farabi Avenue, 146
Tel./fax: 8 (727) 2696714
e-mail: journal@pediatria.kz

Full or partial playback of the materials contained
in this publication, is allowed only with the
written consent editorial staff. Link to the journal
"Pediatrics and children's surgery" is required.

Responsibility for
advertising content
materials is advertiser

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Боранбаева Р.З., Божбанбаева Н.С., Алтынбаева Г.Б., Давлетова Д., Сейдарытқызы А.</i> Мониторинг критических состояний новорожденных (за 9 месяцев 2020 года).....	7
--	---

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

<i>Боранбаева Р.З., Божбанбаева Н.С., Урстемова К.К.</i> Возможные пути передачи SARS-CoV-2 от матери к ребенку, клинические особенности у новорожденных.....	14
<i>Мерикен Н.С., Нугманова А.М., Диканбаева С.А., Жумагулова З.Е., Эшанкулов Х.С., Ауезханов Б.М., Байдаулетова Ж.Г., Куандыкова А.А., Байзак М.А.</i> Молекулярно-генетические аспекты течения и исхода гормонорезистентного нефротического синдрома у детей.....	25
<i>Бишманов Р.К., Абекенов Б.Д., Махнева А.Ф.</i> Современные представления об этиологии и патогенезе врожденного гидронефроза.....	36
<i>Байтурова С.М., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М., Бекшиева А.Н., Махнева А.Ф.</i> Молекулярно-генетические перспективы в лечении опухолей семейства саркомы Юинга.....	41
<i>Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Катарбаев А.К., Булегенова М.Г.</i> Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей и постинфекционные последствия.....	48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Сейсебаева Р.Ж., Сайранқызы С.</i> Шала туылған нәрестелердегі бронх өкпе дисплазиясы клиникалық және зертханалық белгілерінің жиілігі.....	55
<i>Садуова Ж.Ф., Ускенбаева А.А., Жумадуллаев Б.М., Нуржанова Г.А., Салиева С.С.</i> Прогностическое значение амплификации гена <i>N-MYC</i> у пациентов с нейробластомой.....	59

ОБМЕН ОПЫТОМ

<i>Мышианова Г.К., Акшалова А.Т.</i> Опыт применения ABC/VEN анализа для оценки рационального использования лекарственных средств..	64
<i>Майтбасова Р.С., Бугыбай А.А., Ержанова Г.Е.</i> Особенности первичной артериальной гипертензии у детей и подростков.....	68
<i>Бишманов Р.К., Абекенов Б.Д.</i> Лапароскопическая пиелопластика у детей раннего возраста.....	74
<i>Кушеров Б.К., Зикирия Е.А., Рахымжанова Д.В.</i> Мочекаменная болезнь у детей.....	82
<i>Джамбулова Д.А., Саргелов С.Ш.</i> Особенности ультразвуковой диагностики гепатобластом.....	85

ЛЕКЦИЯ

Кахарова Н.Р., Касенова Г.Н., Базарбаева А.А.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) у детей с онкогематологической патологией..... 89

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ахпаров Н.Н., Афлатонов Н.Б., Ахтаров К.М.

Современные подходы к диагностике аноректальных мальформаций у детей..... 95

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кривенко Е.В., Жумадуллаев Б.М., Елибаев Б.А., Саргелов С.Ш., Махнёва А.Ф.,

Каримов Д.С., Бектурсунова Т.А.

Солидная аневризматическая костная киста у детей..... 102

Маршалкина Т.В., Заитова А.Г., Шарипова М.Н., Баялиева З.А.

Клинический случай идиопатического гемосидероза легких у девочки 13 лет..... 110

Базарбаева А.А., Киялбекова Ж.А., Бекбатырова Д.Е.

Клинический случай ингибиторной формы гемофилии А у девочки..... 115

ИНФОРМАЦИЯ

Правила оформления статей в журнале «Педиатрия и детская хирургия» 119

CONTENT

HEALTH ORGANIZATION

<i>Boranbayeva R. Z., Bozhbanbayeva N. S., Altynbayeva G.B., Davletova D., Seidarypkyzy A.</i> Monitoring of critical conditions of newborns (for 9 months of 2020).....	7
---	---

LITERATURE REVIEW

<i>Boranbayeva R. Z., Bozhbanbayeva N. S., Urstemova K. K.</i> Possible ways of transmission of SARS-CoV-2 infection from mother to child, clinical features in newborns....	14
---	----

<i>Meriken N.S., Nugmanova A.M., Dikanbayeva S.A., Zhumagulova Z.E., Eshankulov Kh.S., Auyezkhanov B.M., Baidauletova Zh.G., Kuandykova A.A., Baizak M.A.</i> Molecular and genetic aspects of the course and outcome of hormone-resistant nephrotic syndrome in children	25
--	----

<i>Bishmanov R.K., Abekenov B.D., Makhneva A.F.</i> Modern views on etiology and pathogenesis of congenital hydronephrosis.....	36
--	----

<i>Baiturova S.M., Boranbayeva R.Z., Zhumadullaev B.M., Bekisheva A.N., Makhneva A.F.</i> Molecular genetic perspectives of the tumors treatment of the family of Ewing's sarcoma	41
--	----

<i>Dzhaksybayeva I. S., Boranbayeva R. Z., Katarbayev A. K., Bulegenova M. G.</i> Coronaviral COVID-19 infection in children and post-infectious effects	48
---	----

ORIGINAL ARTICLE

<i>Seisebayeva R.Zh., Sayrankyzy S.</i> Frequency of clinic - laboratory signs in premature children with bronchopulmonary dysplasia	55
---	----

<i>Saduova Zh.G., Uskenbayeva A.A., Zhumadullaev B.M., Nurzhanova G.A., Saliyeva S.S.</i> Prognostic value of NMYC amplification in patients with neuroblastoma	59
--	----

EXCHANGE OF EXPERIENCE

<i>Myshanova G.K., Akshalova A.T.</i> Experience with ABC/VEN analysis to assess the rational use of medicines	64
---	----

<i>Maitbasova R.S., Bugybai A.A., Erzhanova G.E.</i> Features of primary arterial hypertension in children and adolescents	68
---	----

<i>Bishmanov R.K., Abekenov B.D.</i> Laparoscopic pyeloplasty in early age children.....	74
---	----

<i>Kusherov B.K., Zikirya E.A., Rahimjanova D.V.</i> Urolithiasis in children.....	82
---	----

<i>Jambulova D.A., Sargelov S.Sh.</i> The main features of ultrasound diagnostics of hepatoblastomas.....	85
--	----

LECTURE

Kakharova N.R., Kasenova G.N., Bazarbayeva A.A.

Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with oncohematological pathology..... 89

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Akhparov N.N., Aflatonov N.B., Akhtarov K.M., Kasenov Sh.E., Kaltai N.A.

Modern approaches to the diagnosis of anorectal malformations in children 95

CLINICAL CASE

Krivenko E.V., Zhumadullaev B.M., Yelibayev B.A., Sargelov S. Sh., Makhneva A. F., Karimov D.S., Bektursunova T.A.

Solid aneurysmal bone cyst in children..... 102

Marshalkina T. V., Zaitova A. G., Sharipova M. N., Bayalieva Z.

Clinical case of idiopathic hemosiderosis of the lungs in a 13-year-old girl..... 110

Bazarbaeva A.A., Kiyalbekova Zh.A., Bekbatyrova D.E.

Clinical case of inhibitor Hemophilia A in a female 115

INFORMATION

Rules of registration of articles in the journal «Pediatrics and children's surgery» 119

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК: 616-036.882-08:616-053.3

^{1,2}БОРАНБАЕВА Р.З., ^{1,2}БОЖБАНБАЕВА Н.С., ^{1,2}АЛТЫНБАЕВА Г.Б., ^{1,2}УРТЕМОВА К.К.,
²ДАВЛЕТОВА Д., ²СЕЙДАРЫПҚЫЗЫ А.МОНИТОРИНГ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ
(ЗА 9 МЕСЯЦЕВ 2020 года)¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

В статье приведены результаты мониторинга критических состояний у новорожденных по 9 регионам Республики Казахстан, курируемых Научным Центром педиатрии и детской хирургии. Проведен анализ карт учета новорожденных в критических состояниях в возрасте от 0 до 28 дней жизни с массой тела при рождении 500 грамм и более, находившихся в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных за период с 15.01-14.10.2020г. В результате сформулированы основные проблемы в регионах и представлены пути их решения.

Ключевые слова: новорожденный, младенческая смертность, мониторинг, критические состояния

(Для цитирования: Боранбаева Р.З., Божбанбаева Н.С., Алтынбаева Г.Б., Давлетова Д., Сейдарыпқызы А. Мониторинг критических состояний новорожденных (за 9 месяцев 2020 года). Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):7-13.)

^{1,2}БОРАНБАЕВА Р.З., ^{1,2}БОЖБАНБАЕВА Н.С., ^{1,2}АЛТЫНБАЕВА Г.Б., ²ДАВЛЕТОВА Д., ²СЕЙДАРЫПҚЫЗЫ А.ЖАҢА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ЖАҒДАЙЛАРЫН БАҚЫЛАУ
(2020 жылдың 9 айы)¹«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы²«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» ҰАҚ

Мақалада Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы жетекшілік ететін Қазақстан Республикасының 9 өңірі бойынша жаңа туған нәрестелерге мониторинг жүргізу нәтижелері көрсетілген. 15.01-14.10.2020 ж. ж. аралығында жаңа туған нәрестелердің реанимация және қарқынды терапия бөлімшесінде 0-ден 28 күн өмір аралығында, дене салмағы 500 грамм және одан жоғары қауіпті нәрестелерді есепке алу карталарына талдау жүргізілді. Ағымдағы кезеңдегі нәрестелердің ауыр жағдайларының мониторингіне жүргізілген талдау нәтижелері бойынша өңірлердегі негізгі мәселелер тұжырымдалып, оларды шешу жолдары берілді.

Түйінді сөздер: жаңа туған нәресте, нәресте өлімі, мониторинг, қиын жағдайлар.

(Сілтеме үшін: Боранбаева Р.З., Божбанбаева Н.С., Алтынбаева Г.Б., Давлетова Д., Сейдарыпқызы А. Жаңа туылған нәрестелердің жағдайларын бақылау (2020 жылдың 9 айы). Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):7-13.)

^{1,2}BORANBAYEVA R.Z., ^{1,2}BOZHBANBAYEVA N.S., ^{1,2}ALTYNBAYEVA G.B., ²DAVLETOVA D., ²SEIDARYPKYZY A.MONITORING OF CRITICAL CONDITIONS OF NEWBORNS
(FOR 9 MONTHS OF 2020)¹Scientific center of Pediatrics and Children's surgery, Almaty²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

The article presents the results of monitoring of newborns in 9 regions of the Republic of Kazakhstan, supervised by the scientific center of Pediatrics and pediatric surgery. In the period from 15.01 to 14.10.2020, the neonatal intensive care unit analyzed the records of newborns with a body weight of 500 grams and above, living from 0 to 28 days. Based on the results of the analysis of monitoring of critical conditions for the current period, the main problems in the regions are formulated and ways to solve them are given.

Keywords: newborn, infant mortality, monitoring, critical situations

(For citation: Boranbayeva R.Z., Bozhbanbayeva N.S., Altynbayeva G.B., Davletova D., Seidarypkyzy A. Monitoring of critical conditions of newborns (for 9 months of 2020). *Pediatrya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):7-13.)

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В последнее десятилетие в Республике Казахстан наблюдается снижение детской и младенческой смертности в 2 раза. В результате анализа установлено, что за последние 10 лет мальчики умирают чаще девочек (57% мальчиков), дети в сельской местности также больше уязвимы, чем городские дети. Более половины случаев смертности детей в возрасте до 5 лет происходит в течение первого месяца жизни [1].

По данным Всемирного экономического Форума, в рейтинге стран мира по уровню детской смертности Казахстан занимает 54 место. Большая часть детей умирает в возрасте до 5 лет, из них 51,7% составляют новорожденные. В структуре заболеваемости и смертности новорожденных, ведущее место продолжают занимать недоношенные дети, перинатальная смертность которых составляет около 90,0%. Прежде всего, это относится к детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела. При этом, в родовспомогательных учреждениях показатель летальности составляет 8,2-9,9% на 1000 родившихся живыми [2-4].

Благодаря совершенствованию методов выживания, развитию реанимационной службы и ин-

тенсивной терапии в перинатальной медицине с использованием новых перинатальных технологий, значительно снизилась младенческая и неонатальная смертность, в том числе в группе глубоко недоношенных детей, в основном за счет снижения летальности от респираторных расстройств и асфиксии при рождении (в 3,2 и 3,8 раза соответственно). Эти мероприятия позволили повысить процент выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Так, за последние пять лет в РК рождаемость увеличилась на три процента (2015-2018г.), уровень выживаемости детей с весовой категорией до 1500 граммов вырос на 30% и составил около 60%» [1].

Таким образом, в целом демографические изменения в последние годы в мире и в республике имеют положительные тенденции (повышение рождаемости, стабилизация показателей смертности). Вместе с тем, показатели младенческой смертности в республике остаются высокими, чем обосновано продолжение организационных мероприятий в стране, направленных на снижение летальности детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

С целью снижения младенческой смертности в республике разработан План по снижению младенческой смертности на 2019-2021г.г. [5]. Продолжается мониторинг критических состояний новорожденных детей, поступивших и находившихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, начатый с 2016 года. По «критической» сводке подаются новорожденные в тяжелом состоянии с клиникой любой органной дисфункции с массой тела 500 гр. и более.

Научный центр педиатрии и детской хирургии проводит мониторинг критических состояний новорожденных в 9 регионах республики: г. Алматы, Алматинская область, Жамбылская область, г. Шымкент, Туркестанская, Западно-Казахстанская, Восточно-Казахстанская, Мангыстауская, Кызылординская области. Нами проведен анализ случаев критического состояния среди новорожденных в курируемых НЦПДХ регионах за период с 15 января по 14 октября 2020г.

Таблица 1 - Среднее количество критических новорожденных по регионам за 9 месяцев 2020г

Регионы	15.01-14.02	15.02-14.03	15.03-14.04	15.04-14.05	15.05-14.06	15.06-14.07	15.07-14.08	15.08-14.09	15.09-14.10	Итого
г. Алматы	84	78	81	86	85	77	55	56	60	662
Алматинская	57	55	63	54	61	67	65	25	45	492
Жамбылская	21	19	21	27	31	19	20	17	25	200
г. Шымкент	24	22	18	20	22	18	22	25	26	197
Западно-Казахстанская	17	22	24	18	22	25	23	26	25	202
Мангыстауская	35	39	36	46	28	21	42	24	22	293
Туркестанская	86	64	80	66	87	83	88	84	86	724
Кызылординская	47	34	45	46	56	50	65	66	57	466
Восточно-Казахстанская	53	18	18	24	16	18	35	55	65	302
Всего	424	351	386	387	408	371	415	378	411	3538

Таблица 2 - Распределение умерших детей по регионам

Регионы	Кол-во умерших новорожденных		Всего умерло доношенных		Всего умерло недоношенных	
	Абс.	М (%)	Абс.	М (%)	Абс.	М (%)
г. Алматы	100	13,0	49	49,0	51	51,0
Алматинская	108	14,0	30	28,0	78	72,0
Жамбылская	59	8,0	12	20,0	47	80,0
г. Шымкент	82	1,0	5	6,0	77	94,0
Западно-Казахстанская	70	9,0	14	18,0	57	82,0
Мангыстауская	78	9,0	17	22,0	61	78,0
Туркестанская	119	16,0	26	22,0	93	78,0
Кызылординская	93	12,0	12	13,0	81	87,0
Восточно-Казахстанская	59	8,0	13	22,0	46	78,0
Итого	768	100	178	23,0	590	77,0

В таблице 1 представлено количество «критических» новорожденных по курируемым регионам за анализируемый период.

Всего за 9 месяцев 2020г. поданы 3538 новорожденных в критическом состоянии. Каждый пятый ребенок в критическом состоянии передавался из Туркестанской области (20,5%), города Алматы (18,7%). Затем следующие позиции по частоте критических новорожденных занимают Алматинская (13,9%) и Кызыл-Ординская (13,2%) области. Наименьший процент критических детей регистрировался в следующих регионах: Мангыстауская область (8,3%), Западно-Казахстанская область (5,7%), Жамбылская область (5,6%), город Шымкент (5,5%). Необходимо отметить, что в динамике за анализируемый период (с января по октябрь 2020г.) отмечается незначительное снижение (на 13 новорожденных) среднего количества новорожденных детей в критическом состоянии

За анализируемый период в курируемых регионах умерло 768 новорожденных детей, среди которых 590 (77%) являлись недоношенными, 178 (23%) умерших

детей родились в доношенном сроке беременности (таблица 2).

В таблице 2 представлено распределение умерших доношенных и недоношенных детей по курируемым регионам.

Из таблицы видно, что большая часть летальных случаев среди новорожденных в РК зарегистрирована в Туркестанской области (16%), чуть меньше в Алматинской области (14%) и г. Алматы (13%). Данные показатели самые низкие в Жамбылской (8%), Западно-Казахстанской (9%) и Восточно-Казахстанской (8%) областях. При этом большое количество умерших доношенных детей приходится на г. Алматы (49%), Алматинскую (28%) и Туркестанскую области (22%).

Распределение умерших детей по весу при рождении показало, что среди недоношенных детей большинство (60%) составили дети с экстремально и очень низкой массой тела (таблица 3).

Как представлено в таблице 3, соотношение умерших детей с весовой категорией 1000-1499гр. и весовой категорией 1500-2499гр. было почти одинаковым (21% и 22%, соответственно). Этот печальный факт показывает,

Таблица 3- Распределение умерших детей по весовой категории

Регионы	500-999 гр	1000-1499гр	1500-2499гр	2500гр и выше	Всего
г. Алматы	45	16	8	30	72
Алматинская	41	13	17	32	103
Жамбылская	28	11	9	8	56
г. Шымкент	55	10	6	11	82
Западно-Казахстанская	21	18	15	17	70
Мангыстауская	36	17	13	12	78
Туркестанская	54	16	23	25	119
Кызылординская	36	16	26	14	93
Восточно-Казахстанская	32	7	8	11	59
Итого	348	124	125	160	757
	(60% среди недоношенных детей)	(21% среди недоношенных детей)	(22% среди недоношенных детей)	(27% среди умерших детей)	

Таблица 4 – Структура нозологических форм в зависимости от регионов

Регионы	РДС	Ас-фикс.тяжел.	Родов. трав-ма	ВУП+ ран-ний сепсис	Сепсис позд-ний	НЭК	МВПР	ВПС	ОНМК	БЛД+ пнев-мония	ГБН
г. Алматы	29	5	0	30	10	1	6	10	2	3	1
Алматинская	36	17	0	18	17	6	9	0	3	0	0
Жамбылская	30	19	0	6	3	5	8	1	2	0	2
г. Шымкент	24	19	0	10	6	2	2	5	25	5	0
Западно-Казахстанская	37	9	0	6	3	4	8	8	0	7	1
Мангыстауская	43	7	0	8	7	3	8	5	1	3	0
Туркестанская	39	12	5	12	13	4	6	11	6	3	0
Кызылординская	41	2	4	9	5	2	4	7	11	4	0
Восточно-Казахстанская	18	3	1	8	2	3	12	2	6	3	1
Итого	297 (39%)	93 (12%)	10 (1,3%)	107 (14%)	66 (9%)	30 (4%)	63 (8%)	49 (6%)	56 (7%)	28 (4%)	5 (0,6%)

Примечание: ВУП – внутриутробная пневмония; НЭК – некротизирующий энтероколит; МВПР – множественные врожденные пороки развития; ВПС – врожденный порок сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных.

что несмотря на внедренные технологии выхаживания недоношенных детей, все еще высокими остаются потери младенцев с большей весовой категорией. Необходимо отметить, что ведущей причиной смерти детей с большой весовой категорией являлись управляемые причины. Настораживает также то, что высокий показатель летальности (27%) отмечается среди детей с массой тела при рождении 2500 и более (доношенные дети).

В структуре смертности новорожденных детей, лидирующее положение занимает тяжелый синдром дыхательных расстройств (39%), свойственный недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Второе место занимают неонатальные инфекции (23%), причем поздние неонатальные инфекции (поздний неонатальный сепсис, неонатальные пневмонии, некротический энтероколит), возникли после 72 часов жизни в 60% случаев, в то время как ранние неонатальные инфекции (внутриутробные пневмонии, внутриутробная инфекции, ранний неонатальный сепсис, реализовавшиеся в первые 72 часа жизни ребенка) встречаются чуть реже – в 40% случаев (таблица 4). Необходимо отметить 2 случая домашних родов (1 случай в Алматинской области, второй случай в Восточно-Казахстанской области).

Врожденные пороки развития отмечались у 14% умерших детей. Как правило, в структуре врожденных пороков чаще (63%) встречались врожденные поро-

ки сердца. Характер пороков отличался сложностью, комбинацией нескольких критических пороков сердца. В связи с некурабельностью пороков, оперативное лечение части больным не проводилось. Следует отметить, что пренатальная диагностика ВПР в регионах остается низкой (42%).

Рождение ребенка в тяжелой асфиксии и натальные травмы головного и спинного мозга способствовали смертности 103 (13,3%) новорожденных, преимущественно в раннем неонатальном периоде. Подавляющее большинство (57%) детей, рожденных в тяжелой асфиксии (по шкале Апгар 0-1 баллов) регистрировались в г. Шымкент (19 новорожденных), Жамбылской (19 новорожденных), Алматинской (17 детей), Туркестанской (всего 17, из них 12 новорожденных - тяжелая асфиксия, 5 детей - родовая травма) областях. Эти дети умирали в первые 72 часа жизни, и лечебная гипотермия, к сожалению, не давала эффекта.

Однако 4 случая тяжелой асфиксии у доношенных детей (3 случая в г. Шымкент и 1 случай в Мангыстауской области), мы связываем с неблагоприятной ситуацией по коронавирусной инфекции у беременных женщин, поскольку эти дети родились от матерей с тяжелой пневмонией. При этом по данным ПЦР, РНК Covid-19 не идентифицирована.

Острые нарушения мозгового кровообращения в виде внутримозговых кровоизлияний явились причи-

Таблица 5 - Количество умерших новорожденных в регионах, в зависимости от возраста

Регионы	0-6 (день жизни)	7-27 (день жизни)	28 и ≤ (день жизни)	Всего
г. Алматы	43	36	14	93
Алматинская	58	29	9	96
Жамбылская	42	14	1	57
г. Шымкент	36	37	9	82
Западно-Казахстанская	53	18	2	73
Мангыстауская	40	23	15	78
Туркестанская	33	52	12	97
Кызылординская	38	36	13	87
Восточно-Казахстанская	28	20	3	51
Итого	371(48%)	265(35%)	78(10%)	768

ной летальности 56 новорожденных, что составило 7% от общего количества умерших детей. Большое количество умерших детей (44,6%) в этой нозологической структуре наблюдалось в городе Шымкент, в 2 раза меньше (19,6%) - в Кызыл-Ординской области.

Отечная форма гемолитической болезни новорожденных явилась причиной летальности 5 доношенных детей. Данные летальные случаи, мы регистрировали в Жамбылской (3 случая), Восточно-Казахстанской (1 случай) областях и в городе Алматы (1 ребенок). Это свидетельствует о дефектах антенатального ухода, поскольку имеют место случаи поздней диагностики ГБН и отсутствии лечебно-профилактических мероприятий на этапе ПМСП.

Летальность новорожденных детей в зависимости от возраста представлена в таблице 5.

Почти ½ (48%) новорожденных умирали в раннем неонатальном периоде в результате тяжелого синдрома дыхательных расстройств, тяжелой перенесенной асфиксии в родах, родовой травмы, внутрочерепных кровоизлияний, а также ранней неонатальной инфекции. Летальность у каждого третьего ребенка реги-

стрировалась в позднем неонатальном периоде. Причиной смертности в этом периоде являлась поздняя неонатальная инфекция, чаще всего в виде некротического энтероколита у глубоконедоношенных детей. В данном случае необходимо обращать внимание на соблюдение инфекционного контроля в отделениях выхаживания недоношенных детей.

В постнеонатальном периоде (28 дней и более) умерло 78 детей, что составило 10%. В этом периоде у 8 глубоконедоношенных детей сформировалась бронхолегочная дисплазия, протекавшая в большинстве случаев на фоне рецидивирующего течения пневмонии. Также 5 случаев в этой группе составили дети с врожденными пороками сердца.

Таким образом, по данным проведенного анализа, погибают чаще всего дети, родившиеся в срок, с нормальной массой тела (23%), что вызывает особое беспокойство. Среди недоношенных детей остаются высокими показатели летальности у детей с большой весовой категорией (1500-2500 гр.). Эти данные подтверждают наличие многих нерешенных проблем в курируемых нами регионах.

ВЫВОДЫ

1. В структуре причин неонатальной смертности, ведущими являются состояния, возникающие в перинатальном периоде (РДС, асфиксии) — 52,3%, врожденные пороки развития — 22,2%, болезни органов дыхания (14%), сепсис (13%).

2. Среди причин летальных исходов детей с большим весом при рождении преобладают асфиксии в родах (63,4%), неонатальные инфекции (20%) и врожденные пороки развития (12%).

3. Наблюдались 4 случая тяжелой асфиксии у доношенных детей (3 случая в г. Шымкент и 1 случай в Мангыстауской области), родившихся от матерей с

коронавирусной пневмонией. По данным ПЦР, РНК Covid-19 у этих детей не верифицирована.

4. Поздняя неонатальная инфекция (инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи) способствовала смертности в 30% случаев. Это указывает на дефект позднего неонатального ухода.

5. 12% умерших доношенных детей родились в крайне тяжелой асфиксии, в 1,3% регистрировалась родовая травма. Эти данные свидетельствуют о неадекватной акушерской тактике ведения родов.

6. Имеет место низкий процент пренатальной диагностики ВПР в регионах (42%).

ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Основные замечания/проблемы	Пути решения
<p>Лидирующее место в структуре МС по нозологическим формам занимает тяжелый респираторный дистресс-синдром у глубоко недоношенных детей.</p> <p>Антенатальная профилактика РДС проводится не во всех регионах.</p>	<p>Проводить работу на уровне ПМСП: подготовка женщин к беременности, санация хронических очагов инфекции, профилактика невынашивания, преждевременных родов, целенаправленное обследование на персистирующие инфекции, своевременное лечение и др.</p> <p>Повысить качество антенатального ухода на уровне ПМСП. В акушерских стационарах мониторировать процент антенатальной профилактики РДС и антибактериальной профилактики при угрозе преждевременных родов.</p>
<p>Доля поздних неонатальных инфекций превалирует над ранними. В связи с поздней лабораторной диагностикой бактериальных инфекций часто допускается неправильный подход в выборе антибактериальной терапии, несвоевременной отмене и замене антибактериальной терапии.</p> <p>Имеют место случаи неадекватного назначения антибактериальной терапии: либо несвоевременное назначение антибиотиков вследствие недооценки тяжести состояния, либо стартовое назначение антибиотиков из группы резерва.</p>	<p>Повысить требования к бактериологическим лабораториям, работать совместно с эпидемиологами. Наладить работу бактериологической службы, инфекционного контроля.</p>
<p>В структуре врожденных пороков сердца превалируют инкурабельные сложно-комбинированные врожденные пороки. Низкий процент пренатальной диагностики ВПР (42%) в регионах.</p> <p>Пренатальный консилиум проводится только в г. Алматы.</p>	<p>Повысить качество пренатальной службы, УЗИ-скрининг, медико-генетическую службу, организовать и внедрить в регионах пренатальный консилиум с участием акушер-гинекологов, генетиков, неонатологов, неонатальных хирургов, психологов с своевременным решением вопроса о прерывании беременности (до 22 нед.).</p>
<p>Летальность доношенных детей от асфиксии и родовой травмы свидетельствует о неправильной тактике ведения родов акушерами-гинекологами, несвоевременной диагностике критических состояний на уровне ПМСП.</p> <p>Лечебная гипотермия новорожденных с асфиксией проводится не во всех регионах. Отсутствуют аппараты для проведения управляемой гипотермии, нет аппарата амплитудной электроэнцефалографии и отсутствуют специалисты.</p> <p>Недостаточно проводятся клинические разборы и рецензирование медицинской документации беременных женщин, родильниц, умерших детей совместно с акушер-гинекологами для выявления ключевых проблем на разных этапах оказания медицинской помощи с разработкой мер по решению этих проблем. Разборы носят формальный характер.</p>	<p>Продолжать обучение командной работе специалистов перинатальной службы.</p> <p>Обучение врачей неонатологов проведению лечебной гипотермии, продолжать тренинги по оказанию первичной реанимационной помощи новорожденным в родильном зале.</p> <p>Закуп оборудования для управляемой гипотермии внесен в План по снижению младенческой смертности РК на 2019-2021г.</p> <p>Внедрить перинатальный аудит в перинатальных центрах.</p>
<p>Недостаточное оснащение необходимым оборудованием и медикаментами. В некоторых регионах отсутствуют аппараты для определения АД, рентген-аппараты, реактивы для определения КЩС.</p> <p>Дефицит кадров-неонатологов в регионах.</p>	<p>Необходимо решать вопросы в регионах по оснащению необходимым оборудованием и кадровому обеспечению.</p> <p>Мотивировать специалистов для работы в регионах.</p>

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.unicef.org/kazakhstan/>
2. Алексеев Н.Ю. Основные проблемы и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (Литературный обзор). Символ науки. 2017; 1(2): 158- 163.
3. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S, Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M., Das A., Hale E.C., Ball M.B., Newman N.S., Schibler K., Poindexter B.B., Kennedy K.A., Cotten C.M., Watterberg KL, D'Angio C.T., DeMauro S.B., Truog W.E., Devaskar U., Higgins R.D.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA. 2015;8-314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244. PMID: 26348753; PMCID: PMC4787615.

4. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины. 2013; 1(6): 34-41.
5. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=38433515. Приказ МЗ РК №60 от 15 февраля 2019г. Об утверждении Плана мероприятий по снижению младенческой и детской смертности в Республике Казахстан на 2019-2021 годы.

Для корреспонденции:

Боранбаева Риза Зулкарнаевна,

доктор мед. наук., Председатель Правления АО «НЦПДХ»,

зав.кафедры детских болезней с курсом неонатологии

КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

e-mail: riza_brz@mail.ru

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

УДК 55.142-57.16

¹БОРАНБАЕВА Р.З., ²БОЖБАНБАЕВА Н.С., ¹УРСТЕМОВА К.К.,

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПЕРЕДАЧИ SARS-COV-2 ОТ МАТЕРИ К РЕБЕНКУ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы²НАО «КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова», Алматы

Анализ современных источников зарубежной литературы позволил выявить, что на сегодня существуют разноречивые данные относительно возможных путей инфицирования SARS-CoV-2 новорожденного, особенностей тактики ведения ребенка сразу после рождения. Появляются все больше публикаций, подтверждающих вероятность трансплацентарной, интранатальной и ранней постнатальной передачи вируса новорожденному ребенку. Показано, что отсутствие временной изоляции новорожденного ребенка от инфицированной матери сразу после рождения и кормление грудным молоком способствуют возникновению поздних инфекций SARS-CoV-2 у новорожденного. Таким образом, вопросы оптимального алгоритма диагностики и пути передачи SARS-CoV-2 остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, новорожденный, вертикальная трансмиссия, грудное вскармливание, временное разлучение матери и ребенка

(Для цитирования: Боранбаева Р.З., Божбанбаева Н.С., Урстемова К.К. Возможные пути передачи SARS-CoV-2 от матери к ребенку, клинические особенности у новорожденных. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):14-24.)

¹БОРАНБАЕВА Р.З., ²БОЖБАНБАЕВА Н.С., ¹УРСТЕМОВА К.К.

SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ АНАДАН БАЛАҒА БЕРІЛУ ЖОЛДАРЫ, ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

14

¹«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы²«С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы

Шетелдік әдебиеттердің қазіргі заманғы көздерін талдау қазіргі уақытта жаңа туған нәрестелердің SARS-CoV-2 инфекциясын жұқтырудың мүмкін жолдары, бала туылғаннан кейін оны жүргізу тактикасының ерекшеліктері туралы қарама-қайшы мәліметтер бар екенін анықтады. Вирустың жаңа туған нәрестеге трансплацентальды, интранатальды және ерте постнатальды берілу мүмкіндігін растайтын ақпараттар көбейіп келеді. Жаңа туған нәрестені туылғаннан кейін бірден жұқтырған анадан уақытша оқшаулаудың болмауы және емшек сүтімен тамақтандыру жаңа туған нәрестеде SARS-CoV-2 кеш инфекцияларының пайда болуына ықпал ететіні көрсетілген. Осылайша, оңтайлы диагностикалық алгоритм және SARS-CoV-2 берілу жолдары ашық және әрі қарай зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: SARS-CoV-2 коронавирусы, жаңа туған нәресте, тік трансмиссия, емшек емізу, ана мен баланы уақытша бөлу

(Сілтеме үшін: Боранбаева Р. З., Божбанбаева Н. С., Урстемова К. К. SARS CoV-2 инфекциясының анадан балаға берілу жолдары, жаңа туған нәрестелердегі клиникалық ерекшеліктері. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):14-24.)

¹BORANBAYEVA R.Z., ²BOZHBANBAYEVA N.S., ¹URSTEMOVA K.K.

POSSIBLE WAYS OF TRANSMISSION OF SARS-COV-2 INFECTION FROM MOTHER TO CHILD, CLINICAL FEATURES IN NEWBORNS

¹JSC "Scientific center of Pediatrics and pediatric surgery", Almaty²NJSC "KazNMU named after S. D. Asfendiyarov", Almaty

Analysis of modern sources of foreign literature has revealed that today there are conflicting data on possible ways of infection with SARS-CoV-2 in a newborn, as well as on the specifics of the child's management tactics immediately after birth. There are more and more publications confirming the probability of transplacental, intranatal and early postnatal transmission of the virus to a newborn child. It has been shown that the absence of temporary isolation of a newborn child from an infected mother immediately after birth and breast-feeding contribute to the occurrence of late SARS-CoV-2 infections in the newborn. Thus, the questions of the optimal diagnostic algorithm and the transmission path of SARS-CoV-2 remain open and require further study.

Keywords: SARS-CoV-2 coronavirus, newborn, vertical transmission, breastfeeding, temporary separation of mother and child

(For citation: Boranbayeva R.Z., Bozhbanbayeva N.S., Urstemova K.K. Possible ways of transmission of SARS-CoV-2 infection from mother to child, clinical features in newborns. *Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):14-24.)

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Появление новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и напряженная эпидемиологическая ситуация во всем мире, в том числе в нашей республике поставили перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Международные эпидемиологические исследования показали, что коронавирусная инфекция может быть причиной различных клинических состояний от бессимптомного вирусносительства и легких форм, напоминающих обычную простуду, до тяжелого гриппоподобного заболевания и вирусной пневмонии [1]. Хотя летальные исходы от SARS-CoV-2 в основном отмечаются среди пожилых и коморбидных пациентов, были зафиксированы случаи смертей среди здоровых людей молодого и среднего возраста. Опыт педиатров показы-

вает, что влиянию SARS-CoV-2 подвержены дети всех возрастов, а у детей первого года жизни, в том числе новорожденных есть риск развития тяжелой формы заболевания.

В настоящее время в литературе появляется все больше сведений о влиянии SARS-CoV-2 на беременных женщин и детей грудного возраста. Множество отчетов зафиксировали случаи SARS-CoV-2 у беременных женщин [2]. На сегодня нет убедительных данных о вертикальной передаче инфекции от матери к плоду. В этой связи существуют разноречивые мнения по ведению новорожденного ребенка, родившегося от матери с подозрением или подтвержденной коронавирусной инфекцией. До сих пор нет конкретных рекомендаций для беременных относительно диагностики и лечения вирусной инфекции.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Представить и прокомментировать точки зрения вирусологов, эпидемиологов и специалистов перинатальной службы по поводу возможной передачи SARS-CoV-2 от матери к ребенку и потенциальном влиянии вируса на перинатальные исходы и более отдаленные последствия.

ВИРУСОЛОГИЯ: SARS-COV-2

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, началась в Китае в конце 2019 года и быстро распространилась по всему миру. Этой эпидемии предшествовали эпидемии ТОРС (связанного с SARS-CoV-1) и MERS [3]. COVID-19 (от **C**oronavirus **d**isease **2**019) – острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (от **S**evere **a**cute **r**espiratory **s**ndrome **c**oronavirus **2**).

SARS-CoV-2 относится к роду Бетакоронавирусов, представители которого в 21 веке уже третий раз преодолевают межвидовой барьер и вызывают болезни человека (2002г – SARS, 2012г – MERS, 2019г. COVID-19).

Характерны длительный инкубационный период (от 2 до 14 дней, в среднем 5 дней), высокая контагиозность (коэффициент около 3), у 25-30% инфицированных протекает бессимптомно, что приводит к распространению инфекции, но у 15% контактных вызывает тяжелые симптомы, в том числе приводит к развитию вирусной пневмонии и смертельному исходу. Группу риска составляют люди пожилого возраста, имеющие сопутствующие заболевания (астма, диабет, сердечно-сосудистые заболевания), люди с хроническими респираторными нарушениями, нарушениями работы иммунной системы, а также беременные женщины.

БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА SARS-COV-2

Физиологическая иммунодепрессия в период беременности, невозможность применения противовирусных препаратов (практически все имеют тератогенный эффект) обуславливают тяжелое течение инфекции у беременных женщин. В настоящее

время отсутствуют публикации относительно инфицирования и заболевания женщин COVID-19 в первом триместре беременности, но описанные в литературных источниках 48 случаев (7 публикаций) относятся ко 2 и 3 триместру беременности.

Большинство авторов придерживаются мнения о том, что вирусная инфекция не преодолевает плацентарный барьер, не проникает в грудное молоко, а случаи инфицирования новорожденных связаны с заражением воздушно-капельным путем в neonatalный период (вирус выделяется, в том числе и через слизистые кишечника, а не только лёгких и носоглотки). В то же время, в средствах массовой информации появились публикации о трех случаях вер-

тикальной передачи COVID-19 новорожденным, хотя все эти случаи требуют проведения научных исследований. Было показано, что антитела матери способствуют более быстрому выздоровлению ребенка (данные о 3 случаях).

Таким образом, на сегодня имеются разноречивые данные относительно инфицирования коронавирусной инфекцией беременных женщин и их новорожденных детей.

ВИРЕМИЯ У МАТЕРИ

Во время первичной инфекции присутствие вируса в крови, даже в течение непродолжительного времени является важной предпосылкой для передачи инфекции от матери к плоду трансплацентарным путем.

Во время предыдущих эпидемий ТОРС примерно у 78 % пациентов вирусная РНК обнаруживалась в крови в течение недели после появления симптомов. Виремию определяли с использованием количественного ПЦР-исследования на РНК SARS-CoV-1 с пределом обнаружения в плазме 74 копии/мл. Вирусная нагрузка в плазме у пациентов с умеренными симптомами была низкой, со средней концентрацией 140 копий/мл, близкой к порогу обнаружения [1,4]. Исследования SARS-1 были выполнены с использованием оптимизированных методов, в то время как совершенствование методов диагностики SARS-CoV-2 в крови все еще продолжается [2].

У инфицированных пациентов вирус SARS-CoV-2 может не обнаруживаться методом ПЦР в образцах из ротоглотки. По данным Wenling Wang с соавторами (2020г.), в двух когортных исследованиях, в которые были включены 205 и 40 пациентов, в плазме крови вирусная РНК была обнаружена только у 1 % и 15 % пациентов соответственно [5,6]. Немецкие исследователи недавно сообщили о невозможности выделить патогенный вирус из крови пациентов с COVID-19 [7]. Использование более чувствительных ПЦР тест-систем для определения РНК SARS-CoV-2, способных выявить виремию в 11/80 образцов от 15 ранее отрицательных (0/80) пациентов, должно повысить степень обнаружения вируса в крови, как происходило с его обнаружением в образцах из носоглотки [8]. Применение новой системы позволило установить *in vitro* взаимосвязь между количеством патогенных вирусных частиц и количеством копий вируса, которая в настоящее время оценивается в 1,8 TCID₅₀ (приблизительно 4 инфекционные частицы на 11 копий [95 % доверительный интервал: 7,2–52,6 копий]). Jerome Hadjadj с соавторами (2020), недавно опубликовали данные, в которых в группе 50 пациентов с COVID (78 % — мужчины) обнаружение виремии с использованием ОТ-ПЦР в реальном времени по протоколу ВОЗ было значительно выше при более тяжелом течении заболевания (60% против 88%) [9].

По данным этого исследования, медиана вирусной нагрузки в плазме крови составляла от 100 до 500 копий/мл, соответственно. Однако у одного пациента вирусная нагрузка превышала 10⁴ копий/мл. Эти данные о вирусной нагрузке в плазме будут иметь неопределимое значение при оценке риска внутриутробной передачи вируса, когда тест станет доступным и сможет применяться для исследования образцов крови беременных.

Недавно с помощью метода глубокого секвенирования вирусная РНК была обнаружена в мононуклеарах из бронхоальвеолярных смывов, однако в моноцитах периферической крови у 2 из 3 обследованных пациентов не верифицирована [10]. Кроме того, на лимфоидных клеточных линиях (MT2 и A3.01) Xinling Wang с соавторами (2020) показали, что вирус может проникать в лимфоциты [11].

В другом исследовании ученых Xinling Wang с соавторами (2020) не удалось продемонстрировать репликацию вируса после непосредственного инфицирования моноцитов крови высокой инфекционной дозой вируса SARS-CoV-2 (MOI 10, то есть 10 вирусных частиц/клетку) [11,12]. Наоборот, авторы описали постепенное снижение количества вирусной РНК внутри клетки с течением времени. Однако предварительные результаты требуют дальнейшего изучения, поскольку, например, вирус Чикунгунья не может инфицировать моноциты периферической крови *in vitro*, но неоднократно наблюдалось временное присутствие вируса в моноцитах и В-лимфоцитах в крови пациентов и при инфицировании *ex vivo* цельной крови людей, а также на животной модели макака [13]. Эти данные предполагают, что частота выявления и титры РНК-емии у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, могут быть ниже или практически эквивалентны тем, что наблюдаются у пациентов, инфицированных SARS-CoV-1. Кроме того, вирус, по-видимому, к репликации в циркулирующих моноцитах не способен или способен, но на очень низком уровне, что согласуется с данными о SARS-CoV-1 [14]. Эти результаты еще необходимо подтвердить после оптимизации методов диагностики РНК вируса в плазме крови.

В качестве сравнения представляет интерес вирус Зика, который в крови беременных женщин может обнаруживаться многократно или даже непрерывно

(аналогичный результат — на животных моделях), в то время как у небеременных пациенток вирус в крови может быть выявлен только в острый период заболевания (менее одной недели) [15].

ПРОИСХОДИТ ЛИ ТРАНСПЛАЦЕНТАРНАЯ ПЕРЕДАЧА SARS-COV-2?

Трансмиссии вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду может способствовать тропизм вируса к плаценте — инфицирование клеток плаценты и, таким образом, преодоление вирусом плацентарного барьера. В пяти публикациях представлены результаты работы, в которых методом ПЦР были исследованы в общей сложности 7 плацент от пациенток с COVID-19. При этом SARS-CoV-2 не был обнаружен ни в одном из образцов [12,16,17,18,19]. Кроме того, при гистологическом исследовании трех плацент не было выявлено какого-либо значительного поражения [16].

На рисунке 1 механизм передачи SARS-CoV-2 через плаценту, который был представлен Chen S. с соавторами (2020).

В пользу гипотезы о том, что инфицирования плаценты не происходит, может свидетельствовать тот факт, что рецептор SARS-CoV-2 — ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2), необходимый для проникновения вируса в клетку, во время первого триместра беременности обнаруживается в плаценте в очень низких количествах [20]. При этом данные об экспрессии ACE2 в плаценте во втором и третьем триместрах отсутствуют. Однако у крыс на модели артериальной гипертензии, индуцированной высокосолевой диетой, продемонстрирована экспрессия мРНК и значительная ферментативная активность ACE2 в матке и плаценте на поздних сроках беременности. В силу этого, возможность инфекционного поражения плаценты незадолго до родов и, следовательно, потенциальная вероятность трансплацентар-

ной передачи инфекции плоду требует дальнейшего изучения [21].

Penfield C.A. с соавторами (2020), Algarroba G.N. с соавторами (2020) в своих исследованиях сообщают об обнаружении вируса в околоплодных оболочках в критически тяжелых случаях в третьем триместре беременности методом ПЦР [22], с помощью электронной микроскопии [23]. Однако в этих исследованиях ни у одного новорожденного в течение первой недели жизни коронавирусная инфекция не подтверждена методом ПЦР, что также требует дальнейшего изучения.

Другой путь проникновения вируса через плацентарный барьер — перенос через него инфицированной клетки крови. Однако SARS-CoV-2, если и может проникать в моноциты периферической крови, по-видимому, не способен к репликации в них как SARS-CoV-1 [24]. С другой стороны, резидентные макрофаги лимфатических узлов или селезенки могут экспрессировать ACE2 (клетки ACE2+, CD169+ или CD68+), и у пациентов в терминальной стадии заболевания вирус был обнаружен в этих клетках (нуклеокапсид — иммуногистохимическим методом), но не был выявлен в Т- или В-лимфоцитах [25]. SARS-CoV-1, который также использует рецептор ACE2, был верифицирован в альвеолярных макрофагах [26].

Хотя вирус не реплицируется внутри моноцитов, которые не способны транспортировать патогенный вирус, но в макрофагах лимфатических узлов и селезенки могут содержаться вирусные частицы. Этот факт

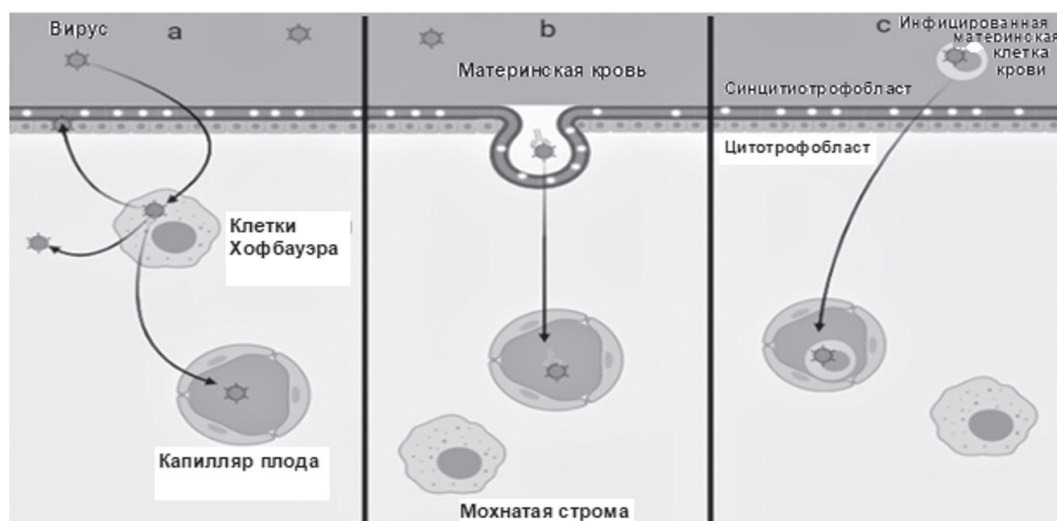


Рисунок 1- Механизм передачи SARS-CoV-2 через плаценту по данным Chen S. с соавторами (2020). Существуют другие механизмы передачи вирусной инфекции через плаценту: а) Плацентарный тропизм (как клетки Хофбауэра) и репликация б) Трансцитоз опсонизированного или свободного вируса в) Транспортировка вируса инфицированной клеткой крови.

акцентирует внимание на необходимости исследования клеток Кашценко–Гофбауэра – макрофагов децидуальной оболочки и плаценты.

Следующий механизм передачи вируса через плаценту — транцитоз опсонизированного или свободного вируса, как продемонстрировано для ВИЧ. Но этот механизм остается весьма гипотетическим ввиду низкого уровня вирусемии [27].

Последний механизм - передача некоторых вирусов, таких как вирус простого герпеса, ВПЧ и ВИЧ может происходить восходящим путем при контакте с вирусом или инфицированными им клетками в шейке

матки или влагалище. Этот тип передачи особенно относится к инфекциям, передаваемым половым путем. На сегодня опубликовано лишь одно исследование, в котором оценивается возможность идентификации SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР во влагалищном отделяемом 10 женщин, и во всех образцах результат исследования был отрицательным [28].

Таким образом, в литературных источниках приведены несколько гипотез механизмов вертикальной трансмиссии коронавирусной инфекции от матери к плоду и новорожденному ребенку, которые требуют дальнейшего изучения.

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 У НОВОРОЖДЕННЫХ

Chen S. с соавторами (2020) предложили классификацию коронавирусной инфекции у новорожденных (рисунок 2).

Классификация основана на результатах исследования 122 новорожденных с определением вирусной инфекции SARS-CoV-2 с помощью вирусологических тестов из нескольких локусов (на тканях плаценты, околоплодных водах, пуповинной крови и крови новорожденного или мазки из носоглотки). Кроме того, прослеживается связь с наличием клинических проявлений у новорожденного [29]. Случаи делятся на: врожденные инфекции, интранатальные инфекции, или постнатальные инфекции по пяти взаимоисключающим категориям вероятности заражения:

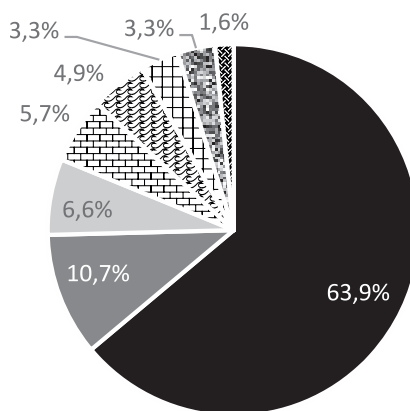
«подтвержденная», «вероятная», «возможная», «маловероятно» и «не заражены». Инфекции, подтвержденные или предположительно приобретенные в раннем постнатальном периоде обозначены синим цветом. Подтвержденные или предположительно передаваемые вертикальным путем от матери к плоду (во время родов или врожденные) инфекции выделены коричневым цветом.

Таким образом, большинство неонатальных инфекций являются постнатальными, то есть приобретенными после рождения ребенка в неонатальном периоде.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ SARS-COV-2

В исследованиях авторов [30-35] сообщается о том, что у 97 новорожденных, инфицированных SARS-CoV-2, отмечались клинические признаки, связанные с COVID-19: респираторные, желудочно-кишечные, гастроинтестинальные и др. Респираторные проявления напоминали проявления острого респираторного-дисстресс синдрома и включали симптомы дыхательной недостаточности, такие как тахипное, втягивание межреберных промежутков и проявления острого ринита. Желудочно-кишечные проявления в основном представлены затруднением питания, диареей и рвотой, а неврологические – в некоторых

случаях. Желудочно-кишечные проявления в основном представлены затруднением питания, диареей и рвотой, а неврологические – в некоторых случаях.



- Вероятное послеродовое приобретение
- Возможные внутриутробные осложнения
- Подтвержденное послеродовое приобретение
- ▣ Подтвержденный врожденный порок развития
- ▣ Вероятный врожденный
- ▣ Подтвержденное внутриутробное приобретение
- ▣ Вероятное внутриутробное приобретение
- ▣ Возможный врожденный

Рисунок 2- Классификация неонатальных инфекций SARS-CoV-2 по данным Chen S. с соавторами (2020)

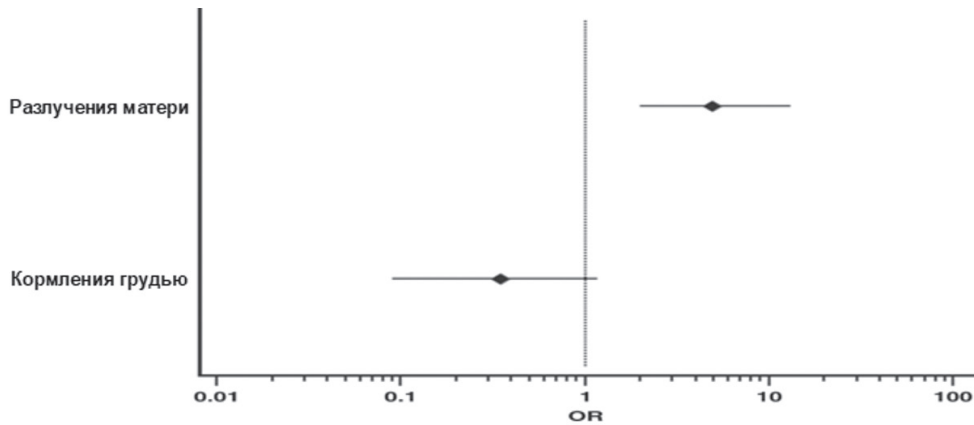


Рисунок 3 - Влияние разлучения матери с новорожденным и кормления грудью на возникновение поздних инфекций SARS-CoV-2 по данным [35].

случаях гипертонусом и раздражительностью, и наоборот, у незначительного количества пациентов (3 детей) гипотонией и летаргией, а также апноэ. Сердечно-сосудистыми особенностями были тахикардия и артериальная гипотензия. Другие проявления включали конъюнктивит, переохлаждение и кожную сыпь.

Изменения со стороны лабораторных показателей были невыраженными и проявлялись в виде лимфопении и гиперферментемии (в 14 -14,4% случаях и у 4 -4,1% пациентов из 97 новорожденных соответственно) [30,33,35]. Уровень маркеров инфекционно-воспалительного процесса (С-реактивный белок и прокальцитонин) был повышенным у 15 (15,5%) из 97 новорожденных. Визуализация легких была аномальной у 62 (64%) из 97 новорожденных в виде интерстициально-альвеолярного рисунка на УЗИ легких или рентгенографии органов грудной клетки и помутнений матового стекла по данным КТ легких. У одного новорожденного с неврологическими проявлениями также был обнаружен двусторонний глиоз глубокого белого перивентрикулярного и подкоркового вещества вместе с признаками церебрального васкулита, который не был полностью купирован при выписке из стационара. Семь новорожденных получали терапию пероральным гидроксихлорохином и / или азитромицином, двое - интраназальным интерфероном- α 1b и один - внутривенным ремдесивиром, осельтамивиром и ритонавиром/лопинавиром; всем остальным пациентам проводилась симптоматическая терапия. Трое из 176 новорожденных (1,7%) умерли по причинам, не связанным с инфекцией SARS-CoV-2.

По данным исследования [34] показано, что отсутствие изоляции новорожденного ребенка от ма-

тери при рождении было значимо связано с частотой поздней (т.е. возникшей после первых 72 часов жизни) неонатальной инфекции SARS-CoV-2 (OR 4,94 (95% ДИ: 1,98–13,08), $p = 0,0002$; скорректированный OR 6,6 (95% ДИ: 2,6–16), $p < 0,0001$), при отсутствии грудного вскармливания (OR 0,35 (95% ДИ: 0,09–1,18), $p = 0,10$; скорректированный OR 2,2 (95% ДИ: 0,7–6,5), $p = 0,148$); Качество соответствия моделей было удовлетворительным (критерий Хосмера-Лемешоу $p = 0,654$ и $p = 0,573$ для двух регрессий, соответственно) (рисунок 3).

Как показано на рисунке 3, изображенные ромбы и горизонтальные линии представляют отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (ДИ), соответственно. Горизонтальная ось находится в логарифмической шкале для лучшей визуализации; вертикальная штриховая линия представляет OR = 1.

Данный анализ был проведен при обследовании 133 инфицированных новорожденных с ранней или поздней неонатальной инфекцией SARS-CoV-2. Рисунок иллюстрирует OR 4,94 (95% ДИ: 1,98–13,08), $p = 0,0002$, из-за отсутствия разделения между матерью и новорожденным при рождении, и OR 0,35 (95% ДИ: 0,09–1,18), $p = 0,10$ при сохранении грудного вскармливания. Анализы проводились с помощью двустороннего точного критерия Фишера.

Таким образом, данное научное исследование показывает, что временное разлучение сразу после рождения новорожденного ребенка от инфицированной матери и временный отказ от грудного молока способствует снижению риска передачи постнатальной инфекции SARS-CoV-2.

ИНФЕКЦИЯ ПЛОДА И ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО: ДЕТЕКЦИЯ ПРЯМЫМ (ПЦР) И НЕПРЯМЫМ (СЕРОЛОГИЧЕСКИМ) МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ

На сегодняшний день данные о вертикальной передаче вируса от матери к ребенку противоречивые. Некоторые исследователи не выявили доказательной базы инфекции у новорожденных при

исследовании образцов плаценты, амниотической жидкости, пуповинной крови и мазков из носоглотки новорожденных. Предполагать вертикальную передачу инфекции можно на основании детекции IgM у

некоторых новорожденных, чьи матери были инфицированы SARS-CoV-2 [29].

В опубликованных данных описано 179 случаев, обследованных на SARS-CoV-2 новорожденных, матери которых были инфицированы в третьем триместре беременности. Заболевание у всех пациенток развилось на поздних сроках беременности, и они были госпитализированы в течение нескольких дней после инфицирования (среднее значение 3 дня; диапазон: 0–25 дней). Исследование методом ПЦР проводили в образцах околоплодных вод и пуповинной крови в 37 и 48 случаях, соответственно, причем все результаты этих исследований были отрицательными [30,34].

Среди 179 новорожденных, у шести детей SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах из носоглотки: у одного в возрасте 16 часов жизни, у двух — 36 часов жизни, у трех — 48 часов жизни. Таким образом, в этих случаях время передачи инфекции не может быть точно установлено. Инфицирование новорожденных может происходить после рождения воздушно-капельным путем от инфицированных родителей или медицинских работников, либо во время грудного вскармливания. Авторы утверждают, что эти дети были рождены путем кесарева сечения, немедленно разделены со своими матерями и помещены в отдельный кувез, что свидетельствует о малой вероятности постнатальной передачи от матери.

На сегодняшний день данные об исследовании грудного молока представлены в 26 случаях, при этом SARS-CoV-2 во всех образцах не детектирован [33,35,36,37]. Таким образом, трансплацентарная передача не может быть полностью исключена, и передача инфекции в описанных случаях также могла произойти в процессе прохождения через родовые пути [38]. Zeng H. и Dong L. (2020) описали три случая новорожденных с детектированными анти-SARS-CoV-2 IgM и IgG антителами по результатам серологического исследования, чьи матери были положительными на SARS-CoV-2 [39, 40]. Материнские IgG могут проникать через плаценту, но IgM вырабатываются плодом (новорожденным), что предполагает внутриутробную передачу вируса SARS-CoV-2 [39]. Тем не менее остается спорным вопрос о том, является ли это доказательством внутриутробной передачи инфекции [41]. Чувствительность/специфичность метода определения IgM составила бы 88,2%/96,2% и 70,2%/99% в соответствии с теми же исследованиями и, таким образом, была бы намного выше, чем при других вирусных инфекциях. Кроме того, ни у одного из детей не было положительного результата ОТ-ПЦР ни в мазке из носоглотки [39,40,41], ни в крови [41]. Снижение уровня IgM в исследовании Dong L. происходило очень быстро: от 45,83 Ед/мл к 2 ч жизни до 11,75 Ед/мл на 14-й день жизни (при пороге определения 10 Ед/мл), что кажется неожиданным в случае внутриутробной инфекции.

У большинства детей, рожденных от инфицированных матерей, не было клинических симптомов, лишь у троих новорожденных имела место тяжелая пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2. У этих трех пациентов вероятность пери- или постнатальной передачи инфекции маловероятна, поскольку они родились путем операции кесарева сечения и были разделены с матерями с момента рождения. В перинатальном периоде инфекция SARS-CoV-2 у матери может иметь опасные последствия в отношении исходов для новорожденных и приводить, в частности, к развитию респираторных расстройств, биологических нарушений, преждевременных родов и даже антенатальной гибели плода [42]. Авторы предполагают, что гипоксемия у матери может быть причиной гипоксии плода и преждевременных родов. Опубликованы крайне небольшое количество случаев тяжелого течения заболевания у очень маленьких детей [43], и это предполагает, что новорожденные могут быть маловосприимчивыми к COVID-19.

До сих пор нет данных об инфекции SARS-CoV-2 у беременных в первом и втором триместрах, в том числе, о риске невынашивания беременности в ранние сроки, антенатальной гибели и задержке роста плода. По данным одного исследования, в околоплодных водах не идентифицирована вирусная РНК в середине беременности у двух пациенток, инфицированных в первом триместре [44]. В исследовании, опубликованном в 2004 году во время эпидемии ТОРС, сообщается о более высокой частоте самопроизвольных абортов, преждевременных родов и задержки роста плода, но свидетельств в пользу вертикальной передачи инфекции не было [45]. Кроме того, у беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, не наблюдается аномально высокой смертности по сравнению с данными из опыта эпидемий SARS-CoV-1 и MERS-CoV [46]. До настоящего времени не описаны признаки фетопатии у плода или новорожденного, у матери которых был диагностирован COVID-19 [47].

Согласно актуальным данным, дети, рожденные от матерей с подтвержденным SARS-CoV-2, и матерей, чей анализ только готовится к моменту родов, должны находиться под наблюдением в связи с возможным развитием инфекции. Рекомендации по перинатальной помощи, предоставленные Центром по контролю и профилактике заболеваний и Американским колледжем акушеров-гинекологов, поддерживают это мнение [48,49]. Несмотря на свою сложность, временная сепарация матери и ребенка минимизирует риск заражения новорожденного. Все опубликованные сведения о состоянии здоровья новорожденных от матерей с SARS-CoV-2 описывают разделение сразу после рождения, во многих случаях — на длительный период времени.

Таким образом, невозможно адекватно оценить риск возникновения постнатальной инфекции при оказании рутинной помощи матери и новорожден-

ному. Преимущества сепарации могут быть более значимыми для матерей с тяжелыми формами заболевания. Вероятные преимущества, связанные со

снижением риска инфицирования новорожденного, должны обязательно обсуждаться с матерью, предпочтительно перед родами.

ГРУДНОЕ МОЛОКО SARS-COV-2

Вопрос относительно грудного вскармливания новорожденного от SARS-CoV-2 позитивной матери в мире остается дискуссионным. Безусловно, грудное молоко является бесценным, незаменимым питанием для ребенка. По нашему мнению, в условиях пандемии, кормление сцеженным грудным молоком повышает риск заражения новорожденного через кожу груди и руки матери во время контакта. В литературе существуют некоторые разногласия в отношении ведения грудного вскармливания у подтвержденных пациентов с SARS-CoV-2. Так, Ван и др. (2020) не рекомендуют грудное вскармливание в подозреваемых случаях, неизлеченных случаях и при лечении лопинавиром/ритонавиром [50]. Кроме того, неонатальная изоляция была рекомендована новорожденным с подозрением или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [51]. С другой стороны, Союз европейских неонатальных и перинатальных обществ рекомендует прямое грудное вскармливание при строгих мерах инфекционного контроля у бессимптомных матерей с SARS-CoV-2, но когда матери слишком больны, новорожденные будут лечиться отдельно со свежим сцеженным грудным молоком. Общество акушеров и гинекологов Канады рекомендует матерям, инфицированным SARS-CoV-2, не кормить грудью до выздоровления от инфекции, а также изолировать новорожденного до тех пор, пока мать не перестанет быть инфицированной [52]. Наиболее важные общества, такие как ВОЗ, ЮНИСЕФ, ISUOG, RCOG и ABM, пропагандируют грудное вскармливание во время пандемии COVID-19, но с особыми мерами предосторожности.

Тем не менее, текущие рекомендации Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), а также

Китайской педиатрической рабочей группы по SARS-CoV-2 в отношении этой пандемии следует рассматривать в качестве варианта для временного отделения матери, у которой диагностирован вирус или «до установления статуса матери», от новорожденного, чтобы снизить риск передачи вируса [53]. В течение этого периода они рекомендуют сцеживание молока с соблюдением соответствующих мер гигиены, чтобы поддерживать лактацию, когда они находятся в прямом контакте со своими детьми [54,35].

Вопрос относительно тактики ведения родов также обсуждается учеными. Специалисты полагают, что кесарево сечение не может быть оправдано с медицинской точки зрения из-за неуклонно растущего числа случаев инфицирования SARS-CoV-2 ни в подтвержденных случаях COVID-19, ни у беременных женщин без предполагаемой инфекции. Всемирная организация здравоохранения рекомендует, чтобы кесарево сечение в идеале выполнялось только в том случае, если это оправдано с медицинской точки зрения.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные свидетельствуют о редкой передаче инфекции от матери к плоду, но информация, в основном, неполная. Однако в тяжелых и критически тяжелых случаях течения заболевания на поздних сроках беременности вирус SARS-CoV-2 может обнаруживаться в плаценте. Доступные на данный момент результаты исследований относятся к пациенткам, инфицированным на поздних сроках беременности, и следует акцентировать внимание на малом промежутке времени (несколько дней) между манифестацией инфекции у матери и родами, что может быть недостаточным для осуществления трансплацентарной передачи инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении следует отметить, что недостаточно данных о естественном течении заболевания, связанного с SARS-CoV-2 у беременных женщин, а также о риске вертикальной передачи инфекции. До настоящего времени вопросы оптимального алгоритма диагностики и пути передачи остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Для того, чтобы уточнить оценку эффективности диагностики, а также возможные пути передачи SARS-CoV-2 от матерей к ребенку следует провести тщательно разработанные проспективные исследования или рандомизированные контролируемые исследования. Необходимы дальнейшие проспективные когортные исследования для ответа на следующие вопросы:

- Как SARS-CoV-2 воздействует на исходы беремен-

ности для матери и плода, и как данные исходы связаны со сроком беременности на момент инфицирования?

- Какова вероятность передачи инфекции от матери к ребенку в течение беременности, родов и в послеродовом периоде при условии совместного пребывания матери и новорожденного?
- Также необходимы исследования *in vitro* или *ex vivo* для уточнения факта инфицирования клеток и возможности репликации вируса в децидуальной ткани и плаценте.

Ответы на перечисленные вопросы помогут в совершенствовании имеющихся рекомендаций в отношении ведения беременных с SARS-CoV-2 и их новорожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paul R. Grant, Jeremy A. Garson, Richard S. Tedder, Paul K.S. Chan, John S. Tam, Joseph J.Y. Sung. Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349 (25):2468-2469.
2. James B. Mahony, Susan Richardson. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *J. Mol. Diagn.*, 2005;7 (5): 551-559.
3. Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (8): 727-733.
4. Enders K.O. Ng, David S. Hui, K.C. Allen Chan, Emily C.W. Hung, Rossa W.K. Chiu, Alan Wu Nelson Lee. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin. Chem.*, 2003;49 (12): 1976-1980
5. Wenling Wang, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, Guizhen Wu, Tan Wenjie. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA (March)* (2020).
6. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 2020;395 (10223) :497-506
7. Roman Wölfel, Victor M. Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A. Müller, Daniela Niemeyer, Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature (April)* 2020;1-10
8. Jasper Fuk-Woo Chan, Cyril Chik-Yan Yip, Kelvin Kai-Wang To, Tommy Hing-Cheung Tang, Sally Cheuk-Ying Wong, Kit-Hang Leung, Agnes Yim-Fong Fung. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol. (March)* (2020)
9. Jerome Hadjadj, Nader Yatim, Laura Barnabei, Aurelien Corneau, Jeremy Boussier, Helene Pere, Bruno Charbit. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *MedRxiv (April)* (2020)
10. Yong Xiong, Yuan Liu, Liu Cao, Dehe Wang, Ming Guo, Ao Jiang, Dong Guo. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020;9 (1): 761-770
11. Xinling Wang, Wei Xu, Gaowei Hu, Shuai Xia, Zhiping Sun, Zezhong Liu, Youhua Xie, Rong Zhang, Shibo Jiang, Lu Lu. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell. Mol. Immunol. (April)* 2020;1-3
12. Xiaotong Wang, Zhiqiang Zhou, Jianping Zhang, Fengfeng Zhu, Yongyan Tang, Xinghua Shen. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin. Infectious Diseases (February)* (2020)
13. Zhiheng Her, Benoit Malleret, Monica Chan, Edward K.S. Ong, Siew-Cheng Wong, Dyan J.C. Kwek, Hugues Tolou. Active infection of human blood monocytes by chikungunya virus triggers an innate immune response. *J. Immunol.*, 2010;184 (10):5903-5913
14. Concetta Castilletti, Licia Bordi, Eleonora Lalle, Gabriella Rozera, Fabrizio Poccia, Chiara Agrati, Isabella Abbate, Maria R. Capobianchi. Coordinate induction of IFN- α and - γ by SARS-CoV also in the absence of virus replication. *Virology*, 2005;341 (1): 163-169
15. Sydney M. Nguyen, Kathleen M. Antony, Dawn M. Dudley, Sarah Kohn, Heather A. Simmons, Bryce Wolfe, M. Shahriar Salamat. Highly efficient maternal-fetal Zika virus transmission in pregnant rhesus macaques. *PLoS Pathog.*, 2017;13 (5): e1006378.
16. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, Nie X, Huang BX. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020 May 8;49(5):418-423. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
17. Weiyong Liu, Qianli Wang, Qi Zhang, Ling Chen, Junbo Chen, Bo Zhang, Yanjun Lu . Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy: A Case Series. *February* (2020)
18. Nan Yu, Wei Li, Qingling Kang, Zhi Xiong, Shaoshuai Wang, Xingguang Lin, Yanyan Liu . Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect. Dis. (March)* (2020)
19. Shaoshuai Wang, Lili Guo, Ling Chen, Weiyong Liu, Yong Cao, Jingyi Zhang, Ling Feng. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin. Infectious Diseases (March)* (2020)

20. Zheng. n.d. "Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2 and AXL in the Human Maternal–Fetal Interface." Accessed April 6, 2020.
21. Anat Levy, Yoram Yagil, Michael Bursztyn, Ronit Barkalifa, Shimon Scharf, Chana Yagil. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2008;295 (6):1953-1961
22. C.A. Penfield, S.G. Brubaker, M.A. Limaye, J. Lighter, A.J. Ratner, K.M. Thomas, J. Meyer, A.S. Roman. Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am. J. Obstetrics Gynecology MFM* (2020)
23. G.N. Algarroba, P. Rekawek, S.A. Vahanian, P. Khullar, T. Palaia, M.R. Peltier, M.R. Chavez, A.M. Vintzileos. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am. J. Obstetrics Gynecology* (2020)
24. K.F. To, Joanna H.M. Tong, Paul K.S. Chan, Florence W.L. Au, Stephen S.C. Chim, K.C. Allen Chan, Jo L.K. Cheung . Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J. Pathol.*, 2004;202 (2):157-163
25. Yongwen Chen, Zeqing Feng, Bo Diao, Rongshuai Wang, Gang Wang, Chenhui Wang, Yingjun Tan . The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv (March)* (2020)
26. Paul Chih-Hsueh Chen, Cheng-Hsiang Hsiao. Re: to KF, tong JH, chan PK. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J pathol* 2004; 202: 157-163. *J. Pathol.*, 2004;203 (2):729-730
27. S. Lagaye, M. Derrien, E. Menu, C. Coïto, E. Tresoldi, P. Maucière, G. Scarlatti . Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J. Virol.*, 2001; 75 (10):4780-4791.
28. Lin Qiu, Xia Liu, Meng Xiao, Jing Xie, Wei Cao, Zhengyin Liu, Abraham Morse, Yuhua Xie, Taisheng Li, Zhu Lan. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin. Infectious Diseases* (April) (2020)
29. Huaping Zhu, Lin Wang, Chengzhi Fang, Sicong Peng, Lianhong Zhang, Guiping Chang, Shiwen Xia, Wenhao Zhou. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-NCov pneumonia. *Transl. Pediatr.*, 2020;9 (1): 51-60
30. Aghdam, M. K., Jafari, N. and eftehari, K. New coronavirus in a 15-day-old newborn with clinical signs of sepsis, disease report. *Infect. Dis.* 2020; 52:427–429.
31. Alzamora, MC . Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.* 2020;37: 861-865.
32. Chacon-Aguilar, R. COVID-19: fever syndrome and neurological symptoms in a newborn. *Pediatrician.* 2020;92: 373-374
33. Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7; 382(19): e49.
34. Demirjyan A. . Probable vertical transmission of SARS-CoV-2 infection. *Pediatrician. Infect. Dis. J.* 2020; 39, 257-260.
35. Claudio Fenizia, Mara Biasin, Irene Cetin, Patrizia Vergani, Davide Mileto, Arsenio Spinillo, MariaRita Gismondo, Francesca Perotti, Clelia Callegari, Alessandro Mancon, Selene Cammarata, Ilaria Beretta, Manuela Nebuloni, Daria Trabattoni, Mario Clerici, Valeria Savasi. In-utero mother-to-child SARS-CoV-2 transmission: viral detection and fetal immune response *medRxiv* 2020.07.09.20149591
36. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, Münch J. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet.* 2020 Jun 6; 395(10239):1757-1758.
37. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1846-1848.
38. Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang, Jiafu Li. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*, 2020;395 (10226): 809-815
39. Hui Zeng, Chen Xu, Junli Fan, Yueting Tang, Qiaoling Deng, Wei Zhang, Xinghua Long. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA (March)* (2020)

40. Lan Dong, Jinhua Tian, Songming He, Chuchao Zhu, Jian Wang, Chen Liu, Jing Yang. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA (March) (2020)*
41. David W. Kimberlin, Sergio Stagno. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: More definitive evidence is needed. *JAMA (March) (2020)*
42. Lingkong Zeng, Shiwen Xia, Wenhao Yuan, Kai Yan, Feifan Xiao, Jianbo Shao, Wenhao Zhou. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr. March) (2020)*
43. Yuxia Cui, Maolu Tian, Dong Huang, Xike Wang, Yuying Huang, Li Fan, Liang Wang . A 55-Day-Old female infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J. Infect. Dis. (March) (2020)*
44. Nan Yu, Wei Li, Qingling Kang, Wanjiang Zeng, Ling Feng, Wu Jianli. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. *Lancet Infect. Dis. (April) (2020)*
45. Shell F. Wong, Kam M. Chow, Tse N. Leung, Wai F. Ng, Tak K. Ng, Chi C. Shek, Pak C. Ng . Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol., 2004;191 (1): 292-297.*
46. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med. (March) (2020)*
47. Peyronnet V, Sibiude J, Deruelle P, Huisoud C, Lescure X, Lucet JC, Mandelbrot L, Nisand I, Vayssière C, Yazpandanah Y, Luton D, Picone O. Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes : état des connaissances et proposition de prise en charge par CNGOF [SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Information and proposal of management care. CNGOF]. *Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020 May;48(5):436-443.*
48. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation. *Obstet Gynecol. 2020 May;135(5):999-1002.*
49. UNICEF. Coronavirus disease (COVID-19): What parents should know. Accessed 6 Jul 2020. <https://www.unicef.org/stories/novel-coronavirus-outbreak-what-parents-should-know>
50. Wang SS, Zhou X, Lin XG, Liu YY, Wu JL, Sharifu LM . Experience of clinical management for pregnant women and newborns with novel coronavirus pneumonia in Tongji hospital. *China Curr Med Sci. 2020; 40(2):285-9.*
51. Chen H, Guo J, Wang C, Wang C, Luo F, Yu X . Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet. 2020; 395(10226):809–15.*
52. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225-management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can. 2017; 39(8):130–7.*
53. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565-574.*
54. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G . Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr 2020;9(1):51-60. Epub 2020/03/11. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.*

Для корреспонденции:

Боранбаева Риза Зулкарнаевна,

доктор мед. наук., Председатель Правления АО «НЦПДХ»,

Зав.кафедры детских болезней с курсом неонатологии

КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

e-mail: riza_brz@mail.ru

УДК: 616.6 002.2 036 09

¹МЕРИКЕН Н.С., ¹НУГМАНОВА А.М., ¹ДИКАНБАЕВА С.А., ²ЖУМАГУЛОВА З.Е., ²ЭШАНКУЛОВ Х.С.,
²АУЕЗХАНОВ Б.М., ¹БАЙДАУЛЕТОВА Ж.Г., ¹КУАНДЫКОВА А.А., ¹БАЙЗАК М.А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

¹НУО «КазРосмедуниверситет», Алматы

²НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

В обзоре представлены основные литературные данные о клинико-генетической гетерогенности стероид-резистентного нефротического синдрома у детей. Обращается внимание на различный спектр генов, ассоциированных со стероид-резистентным нефротическим синдромом в зависимости от возраста манифестации заболевания, морфологических вариантов.

Ключевые слова: дети, гормонорезистентный нефротический синдром, моногенность, наследственные синдромы.

(Для цитирования: Мерикен Н.С., Нугманова А.М., Диканбаева С.А., Жумагулова З.Е., Эшанкулов Х.С., Ауезханов Б.М., Байдаулетова Ж.Г., Куандыкова А.А., Байзак М.А. Молекулярно-генетические аспекты течения и исхода гормонорезистентного нефротического синдрома у детей. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):25-35.)

¹МЕРИКЕН Н.С., ¹НУГМАНОВА А.М., ¹ДИКАНБАЕВА С.А., ²ЖУМАГУЛОВА З.Е., ²ЭШАНКУЛОВ Х.С.,
²АУЕЗХАНОВ Б.М., ¹БАЙДАУЛЕТОВА Ж.Г., ¹КУАНДЫКОВА А.А., ¹БАЙЗАК М.А.

БАЛАЛАРДАҒЫ ГОРМОНҒА ТӨЗІМДІ НЕФРОТИКАЛЫҚ СИНДРОМНЫҢ АҒЫМЫ МЕН НӘТИЖЕСІНІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

¹НУО «КазРосмедуниверситет», Алматы

²«С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы

Балалардағы стероидке төзімді нефротикалық синдромның клиникалық-генетикалық гетерогенділігі туралы негізгі әдеби мәліметтер келтірілген. Аурудың манифестациясының жасына, морфологиялық нұсқаларына байланысты стероидрезистентті нефротикалық синдроммен байланысты гендердің әртүрлі спектріне назар аударылады.

Түйінді сөздер: балалар, гормонға төзімді нефротикалық синдром, моногенділік, тұқым қуалайтын синдромдар.

(Сілтеме үшін: Мерикен Н.С., Нугманова А.М., Диканбаева С.А., Жумагулова З.Е., Эшанкулов Х.С., Ауезханов Б.М., Байдаулетова Ж.Г., Куандыкова А.А., Байзак М.А. Балалардағы гормонға төзімді нефротикалық синдромның ағымы мен нәтижесінің молекулярлық-генетикалық аспектілері (әдебиетке шолу). Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):25-35.)

¹MERIKEN N.S., ¹NUGMANOVA A.M., ¹DIKANBAYEVA S.A., ²ZHUMAGULOVA Z.E., ²ESHANKULOVKH.S.,
²AUYEZKHANOV B.M., ¹BAIDAULETOVA ZH.G., ¹KUANDYKOVA A.A., ¹BAIZAK M.A.

MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF THE COURSE AND OUTCOME OF HORMONE-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

¹«Kazrosmeduniversity», Almaty

²NJSC "KazNMU named after S. D. Asfendiyarov", Almaty

The review presents the main literature data on the clinical and genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Attention is drawn to the different spectrum of genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome, depending on the age of the disease manifestation and morphological variants.

Key words: children, hormone-resistant nephrotic syndrome, monogenicity, hereditary syndromes.

*(For citation: Meriken N.S., Nugmanova A.M., Dikanbayeva S.A., Zhumagulova Z.E., EshankulovKh.S., AuyezkhanovB.M., Baidauletova Zh.G., KuandykovaA.A., Baizak M.A. Molecular and genetic aspects of the course and outcome of hormone-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatrics i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery*. . 2020;3-4 (101-102): 25-35.)*

Одной из важнейших проблем современной нефрологии является исследование механизмов развития гломерулонефрита (ГН) и нефротического синдрома (НС), а также выработка патогенетически обоснованных терапевтических подходов. Существовавший длительное время унифицированный взгляд на ГН как на заболевание иммунокомплексной или аутоиммунной природы, в настоящее время с появлением новых экспериментальных и клинических данных претерпевает изменения [R.Glassock et al., 1991]. Среди всех гломерулярных болезней нефротический синдром (НС) является самой распространенной патологией детского возраста и привлекает внимание исследователей в связи с большой распространенностью данного заболевания, часто прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом относительно развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. Выделяют первичный (генетически-обусловленный и идиопатический) и вторичный нефротический синдром. Проспективные эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость первичным НС составляет 1.5 - 3.3 случаев на 100 тысяч детского населения в год [2]; кумулятивная распространенность - 12-16 на 100 тысяч детского населения [3]. Прогноз пациентов с первичным нефротическим синдромом определяется, главным образом, морфологическим вариантом заболевания и чувствительностью к стероидной терапии [4]. Проведенное международное исследование заболеваний почек у детей (ISKDC) определило гистологические, клинические и лабораторные характеристики нефротического синдрома. Было показано, что морфологическим вариантом первичного нефротического синдрома в 76% являются минимальные изменения (МИ), ответ на стероидную терапию при котором имеют 95% пациентов. У 75% пациентов отмечаются рецидивы нефротического синдрома, из них у половины развивается стероидозависимость, что обуславливает необходимость длительного приема глюкокортикостероидов в высоких дозах и способствует высокому риску развития побочных эффектов [5].

В независимости от морфологического варианта НС, около 77-90% детей отвечают на стероидную терапию в дебюте нефротического синдрома, 10-23% являются первично стероидорезистентными [6]. Согласно современным данным, в последнее время отмечается увеличение частоты стероидрезистентных форм нефротического синдрома у детей до 23% [7].

Гормоно-резистентный нефротический синдром является частой причиной хронической болезни почек в детском возрасте и имеет значительный риск

быстрого прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности. Выявлено более 50 моногенных причин СРНС, в основе которых лежит дисфункция белков гломерулярного фильтра подоцитов, и как следствие этого развитие тяжелой протеинурии. Последние технологические достижения в области высокопроизводительного секвенирования позволили провести генетическое тестирование на основе показаний для пациентов со СРНС. Метод генетического тестирования в сочетании со значительной фенотипической изменчивостью моногенного СРНС ставит перед врачами уникальные задачи. Это подчеркивает необходимость точных клинических руководств, которые обеспечивают систематический подход для мутационного скрининга при СРНС. Несомненно, молекулярно-генетический диагноз может позволить выработать персонализированный подход к лечению пациента с разработкой показаний для иммуносупрессивной терапии и проведения инвазивных методов диагностики, требующих хирургического вмешательства (нефробиопсии).

Существует значительная гетерогенность в возникновении и клиническом течении СРНС, и ни клинические признаки, ни гистологическая картина не предвещают ответа на терапию. А также СРНС, с большей вероятностью, проявляет устойчивость к ряду иммуносупрессантов [8] и прогресс в терминальную стадию почечной недостаточности (ТПН) с большей скоростью [9]. Открытие генов, вовлеченных в развитие СРНС, открывает перед нами совершенно новые механизмы развития протеинурии и нефротического синдрома у детей. Доказано, что мутации в генах, кодирующих подоцит-ассоциированные белки, имеет место в 30% случаев СРНС у детей [10], и идентификация этих моногенных дефектов обеспечила фундаментальное понимание патогенеза СРНС. Важно отметить, что моногенный СРНС проявляет значительно выраженную клиническую и гистологическую гетерогенность, даже с идентичными причинными мутациями, а также изначально неотличима от идиопатического НС. Однако дети с моногенным СРНС имеют более высокую частоту резистентности к иммуносупрессии и меньшую частоту рецидивов заболевания после трансплантации почки [8,11].

1.1. Строение подоцита и мутация генов. Подоциты представляют собой высокодифференцированные и специализированные перицитоподобные клетки со сложной cito-архитектурой, которые образуют главный компонент клубочкового фильтрационного барьера. Подоцит состоит из клеточного тела, которое расширяет основные (первичные) процессы. Трехмер-

ная структура подоцита поддерживается его сложным цитоскелетом. Обширный актиновый цитоскелет позволяет динамически сокращать отростки ножек подоцитов в ответ на различные раздражители, такие как изменения гидростатического давления в капиллярных клубочках (около 60 мм.рт.ст.). Считается, что повреждение и потеря подоцитов являются иницирующим фактором, ведущим к гломерулосклерозу. Подоциты являются терминально дифференцированными клетками. Недавние исследования продемонстрировали субпопуляцию париетальных эпителиальных клеток, которые способствуют в регенерации подоцитов; однако способность к регенерации, по-видимому, ограничена [10-12]. Выявление генетических мутаций при семейном нефротическом синдроме и очаговом сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) за последние несколько десятилетий продвинул наше понимание о подоцитах. Эти генетические мутации влияют на белки, которые экспрессируются в различных местах внутри подоцитов, включая клеточную мембрану, ядро, цитоскелет, лизосомы и митохондрии. Известны некоторые механизмы, из которых эти генетические мутации приводят к повреждению подоцитов.

Генетические прогрессы в изучении СРНС раскрыли дисфункцию белков, ассоциированных с подоцитами, а также с щелевой диафрагмой, в патогенезе протеинурии, что подчеркивает их важность в поддержании целостности ГФБ. Открытие началось с генов, кодирующих белки щелевой диафрагмы нефрина (NPHS1) и подоцина (NPHS2) [13]. С тех пор анализ сцепления и секвенирование следующего поколения (NGS) позволили идентифицировать более 50 генов, вовлеченных в СРНС, и это число продолжает расти. Интересно, что большинство кодируемых белков отображаются в различных структурных белковых комплексах и сигнальных путях в подоците.

1.2. Мутации в генах, кодирующих компоненты щелевой диафрагмы. Некоторые из наиболее ранних выявленных генетических дефектов, приводящих к нефротическому синдрому, были обнаружены в генах, кодирующих белок щелевой диафрагмы нефрин (NPHS1) и подоцин (NPHS2), интегральный мембранный белок, который связывается с NPHS1 [14]. Белок щелевой диафрагмы NPHS1 является трансмембранным белком семейства иммуноглобулиновых молекул клеточной адгезии. Большая внеклеточная часть NPHS1 имеет восемь иммуноглобулиновых G-подобных доменов и один мотив фибронектина типа 3 [15]. NPHS1 играет критическую роль в поддержании здоровья подоцитов посредством его влияния на межклеточную адгезию, выживание клеток, передачу сигналов клетками и регуляцию актинового цитоскелета. Гомозиготные мутации потери функции NPHS1 приводят к тяжелому фенотипу врожденного нефротического синдрома (ВНС), включая классические мутации *Finmajor* и *Finminor*, которые ответственны за 94% слу-

чаев с ВНС в финской популяции [16].

NPHS2 мутации вызывают повреждение отчасти через воздействие на NPHS1 и актиновый цитоскелет. NPHS2 является членом семейства стоматинов и локализуется в липидных рафтах, где он образует гоолигомеры. Липидные рафты представляют собой микродомены в плазматической мембране, которые обогащены сфинголипидами и холестерином. Липидная композиция менее жидкая и более жесткая, и способствует концентрации сигнальных рецепторов в этих микродоменах. NPHS2 связывает белки межклеточного соединения и служит каркасом, прикрепляющим актиновый цитоскелет к межклеточным контактам. Сообщалось о более чем 100 патогенных мутациях NPHS2, которые включают бессмысленные мутации и мутации сдвига кадров в экзонах. Рецессивные мутации NPHS2 являются наиболее распространенными мутациями, выявленными у пациентов в Центральной Европе с ранним началом стероид-резистентного нефротического синдрома (SRNS) [17], напротив, мутации NPHS2 относительно редки у афроамериканских детей.

1.3. Мутации в генах, кодирующих белки, вовлеченные в актиновый цитоскелет подоцитов. После открытия роли NPHS1 и NPHS2 мутации в генах, связанных с актиновым цитоскелетом (*CD2AP*, *ACTN4*, *MYO1E* и т.д.), были идентифицированы у пациентов с нефротическим синдромом [17,18]. Дефекты регуляции актинового цитоскелета приводят к повреждению подоцитов. Одна из возможностей заключается в том, что они могут нарушать способность отростков ножек подоцитов реагировать на динамические изменения давления и формы стенок капилляров. *In vivo* флуоресцентная визуализация подоцитов позволяет предположить, что подоциты подвижны и мигрируют при наличии повреждения. Измененная подвижность подоцитов и снижение адгезии могут вызывать отрыв от базальной мембраны клубочков (ГБМ) и, в конечном итоге, потерю подоцитов [19].

CD2AP представляет собой цитоплазматический адаптерный белок на 80 кДа, первоначально идентифицированный как лиганд, взаимодействующий с адгезивным белком Т-клеток *CD2*. В подоцитах *CD2AP* служит линкером, который связывает NPHS1 и NPHS2 с актиновым цитоскелетом [20], также связывает синнаптоподин (*SYNPO*), альфа-актин-связывающий белок, который способствует образованию неразветвленных актиновых филаментов и необходим для ремоделирования актина [21], вызывает повреждение подоцитов и апоптоз за счет активизации трансформирующего фактора роста бета [22].

Альфа-4-актинин (ACTN4) представляет собой актин-связывающий белок массой 100 кДа, который принадлежит к суперсемейству генов спектрина. *ACTN4* образует поперечные связи между актиновыми нитями и связывает молекулы адгезии альфа-1-интегрин

и винкулин. Мутации в *ACTN4* относительно редки, составляя лишь приблизительно 4% семейного ФСГС. Выявленные мутации приводят к неконсервативным аминокислотным заменам, влияющим на домен связывания *ACTN4* [22,23].

Две мутации (A159P и Y695X) в гене *MYO1E*, кодирующем немышечный миозин класса I, миозин 1E, были связаны с аутосомно-рецессивным ФСГС, возникающим в детстве [24]. *MYO1E* является членом актин-зависимых моторных белков, локализуется в щелевой диафрагме благодаря взаимодействию с ZO1, белком межклеточного соединения, который может образовывать комплекс с компонентами щелевой диафрагмы. *MYO1E* необходим для организации актиновых филаментов подоцитов вдоль межклеточных контактов, в итоге мутации приводит к повреждению и потере подоцитов.

1.4. Мутации, связанные с передачей сигналов кальция в подоцитах. Идентификация мутаций транспортера кальция *TRPC6* как причины семейной ФСГС выдвинула на передний план идею о том, что передача сигналов кальция способствует поддержанию здоровья подоцитов [24]. Анализ показал, что активация мутации *TRPC6* привела к наследственности AD [23,24]. Увеличение притока кальция в подоциты активирует RHOA, что приводит к возмущениям актинового цитоскелета [25]. Это также может привести к подавлению *NPHS1* и потере подоцитов, либо через апоптоз, либо отслойку. Интересно, что эти исследования выявили возможный механизм, с помощью которого мутации *NPHS2* могут приводить к повреждению подоцитов из-за избыточного притока кальция.

Мутации *фосфолипазы С эпсилон 1 (PLCE1)* были первоначально описаны у детей с ранним началом нефротического синдрома [26]. В этом исследовании у детей с укороченными мутациями были характерные гистологические поражения диффузного мезангиального склероза (ДМС), тогда как у детей с миссенс-мутациями - ФСГС. Дети с мутациями *PLCE1* имеют незрелые клубочки капиллярной петли и пониженную экспрессию белков, которые характерны для терминально дифференцированных подоцитов, таких как *NPHS1* и *NPHS2* [27].

1.5. Мутации в генах, кодирующих митохондриальные белки. Выявление мутаций в митохондриальных генах привело к признанию важности митохондрий для здоровья подоцитов. Это включает обнаружение мутации A3243G в гене *MT-TL1*, кодирующей тРНК лейцина, которая вызывает дефект дыхательной цепи и индуцирует ФСГС [28]. Было описано несколько генетических дефектов в синтезе митохондриального коэнзима Q10 (*CoQ10*), которые приводят к подоцитопатиям: мутации в гене *COQ2* (который кодирует пара-гидроксибензоат-полипренил-трансферазу) были выявлены у некоторых пациентов с ранним началом нефротического синдрома с или без нервно-мышеч-

ные симптомы [29]. Мутации в *PDSS2*, гене, кодирующем субъединицу 2 фермента декапренилди-фосфатсинтазы, были выявлены у некоторых пациентов с синдромом Ли с протеинурией нефротического диапазона [30]. Мутации также были выявлены в гене *COQ6*, который кодирует биоинтезмонооксигеназы 6 *CoQ10*, в семьях с ранним появлением СРНС и нейросенсорной глухотой [30].

1.6. Мутации в генах, кодирующих лизосомальные белки. Гомозиготные усеченные мутации гена *SCARB2*, который кодирует лизосомальный интегральный мембранный белок LIMP-II, β - глюкоцереброзидазный рецептор, были связаны с действием синдрома миоклонус-почечная недостаточность. Это аутосомно-рецессивный (AR) синдром, который проявляется у подростков и молодых людей в виде коллапса ФСГС и прогрессирующей миоклонической эпилепсии [28]. Дефекты аутофагии, клеточного процесса деградации клеточных компонентов, который позволяет рециркулировать клеточный материал, связаны с лизосомальными болезнями накопления [29]. Компоненты, которые должны быть разрушены, сначала попадают в аутофагосомы, которые затем сливаются с лизосомами. При болезнях хранения лизосом, аутофагосомы неспособны слиться с лизосомами, что приводит к накоплению развернутых белков, дисфункции митохондрий и гибели клеток. Роль аутофагии в поддержании здоровья подоцитов подтверждается генетическими исследованиями на мышах. В одном из исследований было обнаружено, что делеция *ATG5* (основного компонента механизма аутофагии) в подоцитах повышает восприимчивость к заболеванию клубочков. Аналогичным образом, в другом исследовании установлено нарушение функции передачи сигналов рапамицином (mTOR) - мишенью подоцитов млекопитающих, регулятора аутофагии, привело к нарушению аутофагического потока и индуцировало гломерулосклероз у мышей [30].

1.7. Мутации, влияющие на клеточную поляриность. Во время эмбриогенеза подоциты эволюционируют из столбчатых эпителиальных клеток S-образного тела в зрелые створчатые клетки со сложной полярированностью, которые имеют базальные домены, прикрепляющиеся к ГБМ, апикальные домены, обращенные к мочевому пространству, и соединительные домены межклеточного контакта на щелевой диафрагме. Эти домены экспрессируют различные наборы мембранных белков, что характерно для поляризованных клеток. Мембрана на апикальной стороне отростков стопы содержит отрицательно заряженные белки, такие как подокаликсин, подопланин, подоэндин и рецептор протеин-тирозин-фосфатазы типа O (PTPRO, также известный как белок клубочкового эпителия или GLEPP- 1), которые образуют гликокаликс [28]. Мутации апикального белка, PTPRO, были выявлены у детей с AR СРНС [29]. Другой белок апикальной по-

лярности, Crumbs (CRB2B), необходим для правильной структуры подоцитов и локализации *NPHS1* в щелевой диафрагме у рыбок данио (zebrafish) [29].

Динамика актина также может влиять на полярность подоцитов, так как делеция *ROC GTPase CDC42* подоцитов у мышей приводит к врожденному нефротическому синдрому со сниженной экспрессией *NPHS1*, *Pard3* и *aPKC* [30]. Вместе эти данные указывают на то, что дефекты клеточной полярности могут вызывать повреждение и потерю подоцитов.

1.8. Генетические мутации в факторах транскрипции. Мутации в *WT-1*, ядерном транскрипционном факторе, связаны как с синдромальной, так и со спорадической СРНС. *WT-1* необходим для развития почек, но его функция в зрелых подоцитах остается неясной. *WT-1*, вероятно, влияет на дифференцировку подоцитов, так как гены *NPHS1* и подокаликсина подавляются у мышей с пониженным уровнем *WT-1* [55]. Дефекты *WT-1* также вызывают апоптоз и потерю подоцитов.

Мутации в экзонах 8 и 9, которые кодируют домены цинкового пальца 2 и 3, связаны с синдромом Дениса-Драш [31] и характеризуется триадой врожденных или инфантильных СРНС с диффузным мезангиальным склерозом, XY-псевдогермафродитизмом (смена пола у мужчин и женщин) и высокой распространенностью опухоли Вильмса. Такие мутации могут привести к усечению *WT-1*, что может выступать в роли доминантного негативного супрессора, объясняя раннее начало и фенотип развития [32].

LMX1B мутации связаны с редким синдромом Наил-Пателла, который характеризуется гломеруло-склерозом и наследственной онихостеодисплазией. *LMX1B* является гомеодоменным фактором транскрипции LIM. Потеря *LMX1B* приводит к дефектной дифференцировке подоцитов и образованию ГБМ у мышей [32]. Исследования на подоцит-специфичных мышцах *LMX1B* позволяют предположить, что *LMX1B* также регулирует подвижность подоцитов, возможно, посредством воздействия на транскрипцию белков, связанных с актиновым цитоскелетом [33].

1.9. Мутации в компонентах гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). Повреждение подоцитов может быть результатом дефектов в других частях клубочкового фильтрационного барьера, таких как компоненты ГБМ. Мутации *LAMB2* были впервые описаны у пациентов с ВНС, характеризующихся ДМС (диффузномезангиальным склерозом), в сочетании со сложными нарушениями зрения и тяжелыми нарушениями нервно-психического развития, известными как синдром Пирсона [30]. *LAMB2* кодирует ламинин $\beta 2$, важный гликопротеиновый компонент ГБМ, который связывает интегрин $\alpha 3\beta 1$, тем самым связывая подоциты с ГБМ. Связывание ламинина с ГБМ может также индуцировать модуляцию актинового цитоскелета, так как интегрин $\alpha 3\beta 1$ связан с актиновым цитоскелетом через комплексы фокальной адгезии.

Полный фенотип синдрома Пирсона присутствует, когда происходят усеченные мутации в *LAMB2*, тогда как у пациентов с миссенс-мутациями, такими как *R246Q* и *C321R*, отмечается нефротический синдром со значительно более легкими экстраренальными дефектами [31]. Трансгенные мыши, экспрессирующие мутант *RAM6Q LAMB2*, имеют нарушенную секрецию ламинина. Было обнаружено, что задержка неправильно свернутого *LAMB2* индуцирует стресс ER подоцитов (выявляемый по продукции белка развёрнутого ответа CHOP) и активацию аутофагии [32].

1.10. Генетические варианты, связанные с ФСГС. Генетические варианты в *APOL1* были первоначально идентифицированы в исследовании по геномной ассоциации (GWAS), изучающем ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с развитием гипертонической болезни почек на последней стадии у афроамериканцев [33]. Первоначальный анализ GWAS выявил связь этого заболевания с SNPs в *MYH9*, который кодирует немышечную тяжелую цепь миозина IIA [33]. Аллели риска *APOL1* были идентифицированы у пациентов с ФСГС. Есть некоторые доказательства того, что избыточная экспрессия *APOL1* способствует аутофагической гибели клеток [33], но неясно, является ли циркулирующий или подоцит-специфический *APOL1* ответственным за заболевание клубочков. Также сообщалось, что у пересаженных почек с двумя аллелями риска *APOL1* частота ранней недостаточности выше, чем у почек с другими генотипами [33]. Эти данные предполагают, что *APOL1*, экспрессируемый в почке, может играть определенную роль в развитии гломерулярных нарушений.

1.11. Генотип-фенотипические корреляции в моногенности СРНС. Моногенные СРНС могут быть унаследованы аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным или митохондриальным образом и может возникать как изолированное заболевание почек или как часть мультисистемного расстройства. Большинство случаев рецессивного заболевания характеризуются ранним началом и высокой пенетрантностью, и они нередко связаны с экстраренальными пороками развития. Напротив, основные причины доминирующего заболевания связаны с более поздним началом и неполной пенетрантностью, и пациенты могут оставаться бессимптомными.

1.12. Врожденный нефротический синдром. Врожденный НС (ВНС), который представлен в течение первого 3 месяца жизни, обычно ассоциируется с причинными мутациями. Мутации были выявлены в 75–100% случаев [10,34]. Причинные мутации, по-видимому, в основном происходят в одном из пяти генов (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* и *PLCE1*). *NPHS1* нефрин является основным геном, вовлеченным в ВНС, а мутагенное распознавание отвечает за аутосомно-рецессивный финский тип (CNF), который обычно имеет тяжелый фенотип с массивной протеинурией и быстрым

прогрессированием до ТПН [35]. Тем не менее, частота обнаружения мутаций *NPHS1* остается высокой среди нефинских типов ВНС [10,34]. Мутации в гене *NPHS2*, кодирующем подоцин, также ответственны за значительное количество случаев заболевания ВНС, и фенотип варьирует от тяжелой CNF до более легкого заболевания с началом протеинурии, возникающей позднее, чем у мутаций с *NPHS1* [9,35].

1.13. Инфантильный и детский нефротический синдром. Моногенный СРНС, представленный в младенчестве (с 4 до 12 месяцев жизни) и в детстве чаще всего связаны с мутациями в гене *NPHS2*, кодирующем подоцин [11,36]. Существует признанный генотип к фенотипической корреляции, который объясняет эту фенотипическую изменчивость [11,37]. Недавнее секвенирование целого экзона, проведенное в педиатрической когорте пациентов с СРНС, выявило, что средний возраст начала, связанный с мутациями *NPHS2*, составляет приблизительно 6 лет [11]. Тем не менее, очевидно, что важно рассматривать мутацию *NPHS2* как причину возникновения СРНС у ребенка любого возраста и, наоборот, ожидать низкой частоты мутаций *NPHS2* в определенных этнических группах, а именно в Китае, Японии и Корее [13,37]. Кроме того, мутации *NPHS1* были выявлены у младенцев и детей с СРНС, причем более редкие гипоморфные мутации связаны с более легким фенотипом с поздним началом [11,35,36]. Таким образом, мутации в этом гене следует учитывать во всех педиатрических возрастных группах.

1.14. Позднее начало нефротического синдрома. Аутосомно-доминантный СРНС обычно проявляется в более позднем возрасте, в подростковом или взрослом возрасте и обладает значительной фенотипической изменчивостью. Общая частота выявления мутаций остается существенной, приближаясь к 25% в подростковом возрасте и 12% в зрелом возрасте, но она ниже, чем в ранних случаях в детском возрасте. Основные гены, вовлеченные в позднюю стадию СРНС, которая представлена в подростковом возрасте, включают *NPHS2*, *TRPC6*, *INF2* и *ACTN4* [31,34,36,37]. *TRPC6* кодирует канал катиона потенциального рецептора и был первоначально идентифицирован как вызывающий аутосомно-доминантную ФСГС, проявляющийся в подростковом и раннем взрослом возрасте и демонстрирующий относительно быстрое прогрессирование ТХПН. Сходным образом, мутации в *ACTN4*, который кодирует альфа-актинин 4, обычно вызывают ФСГС с поздним началом и медленной прогрессией до ТПН [38,39], но мутации в этом гене были зарегистрированы у детей с СРНС и быстрым прогрессированием ТПН [11,40]. Мутации в *INF2*, кодирующие инвертированный формин 2, были первоначально идентифицированы у пациентов с аутосомно-доминантным СРНС, с возрастом начиная с подросткового возраста и в течение всей взрослой жизни [41,42]. Хотя мутации *INF2* обычно приводят к изолированной ФСГС, они также

были обнаружены в подгруппе пациентов с ассоциированной невропатией Шарко-Мари-Зуба [43].

1.15. Синдромальный СРНС и митохондриальные расстройства. Синдромальный СРНС связан с внепочечными проявлениями и чаще всего возникает из-за мутаций в генах, кодирующих ядерные белки (*WT1*, *LMX1B*, *SMARCL1*, *WDR73*), гломерулярной базальной мембране и компонентах адгезии (*LAMB2*, *ITGA3*, *ITGB4*), коллекциях актинового цитоскелета (*MYH9*) и лизосомальные (*SCARB2*) и митохондриальные белки (*COQ2*, *COQ6*, *PDSS2*, *MTTL1*, *ADCK4*).

Мутации в сайте KTS (вставка сплайсинга) связаны с синдромом Фрейзера, характеризующимся появлением СРНС в детском возрасте, гистологически охарактеризованным ФСГС, изменением пола у мужчин и женщин и повышенным риском развития гонадобластомы [44,45]. Мутации *LMX1B* обычно вызывают синдром Пирсона и синдром Наилла - Коленной чашечки. Но также были выявлены в изолированной врожденной, инфантильной и детской СРНС [46,47], и поэтому мутация в этих генах должна рассматриваться как причинная в этих возрастных группах.

Изолированный СРНС может также наблюдаться, хотя и редко, при определенных митохондриальных цитопатиях, включая MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз и эпизодоподобные эпизоды), вызванные мутациями *MTTL1* [48] и коэнзим Q10 дефицит [49]. Дефицит коэнзима Q10 из-за мутаций в *COQ2* и *COQ6* может вызвать изолированную или синдромальную нефропатию [50]. Мутации в *PDSS2* вызывают синдром Ли, но могут также вызывать изолированный СРНС [51]. *ADCK4* мутации вызывают изолированный СРНС с гистологически охарактеризованным ФСГС, проявляющимся от младенчества до ранней зрелости [52].

1.16. Новая интервенционная терапия и мониторинг. Обнаружение редких моногенных причин СРНС выявило небольшую когорту, чье заболевание может быть подвержено специфическому интервенционному лечению, что позволяет избежать длительного подавления иммунитета и отсрочить прогрессирование ТПН. Пациенты с болезнетворными мутациями в генах, кодирующих ферменты пути коэнзима Q10 (*COQ2*, *COQ6* и *ADCK4*) и в гене *CUBN*, могут отвечать на лечение коэнзимом Q10 и витамином B12 соответственно. Аналогично, пациенты с мутациями *ARHGDI1* посредством модуляции взаимодействий Rac 1 - минералокортикоида теоретически могут отвечать на эплеренон (антагонист рецептора минералокортикоидов) [53].

Выводы. Гистология почек исторически использовалась в качестве ключевого диагностического и прогностического критерия для детей с СРНС, но появляющиеся данные свидетельствуют о значительной гистологической гетерогенности среди моногенных причин СРНС, демонстрируя, что результаты биопсии могут не коррелировать с генетическими результатами [10,53].

Кроме того, по-видимому, нет заметного различия в частоте гистологических поражений, обнаруженных у пациентов с или без признанной генетической причины [8]. По этим причинам в случаях первичной СРНС быстрое генетическое тестирование может устранить необходимость в биопсии почки для диагностических целей и служит менее инвазивным диагностическим методом; это имеет особое значение в более молодой когорте СРНС, для которой генетическая этиология более вероятна. Кроме того, гистологический диагноз позволяет лучше установить фенотипические паттерны, и поэтому полезен с точки зрения клинических исследований.

Существует высокий риск прогрессирования ТПН при моногенной СРНС, при этом многим пациентам требуется трансплантация почки. Несколько исследований выявили низкий риск рецидива заболевания после трансплантации, когда генетическая этиология была подтверждена [8,10,35,36,54,55]. И наоборот, существует высокий риск рецидива заболевания после трансплантации в идиопатической группе; постулируется, что это вызвано циркулирующими факторами [56,57]. Учитывая, что вероятность повторного появления после трансплантации минимальна для генетической СРНС.

Постановка молекулярного диагноза имеет важные последствия для семьи. Это может дать возможность точного обсуждения риска рецидива у будущих детей и потенциальной идентификации лиц, не имеющих симптомов риска [9]. Заблаговременное обращение в службу клинической генетики может способствовать выявлению лиц, подвергающихся риску, и генетическому тестированию членов семьи, а также консультированию по вопросам планирования семьи, пренатальной диагностики и предимплантационной генетической диагностики. Генетический скрининг у незатронутых членов семьи может быть также важен при планировании трансплантации почки у живого донора, особенно в случае аутосомно-доминантного заболевания. Мутационный скрининг должен проводиться у всех детей с первичной СРНС. Клинические показания для генетического тестирования в СРНС можно обобщить следующим образом:

- 1) Врожденный или инфантильный НС
- 2) НС в детском возрасте
- 3) НС с семейной историей или кровное родство
- 4) Вне-почечные проявления.

Традиционно, генетическое тестирование в диагностических лабораториях использовало секвенирование Сэнгера, часто в сочетании с анализом количества экзон-копий, для индивидуальной оценки генов, связанных с конкретными заболеваниями. При генетически гетерогенных расстройствах с множеством причинных генов, таких как СРНС, этот метод может быть дорогостоящим и занимать много времени из-за стоимости скрининга нескольких отдельных генов. Появление

высокопроизводительного массивно-параллельного секвенирования (методы New Gene Sequencing) обеспечивает более высокую диагностическую эффективность, экономию времени и снижение затрат [58, 59]. Как правило, диагностические лаборатории используют целенаправленный захват «группы» интересующих генов с последующим секвенированием на платформе NGS. Секвенирование Сэнгера все еще играет важную роль для подтверждения генетических вариантов, идентифицированных с помощью NGS, и заполнения областей с плохим охватом. Ограничения секвенирования Сэнгера включают необходимость обеспечить как адекватный охват интересующих областей, так и адекватный анализ для выявления вариантов количества копий, таких как экзонические удаления. Как и в большинстве подходов секвенирования Сэнгера, в этом методе будут отсутствовать варианты с глубоким интронным или регуляторным регионом, за исключением случаев, когда они специально предназначены.

Секвенирование всего экзона (WES) или секвенирование всего генома (WGS) используют методы NGS, чтобы секвенировать кодирующую часть генома (экзона) или всего генома соответственно. Этот подход не ограничивается известными генами-кандидатами и, следовательно, обладает способностью идентифицировать мутации в новых генах, расширяя гетерогенности СРНС и улучшая наше понимание патогенеза и молекулярных механизмов протеинурии. WES - это числа, внедряемые в клинических условиях, но их широкое применение ограничено количеством генерируемых данных и требованиями к надежной поддержке биоинформатики и оценки патогенности большего числа вариантов. Когда целевой захват, используемый для WES, панелью «Mendeliome», insilicодает достаточный охват генов может быть проанализировано, чтобы дать результаты, аналогичные целевому подходу захвата, в то же время предоставляя гибкость для «открытия» данных. Аналогичный подход может быть использован с WGS, с потенциальным преимуществом улучшенного покрытия, охвата регуляторных и интронных регионов и улучшенного анализа количества копий и структурных перестроек.

Таким образом, клиническое фенотипирование в сочетании с целевым панельным анализом NGS является наиболее экономически эффективным и клинически полезным подходом для мутационного скрининга при СРНС. Этот метод позволяет клиницистам количественно оценить и стратифицировать вероятный ответ на иммуносупрессию, скорость прогрессирования до ТПН и риск рецидива после трансплантации. Используя технологию NGS, большинство моногенных генов СРНС (приблизительно 40-50 генов в целом) могут быть проанализированы в течение 6 недель и по конкурентоспособной цене по сравнению с методами Sanger [8, 60]. В настоящее время во всем мире используется несколько генных панелей СРНС,

основанных на коммерческой индикации, и многие лаборатории проводят полный или целевой анализ последовательности, дородовое тестирование и скрининг носителей для генов СРНС.

Анализируя данные литературы среди многочисленных генов, ответственных за развитие врожденного СРНС, можно выделить наиболее показательные. Так, для СРНС, присутствующих в новорожденном периоде, панель должна включать пять наиболее вероятных причинных генов (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* и *PLCE1*). При развитии СРНС в более поздние сроки генная панель также должна включать *TRPC6*, *ACTN4* и *ADCK4*. У подростков требуется дополнительное исследование гена *INF2*.

Во избежание биопсии почки и планирования трансплантации почки генетики могут предложить более информированное генетическое консультирование. В небольшой, но значимой подгруппе пациентов с определенными мутациями генетический диагноз может открыть возможности для терапии, модифицирующей заболевание, и позволить врачам выявлять и лечить бессимптомные внепочечные проявления на ранней стадии.

Клиническое применение таких достижений было затруднено отсутствием четких руководящих принци-

пов, касающихся мутационного скрининга в СРНС. В моногенной СРНС существует клиническая и патологическая гетерогенность с мутациями в одном и том же гене, и даже идентичными мутациями, приводящими к значительной фенотипической изменчивости. Эта неоднородность делает последовательный мутационный скрининг с использованием традиционной последовательности Сэнгера своевременным и дорогостоящим процессом. Технологические достижения в области геномного секвенирования привели к разработке коммерческих панельных генно-ориентированных панелей, которые одновременно секвенируют более 40 известных генов, связанных с СРНС.

Мутации белков, ассоциированных с подоцитами, составляют приблизительно 30% СРНС в детском возрасте. Вероятность обнаружения причинной мутации тесно связана с возрастом начала заболевания. Моногенный СРНС демонстрирует значительную фенотипическую гетерогенность с точки зрения ассоциированной гистологии почек и клинической картины.

И наконец, окончательный молекулярный диагноз имеет важные клинические последствия, что позволяет применять индивидуальный подход к лечению. Вышеизложенное доказывает перспективность молекулярно-генетических исследований у детей со СРНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Samuel N Uwaezuoke. *The role of novel biomarkers in childhood idiopathic nephrotic syndrome: a narrative review of published evidence. Int J Nephrol Renovasc.* 2017; 10: 123-128.
2. Dossier C, Lapidus N, Bayer F. *at al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic. Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 2299-2308.
3. McKinney P. A., Feltbower R. G., Brocklebank J. T., Fitzpatrick M. M.. *Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK Pediatric Nephrology;* 2001; 16: 6: 1040-1044.
4. Lieberman K.V, Pavlova-Wolf A. *Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance Journal of nephrology;* 2016; 16: 1- 10.
5. Selewski D.T., Troost J. P., Cummings D, Massengill S. F. *at al. Responsiveness of the PROMIS® measures to changes in disease status among pediatric nephrotic syndrome patients: a Midwest pediatric nephrology consortium study Health Qual Life Outcomes;* 2017; 15: 166.
6. Gipson D.S, Massengill S.F, Yao L. *Management of childhood onset nephrotic syndrome Pediatrics;* 2009; 124: 747-57.
7. Banaszak B, Banaszak P. *The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome Pediatr Nephrol;* 2012; 27: 927-932.
8. Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, Ravaglia F, Roperto RM, Farsetti S, Benetti E, Rotondi M, Murer L, Lazzeri E, Lasagni L, Materassi M, Romagnani P (2015) *Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 230–236.
9. Benoit G, Machuca E, Antignac C (2010) *Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. Pediatr Nephrol* 2010; 25:1621– 1632.
10. Wang F, Zhang Y, Mao J, Yu Z, Yi Z, Yu L, Sun J, Wei X, Ding F, Zhang H, Xiao H, Yao Y, Tan W, Lovric S, Ding J, Hildebrandt F (2017) *Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol* 2017; 32:1181–1192.
11. Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, Quarles LD, Bembe ML, Pericak-Vance M, Speer M, Howell DN (1999) *Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. Kidney Int* 1999; 56: 1863–1871.
12. Zhang J, Pippin JW, Krofft RD, Naito S, Liu ZH, Shankland SJ. *Podocyte repopulation by renal progenitor cells following glucocorticoids treatment in experimental FSGS. Am J Renal Physiol.* 2013;304: 1375–1389.

13. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C (2000) *NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet* 2000; 24:349–354.
14. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C. *NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet.* 2000;24:349–354.
15. Garg P, Verma R, Nihalani D, Johnstone DB, Holzman LB. *Neph1 cooperates with nephrin to transduce a signal that induces actin polymerization. Mol Cell Biol.* 2007;27:8698–8712.
16. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A. *Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol.* 2002;13:388–393.
17. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F. *Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) Pediatrics.* 2007;119:907–919.
18. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, Higgs HN, Henderson JM, Pollak MR. *Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet.* 2010; 42:72–76.
19. Huber TB, Kwok C, Wu H, Asanuma K, Godel M, Hartleben B, Blumer KJ, Miner JH, Mundel P, Shaw AS. *Bigenic mouse models of focal segmental glomerulosclerosis involving pairwise interaction of CD2AP, Fyn, and synaptopodin. J Clin Invest.* 2006;116:1337–1345.
20. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I, Lilien MR, Goldschmeding R, Dijkman HB, Levtschenko EN, Monnens LA, van den Heuvel LP. *Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. Kidney Int.* 2007;72:1198–1203.
21. Michaud JL, Chaisson KM, Parks RJ, Kennedy CR. *FSGS-associated alpha-actinin-4 (K256E) impairs cytoskeletal dynamics in podocytes. Kidney Int.* 2006;70:1054–1061.
22. Yao J, Le TC, Kos CH, Henderson JM, Allen PG, Denker BM, Pollak MR. *Alpha-actinin-4-mediated FSGS: an inherited kidney disease caused by an aggregated and rapidly degraded cytoskeletal protein. PLoS Biol.* 2004;2:167.
23. Bi J, Chase SE, Pellenz CD, Kurihara H, Fanning AS, Krendel M. *Myosin 1e is a component of the glomerular slit diaphragm complex that regulates actin reorganization during cell-cell contact formation in podocytes. Am J Renal Physiol.* 2013;305:532–544.
24. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soylyu A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole JF, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P, Hildebrandt F. *Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nat Genet.* 2006;38: 1397–1405.
25. Lowik MM, Hol FA, Steenbergen EJ, Wetzels JF, van den Heuvel LP. *Mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:336–341.
26. Diomedes-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, Ghiggeri GM, Murer L, Barisoni L, Pastore A, Muda AO, Valente ML, Bertini E, Emma F. *COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2773–2780.
27. Lopez LC, Schuelke M, Quinzii CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini A, Dimauro S, Hirano M. *Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. Am J Hum Genet.* 2006;79:1125–1129.
28. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, Xie LX, Salviati L, Hurd TW, Vega-Warner V, Killen PD, Raphael Y, Ashraf S, Ovunc B, Schoeb DS, McLaughlin HM, Airik R, Vlangos CN, Gbadegesin R, Hinkes B, Saisawat P, Trevisson E, Doimo M, Casarin A, Pertegato V, Giorgi G, Prokisch H, Rotig A, Nurnberg G, Becker C, Wang S, Ozaltin F, Topaloglu R, Bakkaloglu A, Bakkaloglu SA, Muller D, Beissert A, Mir S, Berdeli A, Varpizen S, Zenker M, Matejas V, Santos-Ocana C, Navas P, Kusakabe T, Kispert A, Akman S, Soliman NA, Krick S, Mundel P, Reiser J, Nurnberg P, Clarke CF, Wiggins RC, Faul C, Hildebrandt F. *COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. J Clin Invest.* 2011;121:2013–2024.
29. Berkovic SF, Dibbens LM, Oshlack A, Silver JD, Katerelos M, Vears DF, Lullmann-Rauch R, Blanz J, Zhang KW, Stankovich J, Kalnins RM, Dowling JP, Andermann E, Andermann F, Faldini E, D'Hooge R, Vadlamudi L, Macdonell RA, Hodgson BL, Bayly MA, Savage J, Mulley JC, Smyth GK, Power DA, Saftig P, Bahlo M. *Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis. Am J Hum Genet.* 2008;82:673–684.

30. Santin S, Tazon-Vega B, Silva I, Cobo MA, Gimenez I, Ruiz P, Garcia-Maset R, Ballarin J, Torra R, Ars E, FSGS Spanish Study Group (2011) Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:344–354
31. Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N (2005) Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67:1248–1255.
32. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tete MJ, Loirat C, Dantal J, Fischbach M, Pouteil-Noble C, Decramer S, Hoehne M, Benzing T, Charbit M, Niaudet P, Antignac C (2008) Nephtrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1871–1878.
33. Santin S, Ars E, Rossetti S, Salido E, Silva I, Garcia-Maset R, Gimenez I, Ruiz P, Mendizabal S, Luciano Nieto J, Pena A, Camacho JA, Fraga G, Cobo MA, Bernis C, Ortiz A, de Pablos AL, Sanchez-Moreno A, Pintos G, Mirapeix E, Fernandez-Llama P, Ballarin J, Torra R, Group FS, Zamora I, Lopez-Hellin J, Madrid A, Ventura C, Vilalta R, Espinosa L, Garcia C, Melgosa M, Navarro M, Gimenez A, Cots JV, Alexandra S, Caramelo C, Egido J, San Jose MD, de la Cerda F, Sala P, Raspall F, Vila A, Daza AM, Vazquez M, Ecija JL, Espinosa M, Justa ML, Poveda R, Aparicio C, Rosell J, Muley R, Montenegro J, Gonzalez D, Hidalgo E, de Frutos DB, Trillo E, Gracia S, de los Rios FJ (2009) TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3089–3096.
34. Barua M, Brown EJ, Charoonratana VT, Genovese G, Sun H, Pollak MR (2013) Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013;83:316–322.
35. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, Mathis BJ, Rodriguez-Perez JC, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR (2000) Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24:251–256.
36. Pollak MR, Alexander MP, Henderson JM (2007) A case of familial kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1367–1374.
37. Weins A, Kenlan P, Herbert S, Le TC, Villegas I, Kaplan BS, Appel GB, Pollak MR (2005) Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3694–3701.
38. Boyer O, Benoit G, Gribouval O, Nevo F, Tete MJ, Dantal J, Gilbert-Dussardier B, Touchard G, Karras A, Presne C, Grunfeld JP, Legendre C, Joly D, Rieu P, Mohsin N, Hannedouche T, Moal V, Gubler MC, Broutin I, Mollet G, Antignac C (2011) Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:239–245.
39. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, Higgs HN, Henderson JM, Pollak MR (2010) Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010;42:72–76.
40. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, Funalot B, Gribouval O, Benoit G, Huynh Cong E, Arrondel C, Tete MJ, Montjean R, Richard L, Karras A, Pouteil-Noble C, Balafrej L, Bonnardeaux A, Canaud G, Charasse C, Dantal J, Deschenes G, Deteix P, Dubourg O, Petiot P, Pouthier D, Leguern E, Guiochon-Mantel A, Broutin I, Gubler MC, Saunier S, Ronco P, Vallat JM, Alonso MA, Antignac C, Mollet G (2011) INF2 mutations in Charcot-Marie-tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011;365:2377–2388.
41. Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavey K (1997) Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;17:467–470.
42. Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P, Gellermann J, Melk A, Ozaltin F, Caridi G, Seeman T, Tory K, Jankauskiene A, Zurowska A, Szczepanska M, Wasilewska A, Harambat J, Trautmann A, Peco-Antic A, Borzecka H, Moczulska A, Saeed B, Bogdanovic R, Kalyoncu M, Simkova E, Erdogan O, Vrljicak K, Teixeira A, Azocar M, Schaefer F (2014) Genotype–phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *KidneyInt* 2014;85:1169–1178.
43. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, Ozaltin F, Nurnberg G, Becker C, Hangan D, Pohl M, Kuwertz-Broking E, Griebel M, Schumacher V, Royer-Pokora B, Bakkaloglu A, Nurnberg P, Zenker M, Hildebrandt F (2006) Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int* 2006;70:1008–1012.
44. Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, Tete MJ, Duca JS, Klickstein L, Damask AJ, Szustakowski JD, Heibel F, Matignon M, Baudouin V, Chantrel F, Champigneulle J, Martin L, Nitschke P, Gubler MC, Johnson KJ, Chibout SD, Antignac C (2013) LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1216–1222.
45. Yasukawa T, Suzuki T, Ueda T, Ohta S, Watanabe K (2000) Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs(Leu)(UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *J Biol Chem* 2000;275:4251–4257.

46. Montini G, Malaventura C, Salviati L (2008) Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med* 2008; 358:2849–2850.
47. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, Xie LX, Salviati L, Hurd TW, Vega-Warner V, Killen PD, Raphael Y, Ashraf S, Ovunc B, Schoeb DS, McLaughlin HM, Airik R, Vlangos CN, Gbadegesin R, Hinkes B, Saisawat P, Trevisson E, Doimo M, Casarin A, Pertegato V, Giorgi G, Prokisch H, Rotig A, Nurnberg G, Becker C, Wang S, Ozaltin F, Topaloglu R, Bakkaloglu A, Bakkaloglu SA, Muller D, Beissert A, Mir S, Berdeli A, Varpizen S, Zenker M, Matejas V, Santos-Ocana C, Navas P, Kusakabe T, Kispert A, Akman S, Soliman NA, Krick S, Mundel P, Reiser J, Nurnberg P, Clarke CF, Wiggins RC, Faul C, Hildebrandt F (2011) COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 2011; 121:2013–2024.
48. Lopez LC, Schuelke M, Quinzii CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini A, Dimauro S, Hirano M (2006) Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet* 2006;79: 1125–1129.
49. Ashraf S, Gee HY, Woerner S, Xie LX, Vega-Warner V, Lovric S, Fang H, Song X, Cattran DC, Avila-Casado C, Paterson AD, Nitschke P, Bole-Feysot C, Cochat P, Esteve-Rudd J, Haberberger B, Allen SJ, Zhou W, Airik R, Otto EA, Barua M, Al-Hamed MH, Kari JA, Evans J, Bierzynska A, Saleem MA, Bockenbauer D, Kleta R, El Desoky S, Hacıhamdioglu DO, Gok F, Washburn J, Wiggins RC, Choi M, Lifton RP, Levy S, Han Z, Salviati L, Prokisch H, Williams DS, Pollak M, Clarke CF, Pei Y, Antignac C, Hildebrandt F (2013) ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest* 2013;123:5179–5189.
50. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, Hurd TW, Vega-Warner V, Fang H, Beck BB, Gribouval O, Zhou W, Diaz KA, Natarajan S, Wiggins RC, Lovric S, Chernin G, Schoeb DS, Ovunc B, Frishberg Y, Soliman NA, Fathy HM, Goebel H, Hoefele J, Weber LT, Innis JW, Faul C, Han Z, Washburn J, Antignac C, Levy S, Otto EA, Hildebrandt F (2013) ARHGDI1 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest* 2013;123: 3243–3253.
51. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T,
52. Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A,
53. Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F, PodoNet Consortium (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:592–600.
54. Maas RJ, Deegens JK, van den Brand JA, Cornelissen EA, Wetzels JF (2013) A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation. *BMC Nephrol* 14:47
55. Weber S, Tonshoff B (2005) Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005;80:128–134.
56. Konigshausen E, Sellin L (2016) Circulating permeability factors in primary focal segmental Glomerulosclerosis: a review of proposed candidates. *Biomed Res Int* 2016:3765608.
57. Wada T, Nangaku M (2015) A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J* 2015; 8:708–715.
58. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1802–1813.
59. Brown EJ, Pollak MR, Barua M (2014) Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int* 2014;85:1030–1038.
60. Ha TS (2017) Genetics of hereditary nephrotic syndrome: a clinical review. *Korean J Pediatr* 2017;60:55–63.

Для корреспонденции:**Нугманова Айгуль Маратовна,**

Доктор мед.наук, зав.кафедры Детские болезни

Казахстанско-Российского медицинского университета

e-mail: aigulmaratovna@mail.ru

УДК 616.613-007.63

БИШМАНОВ Р.К., АБЕКЕНОВ Б.Д., МАХНЕВА А.Ф.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ВРОЖДЕННОГО ГИДРОНЕФРОЗА

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

В обзоре представлены современные данные об этиологии и патогенезе врожденного гидронефроза. Данная информация дает глубокое понимание основных процессов формирования патологии почки у плода и новорожденного, провоцирующих факторов развития аномалии, течение патофизиологии и патоанатомии, что позволит повысить уровень подготовки специалистов для своевременной диагностики, успешного результата терапии и снижения риска инвалидизации пациента. Также обзор литературы может использоваться исследователями, изучающую данную тему.

Ключевые слова: врожденный гидронефроз.

(Для цитирования: Бишманов Р.К., Абекенов Б.Д., Махнева А.Ф. Современные представления об этиологии и патогенезе врожденного гидронефроза. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):36-40.)

БИШМАНОВ Р.К., АБЕКЕНОВ Б.Д., МАХНЕВА А.Ф.

ТУА ПАЙДА БОЛҒАН ГИДРОНЕФРОЗ ЭТИОЛОГИЯСЫ МЕН ПАТОГЕНЕЗИ ЖАЙЫНДАҒЫ ЗАМАНАУИ ҰҒЫМДАР

Бұл шолуда туа пайда болған гидронефроз этиологиясының негізгі заманауи сипаттамалары, сонымен қатар патогенезі жайында терең мағлұматтар жинақталған. Бұл ақпарат ұрықта және жаңа туған нәрестеде бүйрек патологиясының қалыптасуының негізгі процестерін, аномалияның дамуын қоздыратын факторларды, патофизиология мен патоанатомияның ағымын терең түсінуге мүмкіндік береді, бұл уақтылы диагноз қою, терапияның сәтті нәтижесі және пациенттің мүгедектік қаупін азайту үшін мамандарды даярлау деңгейін арттырады. Сондай-ақ әдебиеттерге шолуды берілген тақырып зерттелінген ғылыми мақалаларда қолданса болады.

Түйінді сөздер: туа пайда гидронефроз.

(Сілтеме үшін: Бишманов Р.К., Абекенов Б.Д., Махнева А.Ф. Туа пайда болған гидронефроз этиологиясы мен патогенезі жайындағы заманауи ұғымдар. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):36-40.)

BISHMANOV R.K., ABEKENOV B.D., MAKHNEVA A.F.

MODERN VIEWS ON ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CONGENITAL HYDRONEPHROSIS

The review presents modern views on the etiology and pathogenesis of congenital hydronephrosis. This information provides a deep understanding of the main processes of the formation of kidney pathology in the fetus and newborn, provoking factors for the development of anomalies, the course of pathophysiology and pathological anatomy, which will improve the level of training of specialists for timely diagnosis, a successful result of therapy and reduce the risk of patient disability. Also, a review of literature can be used by researchers studying this topic.

Keywords: congenital hydronephrosis.

(For citation: Bishmanov R.K., Abekenov B.D., Makhneva A.F. Modern views on etiology and pathogenesis of congenital hydronephrosis. *Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):36-40.)

Врожденный гидронефроз (ВГ) – стойкое, прогрессирующее расширение коллекторной системы почки, вследствие обструкции и нарушения оттока мочи на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС). К врожденной обструкции на уровне ЛМС приводят диспластические изменения стенок ЛМС, сдавливающие эмбриональные спайки, уретеровазальный кон-

фликт, фиксированный перегиб мочеточника, клапаны мочеточника, высокое отхождение мочеточника от лоханки [1].

Формирование зоны ЛМС происходит на 5 неделе внутриутробного развития, на этапе морфогенеза постоянной почки, путем врастания расширенного ампуловидного протока краниального конца мета-

нефроса в метанефрогенную бластему. Далее из последующих ветвлений ампуловидного расширения протока метанефроса формируется вся коллекторная система почки. Затем терминальные ветви чашечек соединяются с дистальной частью нефронов, образуя пути, через которые моча к 9-ой неделе внутриутробного развития может проходить из клубочков в мочевой пузырь [1].

По данным Shokeir A.A. с соавтор (2000г) частота аномалий органов МВС составляет 0,9‰ (9 на 1000 новорожденных), с соотношением больных мальчиков и девочек 2:1. Около 70% пороков развития МВС составляют ВГ [2]. По причине того, что скорость потока мочи плода в 6 раз выше, чем у новорожденного за счет повышенного фетального реноваскулярного сопротивления, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрационной способности. То есть, примерно в 11-13% случаев имеет место транзиторный пренатальный гидронефроз плода, который может разрешиться в течение 1-го месяца жизни новорожденного [2, 3].

Возможные отклонения на этапе формирования ЛМС делят на 5 групп:

- Стенозирование протока метанефроса у места его впадения в краниальное ампуловидное расширение, в виде локальной стриктуры или на протяжении. По причине нарушения формирования нормальной архитектоники пучков гладкомышечных волокон и преобладанием соединительно-фиброзной ткани в стенке ЛМС (Рисунок 1, 2).
- Уротелиальная выстилка эмбрионального мочеточника в норме имеет складчатость. В процессе развития сохраняются только продольные складки, а поперечные должны полностью исчезнуть, в

случае же если они сохраняются в зоне ЛМС или мочеточника, то формируется клапан, который в последующем прорастает фибринозной тканью и становится ригидным.

- Ампуловидное расширение может исходить не из краниального конца протока метанефроса, а из его латеральной поверхности, формируя высокое отхождение мочеточника от лоханки (Рисунок 3).
- На поздних этапах морфогенеза, в процессе миграции и разворота почки поочередно формируются и исчезают почечные сосуды, в результате чего ЛМС может быть сдавлен извне добавочным питающим сосудом, обычно подходящим к нижнему полюсу почки.
- Сегментарная нейромышечная дисплазия мочеточника, в результате чего в стенке лоханки и мочеточника полностью отсутствует гладкомышечная оболочка и соответствующая иннервация. Отсюда нарушается сократительная функция полостной системы почки и мочеточника, нарушения уродинамики, без механической обструкции ЛМС.

Этиологическими факторами, приводящими к врожденной обструкции ЛМС являются внутренние и внешние воздействия. К внутренним относятся нарушения основных стадий органогенеза почки, сбоя процесса реканализации мочеточника в зоне ЛМС и формирование стеноза просвета или клапана. Это обусловлено тем, что на 10-11 неделе канализация и ампуловидное расширение проксимального отдела эмбрионального мочеточника, впоследствии чего образуется лоханка, может возникнуть не на самом конце метанефроса (окончательная почка плода), а несколько каудальнее [4].

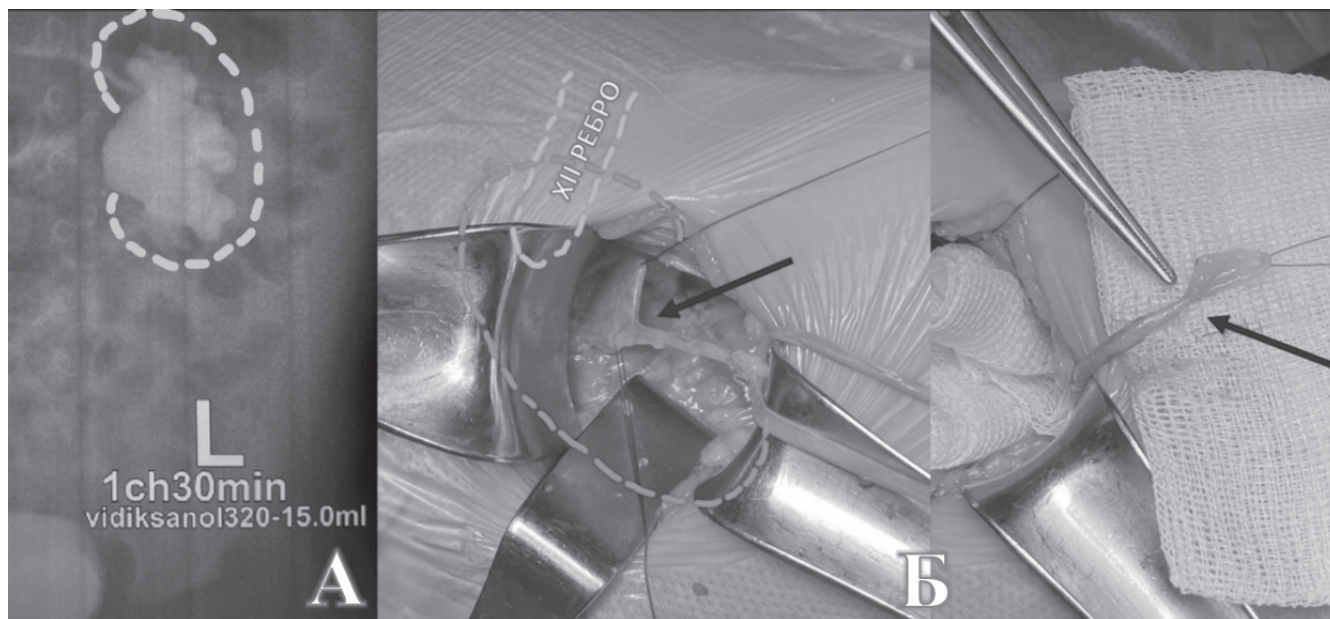


Рисунок 1 – Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента. А – внутривенная урография, выраженное расширение полостной системы почки слева, внутрипочечная лоханка (пунктиром обозначена топография почки). Б – Интраоперационные фото (пунктиром обозначена топография почки, стрелками указаны места обструкции ЛМС). [Фотоархив Бишманова Р.К.]

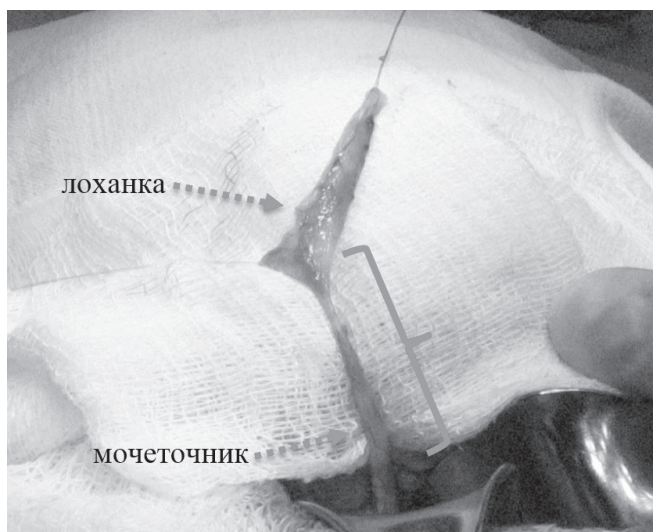


Рисунок 2 - Стеноз мочеточника на протяжении 3 см. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

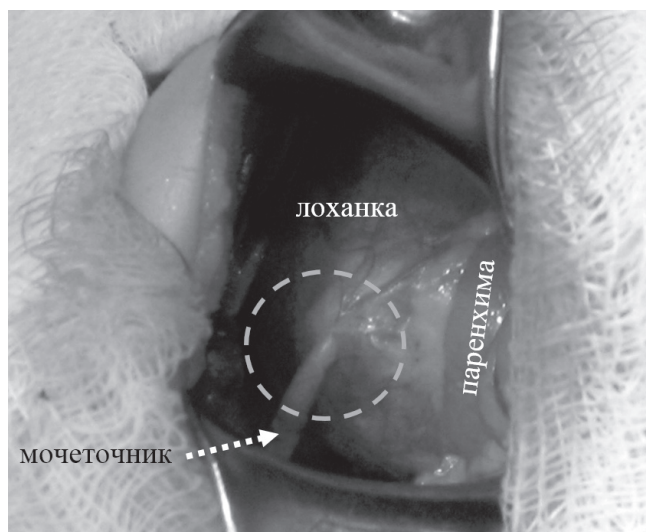


Рисунок 3 - Высокое отхождение мочеточника. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

Также к внутренним факторам относят врожденную гипотрофию или атрофию гладкомышечного слоя лоханки, что затрудняет регулярную эвакуацию мочи. Причиной возникновения патологии гладкомышечного слоя является врожденное нарушение сосудистого питания и иннервации лоханки, ЛМС и мочеточника. Дисплазия мышечного слоя развивается локально или на протяжении нескольких сантиметров, данный сегмент замещается коллагеновыми волокнами (Рисунки 4, 5). Далее вторичный характер коллагеновой гипертрофии приводит к увеличению ригидности стенки и сужению просвета ЛМС и мочеточника (Рисунок 6).

К наиболее частым внешним воздействиям относят перекрестное пересечение мочеточника абберантным сосудом нижнего полюса почки или эмбриональными тяжами (спайками), вызывающими деформацию ЛМС и проксимального отдела мочеточника.

Также в данную группу входят сдавления врожденной опухолью, аномальное сращение почек, «конфликт» с магистральным сосудом [5].

По мнению исследователей, в зависимости от этиологии, воздействия можно делить на эндогенные и экзогенные. К эндогенной группе относятся мутации, изменения и повреждения наследственных структур на геном или хромосомном уровнях. К экзогенной группе относятся все виды тератогенных влияний: химических веществ, инфекций (вирусных, бактериальных), рентгеновских и радиоактивных излучений. Данные факторы также влияют на закладку и развитие всех органов и систем плода, или обладают специфичной тропностью к определенной системе организма. Выявлено, что чувствительность к экзогенному тератогенному воздействию максимальна в момент высокой митотической активности тканей формиру-

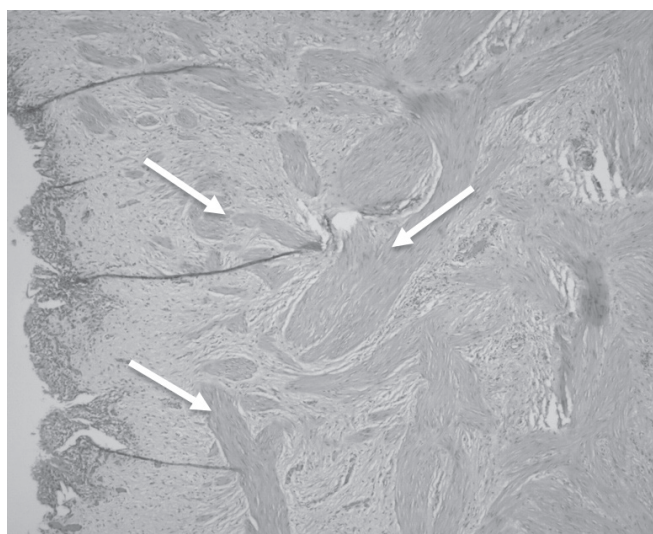


Рисунок 4 - Стенка лоханочно-мочеточникового сегмента. Картина нейромышечной дисплазии. Гладкомышечные волокна формируют разнонаправленные пучки (белые стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х50. [Фотоархив Махневой А.Ф.]

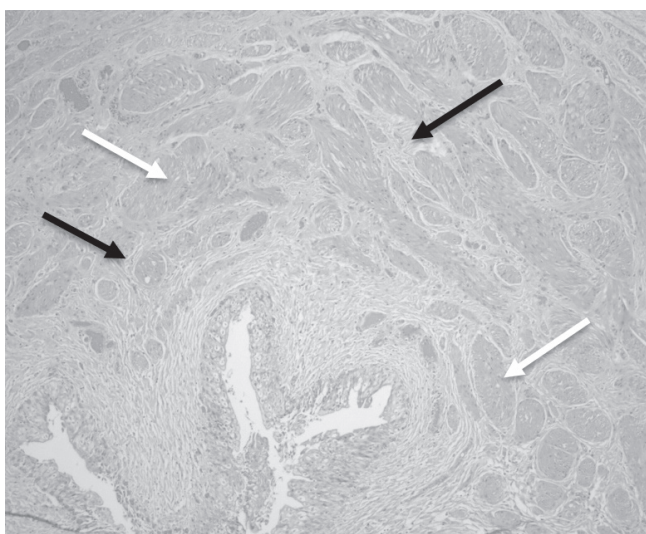


Рисунок 5 – Стенка мочеточника. Картина нейромышечной дисплазии. Мышечный слой представлен пучками миоцитов (белые стрелки), разделённых соединительнотканнными прослойками (черные стрелки). Ув.х50. [Фотоархив Махневой А.Ф.]

ящегося органа эмбриона, что соответствует первому триместру беременности [6].

По данным российских ученых 20% случаев ВПР МВС развиваются в следствии генопатий, 10% - в результате хромосомных aberrаций, 10% относят к экзогенному воздействию вирусов на развитие плода, а в 60% случаев этиология остается неизвестной [6]. Гидронефроз может являться результатом любого из приведённых аномальных этиологических факторов, однако преимущества генетического тестирования для ранней диагностики не были определены, в результате не нашло возможности для дальнейшего изучения. [7].

В 1991 году учеными университетского госпиталя Мадрида, был описан случай подлинного наследственного ВГ в трех поколениях одной семьи. Генеалогические исследования свидетельствовали об аутосомно-доминантном (АД) типе наследования с полной пенетрантностью. Все пострадавшие члены семьи унаследовали тот же HLA-гаплотип по мужской линии. Также была обнаружена локализация наследственного ВГ гена в бр хромосоме человека [8]. Основной целью данного исследования было выявление риска развития ВГ, при диагностировании его у родителей или близких кровных родственников. Однако, с развитием УЗИ плода клиницисты смогли с большей точностью диагностировать ВГ, без трудоемкого и небезвредного для плода генетического исследования (Рисунок 7, 8). На данный момент качество и разрешение картинок УЗИ плода, позволяет урологу легко оценить состояние паренхимы и полостной системы почек. Уже на ранних сроках возможно решить вопрос о ведении беременности, определить уровень родовспомогательной медицинской организации и о необходимости незамедлительной хирургической операции.

Каждая такая аномалия может быть как изолированным пороком развития, так и частью аномалада, синдромальной патологии. К последней выявлена наследственная предрасположенность. Так, носительство антигена HLA-B8 и гаплотипических комбинаций антигенов A2-B17 и A3-B13 увеличивает риск развития врождённых обструктивных уропатий в 2,1-8,5 раза. Наследственная предрасположенность обнаружена и у больных с врождённым гидронефрозом: носительство антигенов HLA-B8 и HLA-DRB1*17(3), комбинаций антигенов B8-35, A1-B27, A2-B17 и A2-B35 повышает риск этого заболевания в 2,3-9,2 раза [9].

Нередко ВГ является компонентом редких наследственных синдромов, таких как:

- синдром Перлмана (аутосомно-рецессивный тип наследования (АР)),
- синдром Фразера (АР),
- Брахио-ото-ренальный синдром (аутосомно-доминантный (АД), мутация в гене EYA1, расположенного в 8q13.3),
- синдром ЕЕС (ectrodactyly-ectodermaldysplasia-cleftingsyndrome) (АД, ген мутации в 7q11.2-q21.3), синдром Шинзеля-Гидьена (АР),
- синдром Ди Джорджа (делеция в хромосоме 22q11).

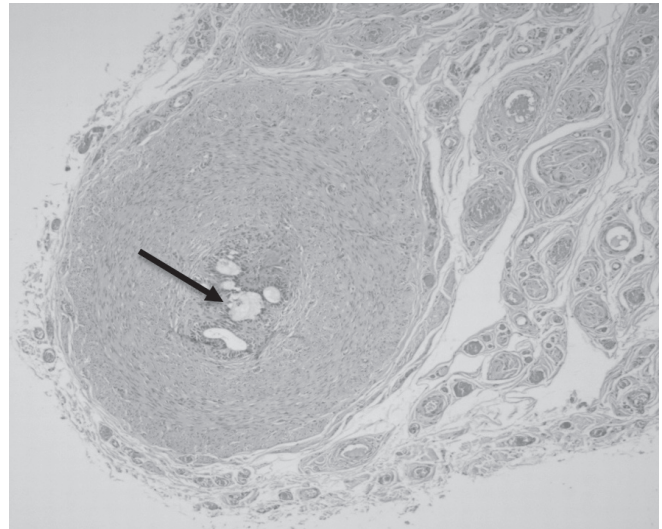


Рисунок 6 - Стеноз мочеточника. Сужение просвета мочеточника (черная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х50. [Фотоархив Махневой А.Ф.]

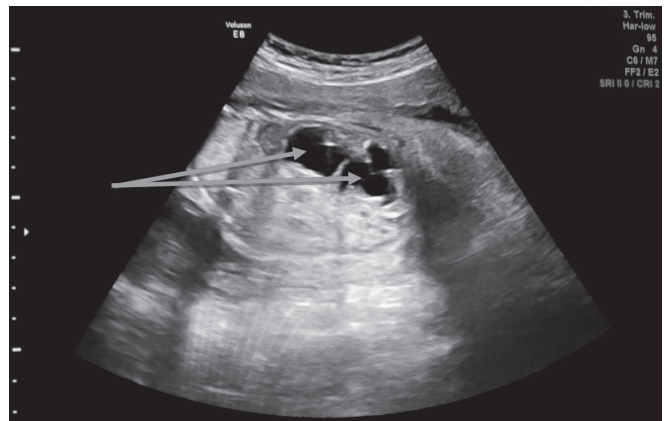


Рисунок 7 - УЗИ плода на 22 неделе беременности. Одностороннее выраженное расширение полостной системы почки [Фотоархив Бишманова Р.К.].



Рисунок 8 - УЗИ плода на 24 неделе беременности. Двухстороннее выраженное расширение полостной системы почек [Фотоархив Бишманова Р.К.].

Представленные наследственные заболевания характеризуются множеством врожденных патологий, не совместимых с жизнью [3].

В патогенезе ВГ существенную роль играет повышение внутривисочечного давления с постепенным накоплением мочи, приводящее к нарушению структуры паренхимы и функции почек (компрессионная дистрофия). В последующем имеет место воздействие гидродинамического удара и застойной мочи на прогрессирующее изменение структур почек. Перерастяжение лоханки приводит к растяжению и деформации почечных сосудов, снижению гемодинамических показателей (снижение скорости кровотока и повышение резистентности) с ослаблением питающей функции артерии и венозным застоем. Также, к фактору, приводящему к развитию ишемии почечной паренхимы, относится локальное повышение ренина, что в свою очередь ведет к повышению эндогенного ангиотензина и закономерному ангиоспазму, образуя «порочный круг» [10].

Морфологические нарушения физиологических механизмов характеризуются тканевыми изменениями почки: склероз клубочков и атрофия канальцев ведут к уменьшению гломерулярного объема, снижению клубочковой фильтрации и почечного плазматика. Двухсторонний процесс приводит к хронической почечной недостаточности, то есть в итоге возникают серьезные и необратимые изменения почечной архитектоники и функции. Далее локальное развитие негативных событий в одной почке постепенно затрагивает и другие системы. Так, единая лимфатическая система с коллатеральной здоровой почкой приво-

дит к нарушению ее работы. Последующее развитие нефрогенной анемии сопровождается постепенным отставанием в физическом развитии ребенка. Ложная выработка эндогенного ангиотензина, а также сдавление прилегающего надпочечника приводит к нарушению регуляции артериального давления [10].

Таким образом, ВГ является многофакторной патологией, патогенез которой запускается в первом триместре развития плода, в момент закладки и формирования основных структур МВС. Вопрос о наследственном характере ВГ может быть рассмотрен только как компонент из аномалий в составе ряда наследственных синдромов. То есть мнение о том, что генетические дефекты, приводящие к ВГ, не передаются от родителей, а происходят в организме плода, под действием тератогенных факторов, является допустимым и требует более тщательного изучения. Основным упор на раннюю неинвазивную диагностику возлагают на скрининговые УЗИ плода, в результате чего мы можем спланировать ведение беременности и родов. В зависимости от степени поражения почек решается вопрос о необходимости экстренного или планового хирургического лечения. Четкое понимание патологических процессов развития ВГ доказывает необходимость устранения дисплазированных тканей лоханки и мочеточника, с формированием эффективной уродинамики. Своевременное оперативное лечение детей с ВГ позволяет исключить развития необратимого поражения паренхимы почки, и дальнейшего запуска системных дисфункций: артериальной гипертензии, нефрогенной анемии, инфекций мочевых путей и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. *Детская хирургия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168.
2. Shokeir A.A, Nijman R.J.M., *The changing concepts in diagnosis and subsequent management of antenatal hydronephrosis*. *BJU Int* 2000; 85:987.
3. Klaus Zerres, Sabine Rudnik-Schöneborn. *Genetics in Nephrourology*. *Pediatric Uroradiology*. R. Fötter (Ed.): 74-75.
4. J. Floyd Cannon, M.D. *Hereditary unilateral hydronephrosis*. *Ann Intern Med*. 1954; 41(5):1054-1060. doi:10.7326/0003-4819-41-5-1054
5. Calder A.D., Hiorns M.P., Abhyankar A (2007) *Contrast enhanced MR angiography for the detection of crossing renal vessels in children with symptomatic UPJ obstruction*. *Pediatr Radiol* 2007; 37:356–361.
6. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. *Наследственные и врожденные болезни почек и мочевыводящих путей* *Наследственная патология человека*. М., 1992;17-18.
7. Тока Н.Р., Тока О., Харир А., Nguyen Н.Т. *“Congenital anomalies of kidney and urinary tract”*. *Semin. Nephrol.* 2010;30 (4): 374–86.
8. Разин М.П., Иллек Я.Ю, Зайцева Г.А. и др. *Иммуногенетика врожденного гидронефроза* *Детская хирургия*. 2003;1: 20-22.
9. Horton C.E Jr1, Davisson M.T., Jacobs J.B., Bernstein G.T., Retik A.B., Mandell J. *Genuine hereditary hydronephrosis in a three-generation family. Clinicopathological and genetic implications with a review of the literature*. *EurUrol*. 1991;20(4):293-300.
10. Avni F.E., Hall M., Collier F., Schulman C. (2008) *Anomalies of the Renal Pelvis and Ureter*. In: Fötter R. (eds) *Pediatric Uroradiology*. *Medical Radiology (Diagnostic Imaging)*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Для корреспонденции:

Бишманов Рустем Какимжанович,
врач отделения урологии АО «НЦПДХ»,
докторант PhD кафедры урологии КазНМУ
e-mail: bishman.ru@mail.ru
тел.: +77017144703, 87272992598

УДК 616-006.83:577.29

БАЙТУРОВА С.М., БОРАНБАЕВА Р.З., ЖУМАДУЛЛАЕВ Б.М., БЕКИШЕВА А.Н., МАХНЕВА А.Ф.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»

Данная работа посвящена обзору литературных данных о злокачественных опухолях семейства Саркомы Юинга, являющейся одной из самых трудных опухолей в детской онкологии. Рассмотрены вопросы о затруднительных этапах в лечении и крайне неблагоприятном прогнозе при возникновении рецидива заболевания. Также рассмотрены и обсуждены возможные прогностически значимые онкомаркеры семейства ETS, RTK, BCOR, которые в перспективе могут улучшить безрецидивную выживаемость.

Ключевые слова: опухоли семейства саркомы Юинга, молекулярный профиль, дети, PARP, ROR1, BCOR.

(Для цитирования: Байтурова С.М., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М., Бекишева А.Н., Махнева А.Ф. Молекулярно-генетические перспективы в лечении опухолей семейства саркомы Юинга. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):41-47.)

БАЙТУРОВА С.М., БОРАНБАЕВА Р.З., ЖУМАДУЛЛАЕВ Б.М., БЕКИШЕВА А.Н., МАХНЕВА А.Ф.

ЮИНГ САРКОМАСЫ ОТБАСЫ ІСІКТЕРІН ЕМДЕУДЕГІ МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МҮМКІНДІКТЕР

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Бұл жұмыс балалар онкологиясындағы ең қиын ісіктердің бірі болып табылатын қатерлі Юинг саркомасы отбасы ісіктері туралы әдеби деректерге шолу жасауға бағытталған. Емдеудің қиын тұстары мен болжамы қолайсыз аурудың қайталануы кезіндегі сұрақтар қарастырылады. Сондай-ақ, болашақта рецидивсіз өмір сүру көрсеткішін жақсартуы мүмкін ETS, RTK, BCOR онкомаркерларының ықтимал болжам мүмкіндіктері қарастырылып талқыланған.

Түйінді сөздер: Юинг саркомасы отбасы ісіктері, молекулярлы профиль, балалар, PARP, ROR1, BCOR.

(Сілтеме үшін: Байтурова С.М., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М., Бекишева А.Н., Махнева А.Ф. Юинг саркомасы отбасы ісіктерін емдеудегі молекулярлы-генетикалық мүмкіндіктер. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):41-47.)

BAITUROVA S.M., BORANBAYEVA R.Z., ZHUMADULLAEV B.M., BEKISHEVA A.N., MAKHNEVA A.F.

MOLECULAR GENETIC PERSPECTIVES OF THE TUMORS TREATMENT OF THE FAMILY OF EWING'S SARCOMA

«Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery» JSC, Almaty

This work is devoted to a literature review of the data on malignant tumors of the Ewing's sarcoma family, which is one of the most difficult tumors in pediatric oncology. Discussed questions about difficulties of the treatment and poor prognosis in case of recurrence of diseases. Possible prognostic significant tumor markers of the ETS, RTK, BCOR families are also considered and discussed. In the long term, there is a possibility in the future improve disease-free survival.

Key words: tumors of the Ewing sarcoma family, molecular profile, children, PARP, ROR1, BCOR.

(For citation: Baiturova S.M., Boranbayeva R.Z., Zhumadullaev B.M., Bekisheva A.N., Makhneva A.F. Molecular genetic perspectives of the tumors treatment of the family of Ewing's sarcoma. PEDIATRIYA I Detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery. 2020;3-4 (101-102):41-47.)

Одной из сложных и загадочных опухолей детской онкологии является высокоагрессивная опухоль семейства Саркомы Юинга (ОССЮ) [1], которая пора-

жает не только костную ткань, но и мягкие ткани детского организма. В структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований костей СЮ зани-

мает второе место после остеогенной саркомы и составляет 10-25% [2], в то время как в структуре мягких тканей занимает пятое место и составляет 0,09% [3]. В 1921 году J. Ewing впервые дал описание данной саркомы, так в честь автора заболевание было присвоено название опухоли Саркома Юинга. Встречаемость данной нозологии 1:1 млн человек. Опухоль Аскина, примитивная нейроэктодермальная опухоль, оссальная Саркома Юинга, экстраоссальная саркома Юинга объединены в одно семейство в виду своего происхождения, развиваясь из мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки (МСК) опухолевые клетки теряют свойство потенциности сохраняя способность к агрессивному самообновлению [5,6].

С 1975 по 2010 г. выживаемость по данной нозологии улучшилась на 50% [4] в виду комплексного применения химиопрепаратов разных групп действий совместно с лучевой терапией и оперативным этапом лечения. Для ОССЮ характерна возрастная категория от 10 до 20 лет, преимущественно это подростки в фазу своего максимального роста, тогда как для оссальной характерный возраст варьирует от 7 до 14 лет. Локализация оссальной СЮ вариабельна, наиболее часто развивается в нижних конечностях 41%, костях таза 26%, грудине, ребрах 16%, верхних конечностях 9%, позвоночнике 6%, голове и стопах 3%, черепе 2%. Для экстраоссальных: туловище 32%, конечности 26%, голова и шея 18%, забрюшинное пространство 16%, другие локализации 9% [7].

При мультидисциплинарном подходе локализованных форм ОССЮ общая выживаемость составляет 60-75%, в свою очередь у 1/3 пациентов отмечается рецидив/прогрессирование заболевания. По данным исследований в 25% впервые выявленных случаев имеются метастазы [8], а при локализованных стадиях в 70% случаев имеются микрометастазы, которые чаще всего поражают легкие, костный мозг и другие кости. При этом количество метастазов в легких не влияет на исход заболевания, и являются прогностически благоприятными, в то же время унилатеральное поражение благоприятнее билатерального поражения [9,10,11].

Основным общеизвестным базовым протоколом лечения ОССЮ является Euro-E.W.I.N.G.99. Такие химиопрепараты как: винкристин (V), ифосфамид (I), доксорубицин (D), этопозид (E) составляют основную комбинацию в лечении, далее, ввиду высокого риска возникновения афертильности, у девочек ифосфамид заменяется на циклофосфамид (C), и в обеих группах используется актиномицин Д (A) в общей сложности имеется 14 курсов полихимиотерапии, лучевая терапия и по показаниям трансплантация костного мозга.

Несмотря на такой вид агрессивной полихимиотерапии и комплексного лечения у одного из четырех пациентов с локализованной стадией рецидив заболевания возникает в первые 24 месяца, что относит

его к раннему рецидиву [9-13]. В 30% случаев на 2-3 году жизни возникают поздние рецидивы, а также очень поздние рецидивы, встречающиеся на 5 году и более. По данным Children Oncology Group (COG) медиана возникновения рецидивов для локализованных форм - 16 месяцев с момента постановки диагноза и 12 месяцев для пациентов с изначально диагностированными метастатическими поражениями [14]. У пациентов, не достигших ремиссии на фоне инициальной терапии и у пациентов с рецидивом, общая выживаемость крайне неблагоприятная и нуждается в дальнейшем тщательном и скрупулезном исследовании. Одним из важных методов является изучение новых механизмов патогенеза с целью разработки и внедрения таргетной терапии.

Диагностирование ОССЮ проводится по стандартным методам исследований, такие как КТ/МРТ пораженного участка и компьютерная томография органов грудной клетки для исключения метастатического поражения. Сбор жалоб и объективный осмотр в большинстве случаев носит классический характер. Обязательно проводится биопсия образования для верификации диагноза. Стандартами в лабораторной диагностике является гистологическое, а именно иммуногистохимическое исследование. К таковым, неспецифическим маркерам ОССЮ относится CD 99 – продукт онкогена *MIC-2*, представляющий собой поверхностный гликопротеин, высокоспецифичная экспрессия которого выявляется в 100% клеток в отношении опухолей семейства саркомы Юинга при комплексном обследовании. К специфическим маркерам данного заболевания относят *EWS-FLI1* тип 1, *EWS-FLI* тип 2, *EWS-ERG*. В 40% случаев для опухолей характерен феномен хромосомной транслокации, то есть явления катастрофического геномного события, приводящего к одномоментным множественным разрывам хромосом по всему геному, что в свою очередь приводит к образованию десятков различных транслокаций [32].

Из многолетнего опыта мы делаем выводы, что при прогрессировании ОССЮ не поддаются лечению, очень тяжело достигнуть ремиссии на таком этапе, учитывая отсутствие второй линии терапии приходится проводить те же самые схемы терапии, но повтор применения данных препаратов редко приносит успех, в связи с чем такой выбор терапии при рецидивах в особенности костной Саркомы Юинга остается крайне неблагоприятным.

Стандартная противорецидивная терапия не разработана в течение нескольких десятилетий в виду разнообразия видов в результате транслокаций генов семейства *ETS* [17,18]. По результатам многочисленных исследований в 99% случаев возникают изменения в гене *ESWR*, перестройке хромосомы 22, и в 95% случаев она имеет форму транслокаций 11; 22 (Ambros, 1991; Aurias, 1984; Dockhorn-Dworniczak B, 1994; Kovar, 1990; Turc Carel C, 1983; Whang PJ, 1984). Слияние ге-

нов *EWS-FLI1* имея транслокацию (11; 22) (q24; q12) чаще всего проявляются в двух известных вариантных группах: слияние типа 1, 60% всех случаев слияния генов *EWS-FLI1*, в котором экзоны 1–7 гена *EWS* слиты с экзонами 6–9 гена *FLI1*; и слияние типа 2, в котором экзоны 1–7 гена *EWS* соединяются с экзонами 5–9 [24]. Ранее считалось, что транслокация *EWSR1-FLI1* является неблагоприятным, но по данным исследований транслокация *EWSR1-FLI1* не является неблагоприятным фактором при ОССЮ [15,16]. Остальные транслокации менее распространены и включают соединение гена *EWS* с другими генами семейства генов *ETS* (*ERG*, *ETV1*) или *E1AF* (*EWS-ETV1*, *EWS-ETV4*, *EWS-FEV*) [26,29,30]. Но, многие авторы утверждают, что изменения в *EWS-FLI1* типа 1 - онкопротеине не может дать полное объяснение возникновения ОССЮ. Было доказано, что *EWS-FLI1* тип 1 коррелирует с более благоприятным прогнозом течения заболевания и встречается, как правило, у пациентов, имеющих локализованную форму СЮ.

Во многих литературных источниках есть данные об определенных видах антител, которые проявили свою активность, прошедших преклинические стадии исследования. В целом, в мире такие крупные исследовательские центры как Children Oncology Group, National cancer institute и другие проводят клинические испытания новых режимов терапии для пациентов, которые в свою очередь вероятно улучшат выживаемость пациентов с рецидивом. Клинические испытания, которые проводят можно разделить на три основные группы: *цитостатическая химиотерапия*, применение комбинаций уже существующих химиопрепаратов, таких как иринотекан и циклофосфамид к базовым схемам лечения; *таргетная терапия*, по предварительным данным при использовании инсулиноподобного фактора (IGF-1R) в монорежиме не показал желаемого результата, в то время как препарат ганитумаб (моноклональное антитело направленное против IGF-1R) при использовании в комбинации основной полихимиотерапии терапии показал положительные результаты. При изучении ангиогенеза в тканях опухолей СЮ выявлены высокие уровни экспрессии мРНК гена *TFPI-2* (<0,8) и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* (<1,0). Показатели 5-летней бессобытийной общей выживаемости при локализованных формах ОССЮ статистически значимо меньше (27,2±10,6% vs 89,4±10,6%; p=0,0119) что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ОССЮ и таким пациентам показана терапия бевацизумабом (Киселев Л. 2019г.). Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) в 19% обнаружен при костной форме саркомы Юинга, по данным исследования Machado I, при лечении 13-ти пациентов пембролизумабом (анти PD-L1) и ниволумабом (анти PD-L1) эффекта от лечения не наблюдалось [38].

Общеизвестное семейство генов *erythroblast transformation specific (ETS)* кодирующие класс факторов транскрипции представленные белками контролирующими процесс синтеза мРНК, а также других видов РНК на матрице ДНК, которые связывают пуриновые основания ДНК посредством 85-аминокислот ETS домена (Dhordain P., 1995) играет одну из ключевых ролей в патогенезе СЮ. Конечные продукты семейства ETS генов взаимодействуют с ферментами поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP1) ДНК-независимыми способами и с каталитической субъединицей ДНК зависимой протеинкиназы (DNA-PKcs). Являясь кофакторами PARP1 и DNA-PKcs, вероятно приводят к клеточной инвазии и опухолевому росту. В свою очередь, PARP1 ингибирует ETS-позитивные домены, но не ETS негативные. Факторы транскрипции ETS aberrационно экспрессируются в различных видах опухолей, включающие рак простаты, молочной железы, меланому и Саркому Юинга (Jane'-Valbuena., 2010; Jeon., 1995; Shurtleff., 1995; Sorensen., 1994; Tognon., 2002; Tomlins., 2005). После обнаружения экспрессии ETS факторов транскрипции приводящий к накоплению разрыва двухцепочечной ДНК, авторы предположили, что при поражении минимального уровня ДНК ETS-позитивные опухоли могут быть специфично чувствительны к накоплению поврежденного ДНК, который в последствии ведет к ингибированию роста опухоли при взаимодействии репарации ДНК и фермента PARP1. [39,40].

Основным мессенджером, является способность PARP1 предотвращать транскрипционную активность ETS, ингибируя ETS-ассоциированную инвазию, индуцируя при этом гибель опухолевых клеток [25]. Также в другом исследовании исследователи, проведя количественный ПЦР (кПЦР) анализ с использованием зондов TaqMan для 46 генов репарации ДНК подтвердили экспрессию генов из первичных опухолей саркомы Юинга и остеогенной саркомы высокие уровни PARP1 и SLFN11 в EWS (Barretina J. 2012) [34].

Резюмируя, стоит отметить, что одним из многообещающих в лечении ОССЮ является поли(АДФ-рибоза)-полимераза - являющийся ключевым ферментом, который катализирует поли-АДФ-рибозилирование, один из видов пост трансляционной модификации белков ДНК и является кофакторами для *EWS-FLI1* который в свою очередь входит в семейство *ETS*. Подавление активности *PARP-1* при проводимой химиотерапии вероятно ведет к апоптозу клеток ДНК которых повреждена цитостатическими препаратами. Важными функциями *PARPs* является транскрипция, репликация, репарация ДНК, а также апоптоз клетки. Вероятно, ингибирование *PARP* ведет к увеличению опухолевой чувствительности, вызывая повреждение ДНК тем самым потенцируя остановку роста опухолевых клеток. Существует 18 членов семейства *PARP*, которые кодируются различными генами, большинство из них являются ядерными белками, которые принимают не-

посредственное участие в метаболизме нуклеиновых кислот, формировании структуры хроматина, синтеза и репарации ДНК, а изоформы *PARP1* and *PARP2* являются самыми изученными и ключевыми в репарации ДНК [31,47].

В свою очередь Бреннер и коллеги показали, что белок ответа на повреждение ДНК и корегулятор транскрипции, *PARP-1*, был необходим для транскрипции гена, опосредованной *EWS/FLI1*. Они подтвердили, что клетки саркомы Юинга и ксенотрансплантаты были чувствительны к ингибированию *PARP-1*, а добавление темозоломида к олапарибу (*PARP*) приводило к полному ответу на моделях ксенотрансплантатов мышей. В настоящее время проводятся исследования фазы II олапариба (NCT01583543), исследования фазы I олапариба (ингибитор *PARP1/2*) и темозоломида [35]. Клинические испытания показали лишь ограниченную пользу (Chou E., 2014). Комбинированные стратегии с использованием темозоломида или иринотекана с ингибиторами *PARP* в настоящее время изучаются в клинических испытаниях [36,37]. Промежуточные результаты второй фазы применения олапариба у взрослых пациентов с рецидивом СЮ составили 12 пациентов, у четверых отмечалась стабилизация состояния (ClinicalTrials.gov: NCT02116777, NCT01858168, NCT02044120, and NCT02392793) [38]. Текущие испытания чаще всего сочетают ингибиторы *PARP* с агентами, повреждающими ДНК, такими как темозоломид и/или иринотекан, результаты этих исследований в работе, вероятно дозы традиционной химиотерапии могут значительно быть редуцированы для создания комбинированных схем лечения [39-42]. Исследователи TOMAS предполагают, что комбинация олапариба с трабектедином ковалентно связывают малую бороздку ДНК, что приводит к плеотропным эффектам, включая двухпочечные разрывы ДНК, что будет менее миелосупрессивным, чем другие химиопрепараты [43].

Следующим, не менее важным многообещающим является трансмембранная рецепторная протеинтирозинкиназа - *ROR1* из семейства белков рецепторных тирозинкиназ *RTK*, которая кодируется геном *ROR1*. *ROR1* синтезируется преимущественно в нервной ткани. Метастатические и рецидивирующие педиатрические нейроэктодермальные опухоли, особенно у пациентов с нейробластомой, медуллобластомой и саркомой Юинга, имеют неблагоприятный прогноз. Таргетная клеточная терапия Т- или НК-клетками, модифицированными *CAR*, представляет собой новый подход к химиорезистентным злокачественным заболеваниям. НК-клетки можно значительно увеличить путем совместного культивирования с генно-инженерными клетками K562, сверхэкспрессирующими *mb-IL21*. *ROR1* был идентифицирован как новая мишень на В-клеточных опухолях, при которых *CAR* терапия может быть разработана и использована для таргетного лечения. Цель проведенного исследования

учеными состояла в том, чтобы оценить цитотоксическую активность и функцию *in vitro* *PBNK*, расширенного *ex vivo* (*ExPBNK*) с помощью K562 *mb-IL21* и подвергнутого нуклеофекции с помощью мРНК, кодирующей анти *ROR1-CAR* против НБ, МБ и СЮ. *PBNK* были размножены облученным клоном K562 Clone 9 *mb-IL21*. Клетки *ExPBNK* подвергали электропорации с анти-*ROR1-CD28-41BBICD3z-tEGFRemRNA* для получения анти-*ROR1 CAR-NK*. Клеточные линии НБ, МБ и СЮ экспрессировали *ROR1* (50,2 15,6%), (55,5 5,1%) и (31,5 12%) соответственно. Будущие направления включают исследование *ex-PBNK anti ROR1 - CAR*-клетки *in vivo* против *ROR1*, экспрессирующие солидные опухоли, ксенотрансплантаты мышей [44].

В другом исследовании авторы разработали гуманизированный биспецифический активатор Т-клеток (*BiTE*), направленный на *ROR1*, поверхностный антиген клетки, присутствующий в ряде злокачественных новообразований и иницирующих рак клеток. Было выявлено, что при раке поджелудочной железы *ROR1 BiTE* приводит к опосредованной Т-клетками и антиген-специфической цитотоксичности против *ROR1*-экспрессирующих клеточных линий рака поджелудочной железы *in vitro* при чрезвычайно низких концентрациях (0,1 нг / мл) и низком соотношении эффектор/мишень. Также было отмечено предотвращение приживления ксенотрансплантатов опухолей поджелудочной железы на мышинных моделях и уменьшения размеров подкожных опухолей минимум в 3 раза. В целом, *ROR1* представляет собой многообещающий подход к иммунотерапии из-за его способности воздействовать на широкий спектр злокачественных новообразований [45].

Среди недифференцированных мелких круглоклеточных сарком общеизвестным стал ген *BCOR-CCNB3 (BCS)*. Демонстрируя последовательную сверхэкспрессию *BCOR*, опухоли имеют общие морфологические особенности с другими опухолями, несущими генетические изменения *BCOR*, включая внутреннюю тандемную дупликацию *BCOR (ITD)* и *BCOR-MAML3*. *BCOR* - то ген, который кодирует эпигенетический регулятор, участвующий в спецификации дифференцировки клеток и развития структуры тела, и принимает участие в неканоническом репрессивном комплексе поликомб. *BCOR* расположен на хромосоме X в локусе Xp11.4 и получил свое название от его действующего при взаимодействии корепрессора *BCL-6*, который усиливает опосредованную *BCL-6* репрессию транскрипции. По данным исследований *BCOR-CCNB3* демонстрирует экспрессию в солидных опухолях. В своих исследованиях Kao et al. показали, что почти в половине случаев опухолей мягких тканей *URCS* несут *ITD-BCOR*, тогда как Pierron et al. идентифицировали группу, характеризующуюся присутствием слитого гена *BCOR-CCNB3* с сверхэкспрессию образующегося химерного белка. В других работах часто обнаруживаются случаи в раз-

личных процентах в зависимости от анализируемой группы опухолей положительного результата BCOR – CCNB3 в научных работах Astolfi, Fiore, Melchionda, Indio, Bertuccio & Pession. Интересным результатом этого исследования является то, что все изменения BCOR, несущие SRBCS, генерируют общий кластер на уровне транскрипции, таким образом укрепляя точку зрения, согласно которой изменения BCOR, либо перестройки, вызывают общий патогенный путь, ведущий к аномальной активности комплекса BCOR-CCNB3 [38]. Также в недавнем времени появились данные, что опухоли с генетическими аномалиями BCOR, включая BCOR-CCNB3, BCOR-MAML3 и BCOR ITD (внутренние тандемные дупликации), имеют значительное перекрытие/наложение не только на уровне экспрессии генов из-за повышающей регуляции BCOR, но и морфологически (40) что требует дальнейшего изучения. В свою очередь иммуногистохимическое окрашивание BCOR является высокочувствительным маркером для SBRCT с аномалиями BCOR и может использоваться в

качестве полезного диагностического маркера в этих различных молекулярных подгруппах [49].

Таким образом, крайне неблагоприятный прогноз при рецидивировании ОССЮ не вызывает никаких сомнений. Можно отметить, что на сегодняшний день существует множество различных прогностических предвестников при опухолях семейства саркомы Юинга, требующие детального изучения для улучшений клинической работы врача и прогноза заболевания для пациентов. Такими, вероятно, прогностически значимыми маркерами могут быть поли-АДФ-полимераза, рецепторная тирозинкиназа и протоонкоген BCOR-CCNB3, детерминируя на опухолевых клетках ОССЮ, позволят стратифицировать лечение, основываясь на молекулярно-генетических особенностях и прогнозировать исходы заболевания, интегрируя клиническую, иммуногистохимическую и молекулярную информацию даст возможность в ближайшем будущем, улучшить качество жизни пациентов, подарив им шанс на новую жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, Kovar H, Grimer R, Whelan J, Claude L, Delattre O, Paulussen M, Picci P, Sundby Hall K, van den Berg H, Ladenstein R, Michon J, Hjorth L, Judson I, Luksch R, Bernstein ML, Marec-Bérard P, Brennan B, Craft AW, Womer RB, Juergens H, Oberlin O. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27):3036-46.
2. O Delattre, J Zucman, B Plougastel, C Desmaze, T Melot, M Peter, H Kovar, I Joubert, P de Jong, G Rouleau. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature.*1992; 359:162-165.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2017 Sub (1973-2015 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2016 Counties [Database]. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2018, based on the November 2017 submission. Last accessed October 05, 2020. <https://seer.cancer.gov/data/>
4. Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 2014;120 (16): 2497-506.
5. Suvà ML, Riggi N, Stehle JC.: Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69 (5): 1776-81.
6. Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A. Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. *Cancer Cell.*2007;11 (5): 421-9.
7. Froeb D, Ranft A, Boelling T. Ewing sarcoma of the hand or foot. *Klin Padiatr* 2012; 224 (6): 348-52.
8. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB: Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30 (6): 425-30.
9. Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979–1999. *Cancer.* 2002; 94(2):561–569.
10. Shankar AG, Ashley S, Craft AW, Pinkerton CR. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(3):141–147.
11. Ferrari S, Luksch R, Hall KS. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(6): 994–999.
12. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51(3): 334–338.
13. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(4): 549–553.
14. Bacci G, Longhi A, Ferrari S. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(9): 974–979.

15. Doorninck JA, Ji L, Schaub B.: Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1989-94.
16. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1982-8.
17. David Van Mater Lars Wagner Department of Pediatrics, Division of Hematology/Oncology, Duke University, Durham, NC, USA. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches *OncoTargets and Therapy* 2019; 12: 2279–2288.
18. Machado I, Lopez-Guerrero JA, Scotlandi K, Picci P, Llombart-Bosch A. Immunohistochemical analysis and prognostic significance of PD-L1, PD-1, and CD8+tumor-infiltrating lymphocytes in Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT). *Virchows Arch*. 2018; 472(5): 815–824.
19. Brenner JC, Feng FY, Han S, Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ: PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012; 72: 1608-1613.
20. Cote G., Choy E., Update in Treatment and Targets in Ewing Sarcoma *Hematol Oncol Clin N Am* 27: 2013: 1007–1019.
21. Delattre O, Zucman J, Plougastel B. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 1992; 359: 162-165.
22. Leavey P, Mascarenhas L, Marina N. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(3): 334–338.
23. Stahl M., Ranft A., Paulussen M. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(4): 549–553.
24. Bacci G, Longhi A, Ferrari S. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(9):974–979.
25. Rodriguez-Galindo C, Billups C, Kun L. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979–1999. *Cancer*. 2002; 94(2):561–569.
26. Shankar A., Ashley S., Craft A., Pinkerton C. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40(3): 141–147.
27. Ferrari S., Luksch R., Hall K.. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(6): 994–999.
28. Machado I., Lopez-Guerrero J., Scotlandi K., Picci P., Llombart-Bosch A. Immunohistochemical analysis and prognostic significance of PD-L1, PD-1, and CD8+tumor-infiltrating lymphocytes in Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT). 2018;472(5):815–824.
29. Brenner J., Feng F., Han S.. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012;72:1608-1613
30. Morales J, Li J, Ying Dong F., Bey E, Patel M, Gao J., Boothman D. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Critical Rev Eukaryot Gene Expr*. 2014; 24(1): 15–28.
31. Юрченко Д.Ю., Бурцев Д.В., Кузнецов С.А., Сагакянц А.Б., Мкртчян Г.А., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П., Куштова Л.Б. Некоторые особенности молекулярно-генетического патогенеза Саркомы Юинга. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18(4): 257–263.
32. Brenner J., Ateeq B., Li Y., Yocum A., Cao Q., Asangani I., Patel S., Wang X., Liang H., Yu J., Palanisamy N., Siddiqui J., Yan W., Cao X., Mehra R., Sabolch A., Basrur V., Lonigro R., Yang J., Tomlins S., Maher C., Elenitoba-Johnson K., Hussain M.. Mechanistic Rationale for Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in ETS Gene Fusion-Positive Prostate Cancer. *Cancer Cell*. 2011 May 17; 19(5): 664–678.
33. Stewart E, Goshorn R, Bradley C, Griffiths LM, Benavente C, Twarog NR, Miller GM, Caufield W, Freeman BB 3rd, Bahrami A, Pappo A, Wu J, Loh A, Karlström Å, Calabrese C, Gordon B, Tsurkan L, Hatfield MJ, Potter PM, Snyder SE, Thiagarajan S, Shirinifard A, Sablauer A, Shelat AA, Dyer MA. Targeting the DNA repair pathway in Ewing sarcoma. *Cell Rep*. 2014 Nov 6; 9(3): 829-41.
34. Cote GM, Choy E. Update in treatment and targets in Ewing sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Oct; 27(5): 1007-19.
35. Brenner JC, Feng FY, Han S, Patel S, Goyal SV, Bou-Maroun LM, Liu M, Lonigro R, Prensner JR, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012 Apr 1; 72(7): 1608-13.

36. Choy E, Butrynski JE, Harmon DC, Morgan JA, George S, Wagner AJ, D'Adamo D, Cote GM, Flamand Y, Benes CH, Haber DA, Baselga JM, Demetri GD. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer*. 2014 Nov 5; 14:813.
37. Bailey K, Cost C, Davis I, Glade-Bender J, Grohar P, Houghton P, Isakoff M, Stewart E, Laack N, Yustein J, Reed D, Janeway K, Gorlick R, Lessnick S, DuBois S, Hingorani P. Emerging novel agents for patients with advanced Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force. *F1000Res*. 2019 Apr 15;8: F1000 Faculty Rev-493.
38. Van Mater D, Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches. *Onco Targets Ther*. 2019 Mar 27;12:2279-2288.
39. Machado I, López-Guerrero JA, Scotlandi K, Picci P, Llombart-Bosch A. Immunohistochemical analysis and prognostic significance of PD-L1, PD-1, and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT). *Virchows Arch*. 2018 May;472(5):815-824.
40. Ashley A, Kowalewski R, Lor Randall, Stephen L, Lessnick. *Cell Cycle Deregulation in Ewing's Sarcoma Pathogenesis*. *Sarcoma*, vol. 2011, Article ID 598704, 10 pages, 2011.
41. Patrick J, Grohar A, Lee J, Helman B A. Department of Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine and the Monroe Carrell Junior Children's Hospital, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, 2220 Pierce Ave, PRB 397, Nashville, TN. Prospects and challenges for the development of new therapies for Ewing sarcoma United States b Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, United States, 37232-6310.
42. Nacev BA, Tap WD. TOMAS: revisiting PARP inhibitor combination therapy. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1269-1270.
43. Elmacken M, Aradhana A, Ayello J. ROR1 expressing neuroblastoma, medulloblastoma, and Ewing's sarcoma can be effectively targeted with nk cells modified to express an anti ROR1 chimeric antigen receptor (CAR). *Cytotherapy*. 2015; 17(6):48
44. Gohil SH, Paredes-Moscossa SR, Harrasser M, Vezzalini M, Scarpa A, Morris E, Davidoff AM, Sorio C, Nathwani AC, Della Peruta M. An ROR1 bi-specific T-cell engager provides effective targeting and cytotoxicity against a range of solid tumors. *Oncoimmunology*. 2017 May 17;6(7):e1326437.
45. Astolfi A, Fiore M, Melchionda F, Indio V, Bertuccio SN, Pession A. BCOR involvement in cancer. *Epigenomics*. 2019 May;11(7):835-855
46. Tangutoori S, Baldwin P, Sridhar S. PARP inhibitors: A new era of targeted therapy. *Maturitas*. 2015 May;81(1):5-9.
47. Kao YC, Owosho AA, Sung YS, Zhang L, Fujisawa Y, Lee JC, Wexler L, Argani P, Swanson D, Dickson BC, Fletcher CDM, Antonescu CR. BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcomas: A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2018 May;42(5):604-615.
48. Kao YC, Sung YS, Zhang L, Jungbluth AA, Huang SC, Argani P, Agaram NP, Zin A, Alaggio R, Antonescu CR. BCOR Overexpression Is a Highly Sensitive Marker in Round Cell Sarcomas With BCOR Genetic Abnormalities. *Am J Surg Pathol*. 2016 Dec;40(12):1670-1678.
49. Nathalie G., Douglas S., Dirksen U., Lewis I, Ferrari S., Deley M., Kovar H., Grimer R., Whelan J., Claude L., Delattre O., Paulussen M., Picci P., , Ladenstein R, Michon H, Hjorth L., Judson I., Luksch R., Marec-Bérard P., Brennan B., Craft A., Womer R., Juergens Y., and Oberlin O.J. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33. 10.1200/JCO.2014.59.5256.
50. Baldauf1 M., Orth M., Dallmayer M., Marchetto A., Gerke H., Rubio R., Merve M., Musa J., Knott M., Ohmura S., Li J., Akpolat N., Akatli A., Özen O., Dirksen U, Baumhoer D., Sannino G., Kirchner T., Grünwald T. Robust diagnosis of Ewing sarcoma by immunohistochemical detection of super-enhancer-driven EWSR1-ETS targets. *Oncotarget*, 2018; 9(2): 1587-1601.

Для корреспонденции:**Байтурова Сания Муратбековна,**

здетский онколог-гематолог АО «НЦПДХ»

e-mail: baitur4ik@mail.ru

тел.: +77013565852

УДК 616-002-053.2-071-08:578.834.1

¹ДЖАКСЫБАЕВА И.С., ¹БОРАНБАЕВА Р.З., ²КАТАРБАЕВ А.К.

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы

В статье представлен обзор иностранных и отечественных научных работ по изучению COVID-19 и ассоциированным с ней мультисистемным воспалительным синдромом (МВС). Описаны эпидемиологические данные, особенности клинических и лабораторных изменений при COVID-19 и МВС у детей. Также рассмотрена тактика введения этих детей в соответствии с клиническим протоколом одобренным министерством здравоохранения Республика Казахстан.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, дети, мультисистемный воспалительный синдром.

(Для цитирования: Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Катарбаев А.К. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей и постинфекционные последствия. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):48-54.)

¹ДЖАҚСЫБАЕВА И.С., ¹БОРАНБАЕВА Р.З., ²ҚАТАРБАЕВ Ә.Қ.

БАЛАЛАРДАҒЫ КОРОНОВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 ЖӘНЕ ПОСТИНФИКЦИЯЛЫҚ САЛДАРЫ

¹«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

²«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы

Мақалада балалардағы covid-19 және онымен байланысты мультисистемалық қабыну синдромын (МҚС) зерттеу бойынша шетелдік және отандық ғылыми жұмыстарға шолу жасалады. Эпидемиологиялық деректер, балалардағы COVID-19 және МВС кезіндегі клиникалық және зертханалық өзгерістердің ерекшеліктері сипатталған. Сондай-ақ, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі мақұлдаған клиникалық хаттамаға сәйкес осы балаларды жүргізу тактикасы қаралды.

Түйінді сөздер: COVID-19, SARS-CoV - 2, Балалар, көп жүйелік қабыну синдромы.

(Сілтеме үшін: Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Катарбаев Ә.Қ. Балалардағы короновирустық инфекция COVID-19 және постинфекциялық салдары. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):48-54.)

¹ЖАХУБАЕВА I.S., ¹БОРАНБАЕВА R.Z., ²КАТАРБАЕВ А.К.

CORONAVIRAL COVID-19 INFECTION IN CHILDREN AND POST-INFECTIIONAL EFFECTS

¹Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery, Almaty

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

The article presents a review of foreign and domestic scientific works on the study of COVID-19 and associated Multisystem inflammatory syndrome (MVS) in children. Epidemiological data, features of clinical and laboratory changes in COVID-19 and MVS in children are described. The tactics of introducing these children in accordance with the clinical Protocol approved by the Ministry of health of the Republic of Kazakhstan were also considered.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, children, multisystem inflammatory syndrome.

(For citation: Jaxybaeva I.S., Boranbaeva R.Z., Katarbaev A.K. Coronaviral COVID-19 infection in children and post-infectiional effects. Peditriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery. 2020;3-4 (101-102):48-54.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день в мире зарегистрировано 60 701 210 случаев COVID-19, прирост за сутки 1%, показатель летальности 2,4%. В СНГ зарегистрировано 2 906 966 случаев, прирост за сутки составил 1,4%, летальность 1,7%. По данным министерства здравоохранения Республики Казахстан за период пандемии было зарегистрировано 128 400 ПЦР (+) и 41 595 ПЦР (-) случаев COVID-19.

В первой группе ежесуточный прирост составил 0,64%, показатель заболеваемости 682,5 на 100 тыс. населения, во второй группе прирост 0,41% и показатель заболеваемости 221,5 случаев на 100 тыс. населения. Показатель летальности в обеих группах 1%. Таким образом на сегодняшний день COVID-19 является самой актуальной проблемой во всем мире.

ЦЕЛЬ

Данного обзора - на основании научных публикаций дать эпидемиологическую, клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику COVID-19 и мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила COVID-19 пандемией. COVID-19 вызывается SARS-CoV-2, новым вирусом с одноцепочечной РНК, принадлежащим к роду *Coronavirus*, который появился в декабре 2019г. в городе Ухань, Китай. Этот вирус имеет 79,5% идентичной последовательности с SARS-CoV, который был ответственен за вспышку тяжелой пневмонии в Китае и ряде других стран в 2002 году и на 96,2% с SARS-подобным коронавирусом у летучих мышей, что возможно указывает на межвидовую передачу [1,2].

Дети любого возраста могут заразиться COVID-19, но заболевают реже, чем взрослые. Однако с наступлением второй волны в некоторых странах идет тенденция к увеличению частоты заболевания среди детей, так по состоянию на 20 ноября 2020 г. среди людей до 20 лет в Корее зарегистрировано 19% случаев, а в США 11,8% [3,4,5]. В Казахстане на момент написания статьи зарегистрировано 4185 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у детей, что составляет 3,3%. Такая разница в заболеваемости в разных странах может быть связана с доступностью и политикой тестирования (в начале пандемии в некоторых странах тестировали только детей контактных с COVID-19, затем только госпитализированных с симптомами), а также с тем, что инфекция у детей протекает в легкой форме или без симптомов [6].

Передача от человека к человеку (в основном внутри семьи) является основным путем заражения. Дети могут заразиться при вдыхании крупных капель, образующихся при кашле или чихании, или при контакте с зараженной поверхностью [7].

Предполагается, что у детей, по сравнению со взрослыми, может быть более низкая экспрессия

рецепторов ACE-2 в пневмоцитах легких типа II, что защищает их от тяжелых клинических проявлений COVID-19. Другие иммунологические механизмы, такие как ранний и высокий поликлональный ответ В-клеток на SARS-CoV2 с продуцированием значительного количества плазмобластов и высокий уровень естественных клеток-киллеров, также могут способствовать объяснению этой возрастной характеристики [8].

Инкубационный период у детей и подростков варьирует от 2 до 14 дней (в среднем 5–7 дней). Обычно выздоровление наступает через 1-2 недели после начала заболевания. Как пациенты с симптомами, так и бессимптомные носители могут быть источником передачи SARS-CoV2 [9,10].

Анализ распределения по возрастным группам, представленный Итальянским национальным институтом здоровья, показал, что из 4244 педиатрических случаев с микробиологическим диагнозом инфекции 566 (13,3%) были моложе 2 лет, 745 (17,6%) в возрасте 2–6 лет и 2,933 (69,1%) случаев составили дети от 7 до 17 лет. Средний возраст составил 7,6 лет [3,9]. Среди 846 946 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у детей младше 17 лет, о которых было сообщено Центрам по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США к 21 ноября 2020 г., 82% случаев были зарегистрированы в возрасте от 5 до 17 лет и 18 процентов - в возрасте от 0 до 4 лет. Из них 0,5–6,1% были госпитализированы и только 0,6–2% поступили в отделения интенсивной терапии. Существенных различий в заболеваемости по полу не наблюдалось. Смертность в каждой возрастной группе составила 0,1% [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Хотя клинические данные у детей с COVID-19 разнообразны, наиболее частыми симптомами являются лихорадка и кашель [11]. В систематических обзорах, включавших 131 исследование в 26 странах, информация о симптомах была доступна для 5188 де-

тей в возрасте от 0 до 9 лет и 12 689 детей в возрасте от 10 до 19 лет [12].

В возрастной группе от 0 до 9 лет самым частым симптомом была лихорадка наблюдавшаяся у 46% детей, кашель был у 37%, головная боль у 15% детей,

диарея у 14%, боль в горле и ринорея у 13%, миалгия, тошнота и рвота в 10% случаев, одышка регистрировалась у 7% детей, боль в животе у 7%, потеря запаха или вкуса только у 1% [12-15].

В группе детей в возрасте от 10 до 19 лет самым частым симптомом в отличии от предыдущей группы была головная боль, которую отмечали 42% детей, кашель был у 41% больных, лихорадка регистрировалась немного реже, чем у детей от 0-9 лет (35%), миалгия и боль в горле отмечалась в 3 раза чаще, чем у детей младшего возраста. Одышка наблюдалась почти в два раза чаще чем у детей в младшей возрастной группы (16%). Симптомы со стороны ЖКТ такие, как диарея (14%), тошнота и рвота (10%) и боль в животе (8%) по частоте встречаемости не отличались от предыдущей группы. По-

теря запаха или вкуса наблюдалась у 10% детей и подростков. [12-15].

О кожных изменениях сообщалось не часто. В ряде случаев были описаны макулопапулезные и везикулярные высыпания, а также временное ретикулярное ливедо и крапивница. В последнее время в педиатрической практике все чаще регистрируют красновато-пурпурные узелки на дистальных отделах пальцев (иногда называемые «пальцы COVID»), похожие по внешнему виду на обморожение [16-19].

В исследовании, включавшем 46 детей младше 12 месяцев из детской больницы Уханя у 87% детей, заболевание протекало в средней степени тяжести, у 8,7% бессимптомно или в легкой форме, в критической у 2 (4.3%) пациентов. Симптомы включали жар, кашель, одышку, рвоту и непереносимость пищи [20-22].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

В ранее упомянутом систематическом обзоре, обобщившем основные лабораторные исследования 655 детей (38 исследований) общий анализ крови был в пределах нормы у большинства пациентов, менее одной пятой из них (17,1%) имели низкий уровень лейкоцитов, а также лимфо- или нейтропению (13,3%). Повышенные воспалительные индексы, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) наблюдались у одной трети больных (31,1%). Креатининаза (КФК) и ферменты печени также были изменены, что показали 14,5% и 12,4% всех пациентов, соответственно [12].

Еще в одном систематическом обзоре, включавшем 157 детей с COVID-19, которые не были включены в предыдущий обзор, повышение уровня лак-

татдегидрогеназы (ЛДГ) было одним из частых лабораторных отклонений, которое наблюдалось у 21,6% детей [23].

В исследовании проведенным в Великобритании из 52 стационарных пациентов 24 (46%) имели креатинин сыворотки выше референтного значения, а 15 (29%) соответствовали диагностическим критериям острого повреждения почек (ОПП) [24]. Большинство случаев ОПП произошло у детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, и у детей с МВС. Ни одному из детей с ОПП не потребовалась биопсия почки или постоянная заместительная почечная терапия. Креатинин сыворотки снизился до нормальных референтных значений во время госпитализации у всех детей.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рентгенограмма грудной клетки, УЗИ легких и компьютерная томография грудной клетки обычно используются в качестве методов диагностики у пациентов с COVID-19.

Типичные результаты рентгенограммы грудной клетки включают инфильтрацию бронховаскулярных пучков, снижение прозрачности и обширное пятнистое уплотнение. Ультразвук легких обычно показывает утолщение и неровности плевральной линии, субплевральные уплотнения, сходящиеся линии В вплоть до белого изображения легкого в наиболее тяжелых случаях с исчезновением линий А.

На КТ грудной клетки выявляют специфические для COVID-19 помутнения «матовые стекла», локальные или двусторонние пятнистые тени и ретикулярные узоры с интерстициальным утолщением и редко узелками [25].

Результаты КТ органов грудной клетки различны и могут выявляться до появления симптомов. В ранее упомянутом систематическом обзоре, среди 605 детей, прошедших компьютерную томографию, у 33% были нормальные результаты, у 29% картина «матового стекла», у 27% - неспецифические односторонние изменения, а у 23% - двусторонние изменения [12].

ЛЕЧЕНИЕ

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у детей Республики Казахстан, при наличии у ребенка бессимптомной формы следует ограничиться изоляцией и наблюдением в течении 14 дней. При легкой форме и средней степени тяжести без пневмонии показано обильное питье и назначение симптомати-

ческой терапии в виде жаропонижающих препаратов при повышении температуры выше 38,5 градусов, содержащих парацетамол или ибупрофен. В случае наличия диареи назначается регидрационная пероральная терапия. Показаний к противовирусной терапии у детей нет, в связи с отсутствием доказательств эффективности препаратов этой группы. Антибиоти-

котерапия показана при наличии признаков вторичной бактериальной инфекции. При среднетяжелом течении с пневмонией, но без дыхательной недостаточности (ДН) у детей до 5 лет допустимо назначение эмпирической антибактериальной терапии. При наличии клинических проявлений вторичной бактериальной инфекции или пневмонии (не начинать терапию с антибиотиков широкого спектра действия) и в случае выявления:

-внебольничной типичной пневмонии (пневмококковой) - амоксициллин; при предшествующем лечении антибиотиками амоксициллин/клавуланат или цефтриаксон в возрастных дозировках;

-атипичной внебольничной пневмонии – макролиды;

-нозокомиальной пневмонии/бактериальной суперинфекции – эмпирический выбор с переходом на

препарат по результатам микробиологических исследований на чувствительность [26].

В случае тяжелого течения COVID-19 с пневмонией и ДН дополнительно назначаются антикоагулянты нефракционированный гепарин 100-200 МЕ/кг/сут., под контролем коагулограммы и ГКС дексаметазон 8-10 мг/м², в/в или метилпреднизолон 0,5-1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов при неблагоприятном прогнозе и риске развития ОРДС и сепсиса. Продолжительность в зависимости от состояния ребенка. В случае наличия у ребенка угрожающих состояний перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При наличии у ребенка, сопутствующего или хронического заболевания проводить медикаментозную терапию в соответствии с клиническими проявлениями [26].

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ (МВС)

После того как в Европе прошла первая волна коронавирусной инфекции COVID-19 был впервые описан новый синдром у детей и подростков, получивший название «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (другие названия Кавасаки - подобный синдром, в иностранной литературе Paediatric inflammatory multisystem syndrome - PIMS-TS; Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), который, вероятно, связан с инфекцией SARS-CoV-2. Первые сообщения появились в Великобритании и Италии, а затем и по всему миру. Клинические и лабораторные особенности этого синдрома напоминают такие известные заболевания, как болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов [27].

Хотя частота возникновения МВС не известна, это, по-видимому, редкое осложнение COVID-19 у детей. В одном из отчетов предполагаемая частота лабораторно подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у лиц младше 21 года составляла 322 случая на 100 000, а частота MIS-C составляла 2 случая на 100 000 [28].

Патофизиология МВС не известна. Предполагают, что синдром является результатом отсроченного иммунного ответа на вирус. Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает аномальный иммунный ответ, не известны. Предлагается постинфекционный процесс, основанный на времени роста этих случаев по сравнению с пиком случаев COVID-19, который составляет примерно 4-6 недель. [26]. У многих детей с МВС отрицательная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на SARS-CoV-2, но положительная серология, что также подтверждает гипотезу о том, что МВС связан с иммунной дисрегуляцией, возникающей после острой инфекции. Исследование, посвященное изучению вирусных последовательностей SARS-CoV-2 у 11 детей с МВС, не обнаружило каких-либо различий

по сравнению с вирусными последовательностями у детей с острым COVID-19 без МВС. Эти предварительные данные предполагают, что вирусные факторы с меньшей вероятностью объясняют, почему у некоторых детей развивается мультисистемное воспаление после инфекции SARS-CoV-2, а у других - нет. Более вероятно, что факторы хозяина ответственны за аномальный воспалительный ответ при МВС. [29].

13 мая Центры по контролю за заболеваниями (CDC) выпустили рекомендацию, устанавливающую следующее определение для подлежащего регистрации случая MIS-C [28].

- 1) Лицо в возрасте <21 года
- 2) Клинические критерии:
 - Минимальная 24-часовая история субъективной или объективной лихорадки $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$
 - Тяжелое заболевание, требующее госпитализации
 - Поражены две или более системы органов (например, сердечная, почечная, респираторная, гематологическая, желудочно-кишечная, дерматологическая, неврологическая)
- 3) Наличие лабораторных доказательств воспаления, включающих одно или несколько из следующего:
 - Повышенный СРБ, СОЭ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ или ИЛ-6;
 - Повышенные нейтрофилы или пониженные лимфоциты;
 - Низкий альбумин
- 4) Лабораторные или эпидемиологические доказательства инфекции SARS-CoV-2:
 - Положительный результат теста на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР или ИФА на антитела
 - Контакт COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов
- 5) Альтернативный диагноз отсутствует.

Врачи в различных центрах по всему миру создали протоколы лечения, основанные на конкретных симптомах, предшествующем лечению аналогичных состояний, таких как болезнь Кавасаки или руководствовались принципами лечения COVID-19 у взрослых пациентов. Так и в нашей стране был создан протокол лечения коронавирусной инфекции и мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Если есть подозрение или диагноз МВС, следует использовать многопрофильный командный подход, а именно рассмотрения каждого случая мультидисциплинарной комиссией: команды кардиологов, ревматологов, пульмонологов, онкологов/гематологов, нефрологов, иммунологов инфекционистов, реаниматологов. При постановке диагноза ребенок должен получать лечения в стационарах городского, областного и республиканского уровня с отделением интенсивной терапии. Так как у детей с МВС есть высокий риск развития аневризм коронарных артерий и токсического шока, лечение должно быть своевременным и ранним. Только при таком подходе можно надеяться на благоприятный исход заболевания [26].

Базисная терапия МВС у детей основана на применении таких групп препаратов, как иммуноглобулины, глюкокортикостероиды, антибиотиками, биологические препараты, антикоагулянтами и ацетилсалициловая кислота с дозами и схемами лечения которых вы можете ознакомиться в упомянутом протоколе.

Последний систематический обзор, опубликованный 4 сентября 2020 года, включил 39 обсервационных исследований общим числом 662 пациента [30]. Половина детей были мальчиками (52,3%), средний возраст составил 9,4 лет. Лихорадка была самым частым симптомом и наблюдалась у 100% детей, симптомы со стороны ЖКТ (боль в животе, диарея, рвота, потеря аппетита) наблюдались у 73,7%, сыпь у 56,3%,

конъюнктивит был у половины детей (52%), хейлит и отек языка у 31%, отек конечностей у 19,3%, боли в горле у 8,9%, миалгии и лимфаденопатия наблюдались почти у 14%, головные боли у 19,5% детей. Респираторные симптомы включали одышку у 18,3%, кашель у 13% и ринорею или заложенность носа у 7,1% детей. Лабораторные изменения были представлены следующими отклонениями: средний процент нейтрофилов был повышен до $80,7 \pm 7,8\%$, в то время как средний процент лимфоцитов был низким - $9,8 \pm 0,8\%$. С-реактивный белок ($160 \pm 6,9$ мг/л), ферритин ($977 \pm 55,8$ нг/мл) и прокальцитонин ($30,5 \pm 2,1$ нг/мл) были заметно увеличены. Кардиальные маркеры, тропонин, натрийуретический пептид головного мозга и прогормон были чрезвычайно повышены и составили $494 \pm 37,6$ нг/л, 3604 ± 352 пг/мл и 5854 ± 743 нг/л, соответственно. Эхокардиограммы были выполнены у 581 из 662 пациентов (87,8%). У половины (54,0%) детей была аномальная эхокардиограмма. Наиболее частым изменением было пониженная фракция выброса левого желудочка ($n = 262, 45,1\%$). Аневризмы возникли у 47 пациентов (8,1%) [30].

Внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) было наиболее часто применяемым препаратом ($n=506, 76,4\%$), за ним следовали вазоактивные препараты ($n=347, 52,3\%$) и кортикостероиды ($n=347, 52,3\%$), антикоагулянты ($n=172, 25,8\%$), аспирин ($n=111, 16,8\%$), антибиотики ($n=108, 16,3\%$), ингибиторы интерлейкина 1 ($n=56, 8,5\%$), ингибиторы интерлейкина 6 ($n=40, 6\%$).

71% детей с диагнозом МВС были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. ИВЛ и экстракорпоральная мембранная оксигенация потребовались 147 (22,2%) и 29 (4,4%) пациентам соответственно. Острое повреждение почек (ОПП) возникло у 108 (16,3%) пациентов. Шок развился у 60,1% (398), умерли 11 детей (1,7%) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Анализ литературного обзора показал, что имеется тенденция к увеличению числа заболеваний COVID-19 среди детей, что может быть связано с улучшением и доступностью методов диагностики;

2) Больше половины зарегистрированных случаев COVID-19 приходится на школьный и подростковый возраст;

3) Особенностью течения COVID-19 у детей являются следующие: у пациентов старшего возраста (>9 лет) в 2 раза чаще регистрировалась одышка, у детей младше 9 лет в 3 раза реже встречались головная боль, миалгия, боль в горле и в 10 раз реже отмечалась потеря запаха и вкуса. Таким образом нами отмечена возрастная зависимость клинического течения коронавирусной инфекции у детей;

4) В начале пандемии ряд исследований предполагали, что дети имеют более высокую устойчивость к COVID-19, и заболевание имеет легкое течение. На-

пример, исследование 171 ребенка с подтвержденным COVID-19 показало, что только три случая потребовали госпитализации в отделение интенсивной терапии и наблюдалась только одна смерть. Анализ показал, что мультисистемный воспалительный синдром ассоциированный с SARS-CoV-2 у детей может привести к тяжелому течению заболевания и различным осложнениям;

5) По мнению многих ученых МВС является поствирусной иммунологической реакцией на COVID-19.

Проведенный нами анализ показал, что многие вопросы течения COVID-19 остаются открытыми: истинная распространенность заболеваемости COVID-19 и МВС среди детей, иммунный ответ детей в зависимости от возраста на внедрения в организм SARS-CoV-2, катamnестический анамнез после перенесенного МВС. Таким образом любая научно - исследовательская работа направленная на изучения течения COVID-19 у детей является ценной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang M., Yan M., Xu H., Liang W., Kan B., Zheng B., Chen H., Zheng H., Xu Y., Zhang E., Wang H., Ye J., Li G., Li M., Cui Z., Liu Y.F., Guo R.T., Liu X.N., Zhan L.H., Zhou D.H., Zhao A., Hai R., Yu D., Guan Y., Xu J. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1860-5.
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
3. Statistica. Distribution of Coronavirus cases in Italy as of November 7, 2020. <https://www.statista.com/statistics/1103023/coronavirus-cases-distribution-by-age-group-italy>.
4. Age distribution of coronavirus (COVID-19) cases in South Korea as of November 20, 2020. <https://www.statista.com/statistics/1102730/south-korea-coronavirus-cases-by-age>.
5. Di Nardo M., van Leeuwen G., Loreti A., Barbieri M.A., Guner Y., Locatelli F., Ranieri V.M. A literature review of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV2) infection in neonates and children. *Pediatr Res.* 2020;17(5):1065-5.
6. Hong, H., Wang, Y., Chung, H. T., Chen, C. J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr. Neonatol.* 2020; 61:131-132.
7. Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla F. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000749.
8. Ludvigsson, J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-1095.
9. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-1776.
10. CDC COVID data tracker. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to the CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics>.
11. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M., Ferrari M., Pusiol A., Nocerino A., Vidal E., Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-1046.
12. Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance. 19. *Weekly* 2020;69(24):759–765
13. Hoang A., Chorath K., Moreira A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *Clinical Medicine* 2020; 24:100433.
14. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):702-710.
15. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020; 383:187-189.
16. Galván Casas C., Catal A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A., Navarro Fernández I., Ruiz-Villaverde R., Falkenhain-López D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C., Morillas-Lahuerta V., Cubiró X., Figueras Nart I., Selda-Enriquez G., Romani J., Fustà-Novell X., Melian-Olivera A., Roncero Riesco M., Burgos-Blasco P., Sola Ortigosa J., Feito Rodriguez M., García-Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71-77.
17. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):212-213.
18. Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):700-701.
19. Herman A., Peeters C., Verroken A., Isabelle T., Dominique T., Liliane M., Claire D., Damien G., Cedric H., Marie B. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020;156(9):998–1003
20. Vanhems P., Endtz H., Dananché C. Comparison of the Clinical Features of SARS-CoV-2, other Coronavirus and Influenza Infections in Infants Less than 1-Year-Old. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39:157-160.

21. Grimaud E., Challiol M., Guilbaud C., Delestrain C., Madhi F., Ngo J., Epaud R., Nattes E. Delayed acute bronchiolitis in infants hospitalized for COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(9):2211-2212.
22. Xinghua L., Jianqiao T., Rong X., Wei L., Jianying C., Yan G., Bo Z., Yue Z., Juanjuan W., Cao P., Xiao L. Clinical and Epidemiological Features of 46 Children <1 Year Old With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China: A Descriptive Study. *J Infect Dis.* 2020;222 (3):1293-1296.
23. Wu H., Zhu H., Yuan C., Yao C., Luo W., Shen X., Wang J., Shao J., Xiang Y. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA network open.* 2020;3(6):108-114.
24. Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M., Marks S.D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):28-29.
25. Peng Q.Y., Wang X.T., Zhang L.N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-850.
26. Боранбаев Р.З, Умешева К.А, Салиева С.С, Баешева Д.А., Абдрахманова С.Т., Малтабарова Н.А., Жубанышева К.Б., Божбанбаева Н.С., Манжуова Л.Н., Абентаева Б.А., Ишуова П.К., Майтбасова Р.С., Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Ильясова Б.С., Мусаева К.К. Коронавирусная инфекции COVID-19 у детей. Клинические протоколы МЗ РК -2020. *MedElement.* <https://diseases.medelement.com>
27. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., Rosenthal E.M., Muse A., Rowlands J., Barranco M.A., Maxted A.M., Rosenberg E.S., Easton D., Udo T., Kumar J., Pulver W., Smith L., Hutton B., Blog D., Zucker H. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347-358.
28. CDC Health Alert Network Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available online: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
29. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5619-5621.
30. Ahmed M., Advani S., Moreira A., Zoretic S., Martinez J., Chorath K., Acosta S., Naqvi R., Burmeister-Morton F., Burmeister F., Tarriela A., Petershack M., Evans M., Hoang A., Rajasekaran K., Ahuja S., Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *E Clinical Medicine.* 2020; 26:100527.

Для корреспонденции:

Джаксыбаева Индира Салиховна,
 PhD докторант 1-го года обучения по
 специальности «Медицина»
 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
 e-mail: ind.88@mail.ru
 тел.: 87059929525

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ӘӨЖ: 61.616.2

^{1,3}СЕЙСЕБАЕВА Р.Ж., ²САЙРАНҚЫЗЫ С.ШАЛА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ БРОНХ ӨКПЕ ДИСПЛАЗИЯСЫ
КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЗЕРТХАНАЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІНІҢ ЖИІЛІГІ¹С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті²Қазақстандық Медицина Университеті «ҚДСЖМ», Алматы³Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы

Мақсаты. БӨД дамыған шала туылған нәрестелер клиникалық, зертханалық белгілерінің ерекшеліктері мен жиілігін анықтау.

Зерттеу әдістері мен материалдары. Бронхөкпе дисплазиясы дамыған 111 нәрестенің медициналық құжатына ретроспективті зерттеу жүргізілді.

Нәтижелері және оны талдау. БӨД қалыптасқан нәрестелерде кеуде қуысының кернелуі 30,6%, жүктеме кезінде күшейетін ентігу 27,9 %, қабырғаралықтардың тартылуы 53,2 %, крепитациялаушы сырылдар 61,3 % байқалды. рН ≤7,0 аралас немесе метоболикалық ацидоз ауру нәрестелердің 10,8%, лейкоцитоз 43,2 %, СРА жоғарылауы 20,7 % - да анықталды.

Қорытынды. БӨД дисплазиясы дамыған шала туылған нәрестелерде тыныс жетіспеушілік симптомдары, рН ≤7,0 аралас немесе метоболикалық ацидоз, лейкоцитоз және СРА жоғарылауы бақылау тобымен салыстырғанда сенімді түрде жиі байқалды.

Кілт сөздер: бронхөкпе дисплазиясы, шала туған нәресте, қышқылды – сілтілі жағдай.

(Сілтеме үшін: Сейсебаева Р.Ж., Сайранқызы С. Шала туған нәрестелердегі бронх өкпе дисплазиясы клиникалық және зертханалық белгілерінің жиілігі. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):55-58.)

55

^{1,3}СЕЙСЕБАЕВА Р.Ж., ²САЙРАНҚЫЗЫ С.ЧАСТОТА КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ У
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ¹Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д.Асфендиярова²Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы³Казахский Национальный университет аль-Фараби, Алматы

Цель: установление частоты и особенностей клиничко–лабораторных признаков у недоношенных младенцев со сформированной БЛД.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное исследование медицинской документации 111 детей с бронхолегочной дисплазией.

Результаты. У недоношенных со сформированной БЛД достоверно чаще диагностировались такие симптомы как, вздутие грудной клетки у 30,6 %, одышка усиливающаяся при нагрузке у 27,9 %, втяжение межреберий у 53,2 %, крепетирующие хрипы у 61,3 %. Смешанный или метоболический ацидоз рН ≤7,0 у 10,8%, лейкоцитоз у 43,2 %, повышение СРБ обнаружено у 20,7 % детей с БЛД.

Заключение. У недоношенных детей со сформированной БЛД по сравнению с контрольной группой достоверно чаще встречались симптомы дыхательной недостаточности, смешанный или метоболический ацидоз рН ≤7,0, лейкоцитоз и повышение СРБ .

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенный новорожденный, кислотно – основное состояние.

(Для цитирования: Сейсебаева Р.Ж., Сайранқызы С. Частота клиничко – лабораторных признаков у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):55-58.)

^{1,3}SEISEBAYEVA R.ZH., ²SAYRANKYZY S.

FREQUENCY OF CLINIC - LABORATORY SIGNS IN PREMATURE CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

¹Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty²Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty³Al-farabi Kazakh National university, Almaty**Goal:** To determine the frequency and features of clinical and laboratory signs in premature infants with BPD**Materials and methods:** A retrospective study of medical records of 111 children with bronchopulmonary dysplasia was carried out.**Results.** In premature infants with developed BPD, symptoms such as swelling of the chest in 30.6%, dyspnea aggravated by exertion in 27.9%, retraction of the intercostal spaces in 53.2%, and crepitus wheezing in 61.3% were significantly more often diagnosed. Mixed or metabolic acidosis $pH \leq 7.0$ in 10.8%, leukocytosis in 43.2%, increased CRP was found in 20.7% of children with BPD.**Conclusion.** In premature infants with developed BPD, in comparison with the control group, the symptoms of respiratory failure, mixed or metabolic acidosis $pH \leq 7.0$, leukocytosis and increased CRP were significantly more frequent.**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, premature newborn, acid-base state.**(For citation:** Seisebayeva R.Zh., Sayrankyzy S. Frequency of clinic - laboratory signs in premature children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):55-58.)

ӨЗЕКТІЛІГІ

Бронхөкпе дисплазиясы (БӨД) анықтамасын Балғаш 1967 жылы Northway берген. Оның айтуы бойынша БӨД қатаң параметрлері қойылған жасанды өкпе аппаратында болған нәрестелердің созылмалы ауруы [1]. Бұл анықтама қазіргі таңда көптеген өзгерістерге ұшырады. Заманауи анықтамаларға сай БӨД, перинатальды кезеңде дамыған – негізінен шала туылған балалардың созылмалы өкпе ауруы, ол өкпенің барлық құрылымдық бөлімдерінің зақымдалуымен сипатталады және алғашқы респираторлық ауру мен жетілмеген өкпедегі тыныстық бұзылыстарды қарқынды емдеудің аралас әсерінен дамиды. Дерттің негізгі белгілері тыныс жетіспеушілігі және өмірінің 28 күнінен кейін де көрініп тұратын оттегіне тәуелділіктің өкпе рентгенограммасындағы өзгерістермен қатар жүруі [2].

Соңғы жылдары біздің елімізде де басқа мемлекеттердегідей бронхөкпе дисплазиясымен сырқаттанатын бала саны өсуін байқауға болады. Бұл жиілеу

2008 жылы Қазақстанның Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау Ұйымының (ДДСҰ) ұсыныстарына сай перинатальды кезеңді тіркеудің жаңа критерийлеріне өтуіне байланысты. 2015 жылы Қазақстан Республикасы бойынша БӨД диагнозымен диспансерлік есепте тек 3 бала тұрса, 2019 жылы мұндай балалардың саны 74 жеткен (Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығы, 2015–2019 жж.). Ресей ғалымдарының жекелеген зерттеулері бойынша, Курск аймағындағы БӨД аурушаңдық көрсеткіші 36,6: 1000 нәрестені құраған [3].

Науқастардың мүгедектіктігі, оларда қосалқы аурулардың байқалуы, жақын онжылдықта бронхөкпе дисплазиясы бар балалардың ересектер желісіне өтуі, аталған аурумен педиатрлардың жеткіліксіз хабардарлығы, аурудың диагностикасы мен емдеудегі қателіктердің жиілігі - БӨД клиникалық және зертханалық көрсеткіштерінің үнемі бақылаудың маңыздылығын көрсетеді.

ЗЕРТТЕУ МАҚСАТЫ

БӨД дамыған шала туылған нәрестелер клиникалық, зертханалық белгілерінің ерекшелері мен жиілігін анықтау.

ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ

Алматы қаласы Қалалық перинатальдық орталығының мұрағаттық материалдарының деректері бойынша 2013-2017 жылдар аралығында туып, бронхөкпе дисплазиясы дамыған нәрестелердің даму тарихына ретроспективті зерттеу жүргізілді. Негізгі топты БӨД дамыған 111 шала туған нәрестелер, ал бақылау тобын 109 БӨД дамымаған шалатуылған нәресте құрады.

Деректер жинау арнайы құрастырылған сауалнамаға медициналық құжаттардан (нәрестенің даму та-

рихы (№ 097/е нысан), босану тарихы (096/е нысан), жүкті және босанатын әйелдің алмасу картасы (113/е нысан)) клиникалық, функциональдық және зертханалық мәліметтерді енгізу арқылы жүзеге асырылды.

Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу SPSS 21-нұсқа компьютерлік бағдарламасы арқылы жасалды. Топтар арасындағы кейбір көрсеткіштердің жиілік айырмашылығын салыстыру үшін Стьюденттің t-критерийі қолданылды. Айырмашылықтар $P > 0,05$ болған жағдайда статистикалық мәнді деп есептелді.

НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОНЫ ТАЛДАУ

Біз жүргізген зерттеудің нәтижесі бойынша БӨД дамыған баланың 54,1±4,7% ұл, 45,9±4,7% қыздар құраса, бақылау тобында ұлдар 41,3±4,7, қыздар 58,7±4,7% болды.

БӨД жиілігі баланың туғандағы дене салмағына және гестациялық жасына кері пропорциональды болды, бұл көрсеткіштердің неғұрлым төмен болуы БӨД ауыр түріне сәйкес келеді [4,5]. Біздің зерттеудің де нәтижелері осы деректің шынайы екенін көрсетті. БӨД бар балалардың 55,0±4,7% гестациялық жасы 22-27 аптада туған нәрестелер, ал 43,2±4,7% жүктіліктің 28-33 аптасында туды. Бақылау тобында 43,1±4,7% гестациялық жасы 22-27 аптада туған, 56,0±4,8% жүктіліктің 28-33 аптасында туған нәрестелер. Нәрестелердің гестациялық жасы 1 – кестеде көрсетілген.

Кесте 1- Нәрестелердің гестациялық жасы

Гестациялық жасы	Негізгі топ n = 111	Бақылау тобы n = 109
22 – 27 апта	55,0±4,7 %	43,1±4,7 %
28 – 33 апта	43,2±4,7 %	56,0 ±4,8 %

Нәрестелердің туғандағы дене салмағы: негізгі топта экстремальды төмен салмақпен 69,4±4,4%, өте төмен салмақпен 21,6±3,9%, төмен салмақпен 9±2,7% нәресте болды. Бақылау тобында экстремальды төмен салмақпен 78,9±3,9% нәресте, өте төмен салмақпен 19,3±3,8%, төмен салмақпен 1,8±1,3% нәресте туды. Төмен дене салмағымен туған нәрестелер саны негізгі топта сенімді жиілікпен кездесті (p=0,05).

Бақыланған екі топта да аса шала туылған нәрестелердің басым болуына байланысты барлығында да тері асты – май қабаты жұқа болды. БӨД қалыптасқан нәрестелердің 64,0±4,6% тері жамылғысының түсі боз қызғылт болса, бұл белгі ауру қалыптаспаған нәрестелердің 46,8±4,8% - да кездесті. Негізгі топта терінің сұр реңі 38,7±4,6% - да байқалса, бақылау тобында ол 31,2±4,4% жағдайда байқалды. Негізгі топта тері жамылғысы 21,6±3,9%, ал бақылау тобында 4,6±2,0% боз субиктериялық болып, осы мәлімет айырмашылығы статистикалық мәнді болды (p=0,001). Негізгі топта 8,1 % нәрестенің тері жамылғысы боз қызғылт субиктериялық, ал бақылау тобында тек 1 нәрестенің терісінің түсі боз қызғылт субиктериялық болды. Негізгі топта 2,7±1,5%, бақылау тобының 18,3±3,7% - да нәрестелердің тері жамылғысы түсі қызғылт болды (p=0,001). Негізгі топта тері түсі 1,8 % субиктериялық, 0,9% қызғылт субиктериялық болса, бақылау тобында

10,1 ±2,9% нәрестелердің тері жамылғысы субиктериялық, 16,5±3,6 % нәрестенің тері жамылғысы қызғылт субиктериялық болды. Бұл белгілер бойынша да топтар арасындағы айырмашылықтар мәнді болды(p=0,01; p=0,001).

БӨД қалыптасқан нәрестелердің 76,6±4,0%, бақылау тобында 44,0±4,8% тері жамылғысының мәрмәрлығы байқалды. Цианоз негізгі топта 23,4±4,0% байқалса, бақылау тобында цианоз тек 0,9% байқалған. Бұл мәлімет жиілігі де статистикалық мәнді болды (p=0,001). Периоральды цианоз топтар арасында біртекті жиілікпен кездесті (64,9±4,5% және 59,6±4,7%). Акроцианоз бақылау тобындағы балаларда жиірек кездесіп, 85,3±3,4% құрады, негізгі топта 72,1±4,3% құрады. Топтар арасындағы айырмашылық p=0,05. БӨД қалыптасқан нәрестелерде кеуде қуысының кернелуі 30,6±4,4%, жүктеме кезінде күшейетін ентігу 27,9±4,3%, қабырғаралықтардың тартылуы 53,2±4,7% кездесті. Ал БӨД жоқ нәрестелерде кеуде қуысының кернелуі 19,3±3,8%, жүктеме кезінде күшейетін ентігу 0,9%, қабырғаралықтардың тартылуы 7,3±2,5% кездесті. Бұл белгілер бойынша топтар арасындағы жиілік айырмашылығы мәнді болды (p=0,05; p=0,001; p=0,001).

БӨД қалыптасқан шала туылған нәрестелердің өкпесінде аускультацияда крепитациялаушы сырылдар жиі естілді. Дәлірек айтқанда, 61,3±4,6% нәрестеде өкпе – бронхтың барлық аймақтарында крепитациялаушы сырылдар естілсе, бақылау тобындағы нәрестелерде крепитациялаушы сырылдар 25,7±4,2% естілді. Шашыраңқы крепитациялаушы сырылдар екі топта да бірдей дерлік кездесті, сәйкесінше 20,7±3,8% және 20,2±3,8%. Ұсақ көпіршікті сырылдар БӨД жоқ нәрестелерде жиірек кездесті 30,3±4,4%, БӨД қалыптасқан шала туылған нәрестелерде 6,3±2,3% құрады (p=0,001).

Шала туылған нәрестелерде зертханалық талдаулардан қышқылды – сілтілі жағдай, лейкоциттер мен С – реактивті ақуыз (СРА) дәрежелері талданды. БӨД қалыптасқан нәрестелердің 31,5 % , ал ауруы жоқ шала туылған балалардың 33,0 % қышқылды – сілтілі жағдайы қалыпты болды. Қалған жағдайларда қышқылды – сілтілі өзгерістер байқалды. Аралас және метаболикалық ацидоз негізгі топта 64,0±4,6%, бақылау тобында 65,1±4,6% нәрестелерде кездесті. Ацидоз рН 7,01 – 7,29 және рН ≤7,0 аралықтарында бөліп қарастырылды. Нәтижесінде рН 7,01 – 7,29 аралықтағы аралас және метаболикалық ацидоз негізгі топта

Кесте 2 – БӨД қалыптасқан және БӨД жоқ шала туылған балалардағы қышқылды – сілтілі жағдай

Белгі	Негізгі топ		Бақылау тобы		Барлығы	
	Нақты саны	%	Нақты саны	%	Нақты саны	%
Қанның рН қалыпты	35	31,5±4,4	36	33,0±4,5	71	32,3±3,2
рН 7,01 – 7,29	59	53,2±4,7	68	62,4±4,6	127	57,7±3,3
рН ≤ 7,0	12	10,8±2,9*	3	2,8±1,6	15	6,8±1,7
Алкалоз (рН 7,46 – 7,69)	5	4,5±2,0	2	1,8±1,3	7	3,2±1,2

* Негізгі және бақылау тобы арасындағы айырмашылықтар мәнді

53,2±4,7% жағдайда, бақылау тобында 62,4±4,6% жағдайда тіркелді. $pH \leq 7,0$ аралас және метаболикалық ацидоз негізгі топта 10,8±2,9% нәрестеде анықталса, бақылау тобында 2,8±1,6% нәрестеде анықталды. Соңғы мәлімет статистикалық мәнді болды ($p=0,05$). Алкалоз БӨД қалыптасқан шала туылған балаларда 4,5±2,0% - нде жағдайда болса, БӨД жоқ нәрестелерде 1,8±1,3% жағдайда байқалды. БӨД қалыптасқан және ауруы жоқ шала туылған балалардағы қышқылды – сілтілі жағдайы 2 – кестеде көрсетілген.

Негізгі топта 45,0±4,7% - нда, бақылау тобында 43,1±4,7% - нда қандағы көмір қышқыл газының парциальды қысымы (pCO_2) қалыпты болды. Гипокапния негізгі топта 30,6±4,4%, бақылау тобында 47,7±4,8% нәрестеде анықталды. Гиперкапния негізгі топта 24,3±4,1%, бақылау тобында 11,9±3,1% нәрестеде анықталды. Бұл екі белгі бойынша алынған мәліметтер статистикалық мәнді болды ($p=0,01$). Қандағы оттегінің парциальды қысымы (pO_2) екі топта да жартысынан көп нәрестеде қалыпты болды (54,1±4,7% және 59,6±4,7%). БӨД қалыптасқан шала туылған нәрестелерде гипоксемия дәлелді жиі кездесіп, 22,5±4,0% құрады ($p=0,001$). БӨД жоқ шала туылған нәрестелерде тек

2,8±1,6% жағдайда кездесті. Сатурацияның төмендеуі (<90%) БӨД қалыптасқан балаларда жиі анықталып, 90,1±2,8% болса, БӨД жоқ балаларда 35,7±4,6% сатурацияның төмендеуі анықталды. БӨД қалыптасқан балалардың 8,1±2,6% сатурация қалыпты болса, ауруы жоқ балаларда 65,1±4,6% балада сатурация қалыпты жағдайда болды. Бұл екі белгі бойынша мәліметтер статистикалық мәнді болды ($p=0,001$). Екі топта да бикарбонаттардың төмендеуі жиі кездесті (52,3±4,7% және 48,6±4,8%). Бикарбонаттардың жоғарылауы негізгі топта 5,4±2,1%, бақылау тобында 27,5±4,3% жағдайда кездесті ($p=0,001$). Негіздер жетіспеушілігінің қалыпты болуы негізгі топта 18,0±3,6%, бақылау тобында 16,5±3,6% анықталды.

БӨД қалыптасқан және ауруы жоқ шала туылған балалардың қан көрсеткіштері арасынан лейкоциттер мен СРА қарастырылды. БӨД қалыптасқан балаларда лейкоцитоз жиі кездесіп 43,2±4,7% құраса, БӨД жоқ балаларда 27,5±4,3% құрады ($p=0,05$). Лейкопения негізгі топта 4,5±2,0%, бақылау тобында 2,8±1,6% кездесті. СРА жоғарылауы БӨД қалыптасқан балаларда 20,7±3,8% кездесе, аталған ауруы жоқ балаларда 6,4±2,3% кездесті.

ҚОРЫТЫНДЫ

БӨД қалыптасқан нәрестелер терісінің түсінде бақылау тобымен салыстырғанда боз рең басым болғаны байқалды. Тері жамылғысының мәрмәрлығы, цианоз жиірек кездесті. Тыныс жетіспеушілігіне тән белгілер, яғни кеуде қуысының кернелуі, жүктеме кезінде күшейетін ентігу, қабырғаралықтардың тартылуы БӨД қалыптасқан нәрестелерде айтарлықтай жиі байқалды. Аускультация нәтижесі БӨД қалыптасқан нәрестелерде ауруы жоқ нәрестелермен салыстырғанда крепитациялаушы сырылдар басым болатыны байқалды. Екі топтағы шала туылған нәрестелерде аралас және метабо-

ликалық ацидоз жиілігі бірдей дерлік көрсеткішпен кездесті, алайда $pH \leq 7,0$ аралас және метаболикалық ацидоз БӨД қалыптасқан нәрестелерде сенімді жиірек байқалды. Лейкоциттер мен С-реактивті ақуыздың жоғарылауы негізгі топтағы нәрестелерде жиі көрінді.

Осы деректер БӨД қалыптасқан нәрестелер күтімінің II кезеңінен шыққанға дейінгі клиникалық – зертханалық нәтижелерінде айтарлықтай ерекшеліктердің бар екендігін көрсетеді. Демек, науқас балаға медициналық көмектің кейінгі кезеңдерінде де қажет болатынын дәлелдейді.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Northway, W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease N. Engl. J. Med. 1967; - 276- 357- 368.
2. Ehrenkranz R.A. Validation of National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary dysplasia Pediatrics. 2005; 116: 1353-1360.
3. Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: Данные отечественных и зарубежных исследований. Педиатрия. 2012; 2 (91): 102-107
4. Yan Li, Yazhou Cui, Chao Wang, Xiao Liu, Jinxiang Han. A risk factor analysis on disease severity in 47 premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Intractable & Rare Diseases Research. 2015; 4(2):82-86.
5. Landry Js., Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. Paediatr Child health 2011;16 (7):399-403.

Для корреспонденции:

Сейсебаева Роза Жакановна,

д.м.н., доцент кафедры детских болезней
с курсом неонатологии КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова,
доцент кафедры клинических специальностей
Высшей школы медицины Факультета медицины
и здравоохранения КазНУ им. аль-Фараби
e-mail: seisebaeva_68@mail.ru

УДК 616-006.487-037

¹САДУОВА Ж.Ф., ¹УСКЕНБАЕВА А., ²ЖУМАДУЛЛАЕВ Б.М., ²НУРЖАНОВА Г.А., ²САЛИЕВА С.С.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АМПЛИФИКАЦИИ ГЕНА N-MYC У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ

¹АО «НМУ» имени С.Д. Асфендиярова, Алматы²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

Нейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль детского возраста, возникающая из симпатической нервной системы, которая отличается стремительным агрессивным развитием и бурным метастазированием, а также при некоторых случаях характеризующаяся способностью к дифференцировке в структуре опухоли и спонтанной регрессии у детей младше одного года жизни, даже с отдаленными метастазами. Лечение детей с НБ зависит от группы риска, к которой относится пациент. Факторами определяющие группы риска НБ являются: возраст пациента, локализация опухоли, стадия заболевания, гистологический вариант и молекулярно-генетические характеристики опухоли. Амплификация гена N-MYC наблюдается у 20-30% пациентов с первичной НБ и является одним из главных показателей агрессивности заболевания, ранней устойчивости к химиотерапии и неблагоприятного прогноза.

В данной статье представлены результаты изучения прогностического значения амплификации гена N-MYC у пациентов с НБ, пролеченных в нашем центре.

Ключевые слова: нейробластома, амплификация гена N-MYC, прогноз, дети.

(Для цитирования: Садуова Ж.Ф., Ускенбаева А.А., Жумадуллаев Б.М., Нуржанова Г.А., Салиева С.С. Прогностическое значение амплификации гена N-MYC у пациентов с нейробластомой. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):59-63.)

¹САДУОВА Ж.Ф., ¹УСКЕНБАЕВА А., ²ЖУМАДУЛЛАЕВ Б.М., ²НУРЖАНОВА Г.А., ²САЛИЕВА С.С.

N-MYC ГЕН АМПЛИФИКАЦИЯСЫНЫҢ НЕЙРОБЛАСТОМА НАУҚАСТАРЫНДАҒЫ БОЛЖАМДЫҚ МӘНІ

¹С.Ж. Асфендияров атындағы «ҰМУ» АҚ, Алматы²«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Нейробластома (НБ) – симпатикалық жүйке жүйесінен пайда болатын, тез агрессивті дамуымен және жылдам метастазбен сипатталатын, сондай-ақ кейбір жағдайларда ісік құрылымында дифференциациялану қабілетімен және бір жасқа дейінгі балаларда, тіпті алыс метастаздармен де стихиялық регрессиямен сипатталатын бала жасындағы эмбрионалды ісік. НБ емі науқастың қауіп тобына байланысты анықталады. Қауіп тобын анықтайтын факторлар: пациенттің жасы, ісіктің орналасуы, ауру сатысы, ісіктің гистологиялық нұсқасы және ісіктің молекулалық-генетикалық сипаты. N-MYC ген амплификациясы алғаш рет НБ анықталған науқастардың 20-30% тән және аурудың агрессивтілігінің, химиотерапияға ерте төзімдік пен қолайсыз болжамның көрсеткіші болып есептеледі.

Бұл мақалада біздің орталықта емделген НБ бар науқастарда N-MYC гені амплификациясының болжамдық мәнін зерттеу нәтижелері сипатталған.

Түйінді сөздер: Нейробластома, N-MYC ген амплификациясы, болжам, балалар

(Сілтеме үшін: Садуова Ж.Ф., Ускенбаева А.А., Жумадуллаев Б.М., Нуржанова Г.А., Салиева С.С. N-MYC ген амплификациясының нейробластома науқастарындағы болжамдық мәні. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):59-63.)

¹SADUOVA ZH.G., ¹USKENBAYEVA A.A., ²ZHUMADULLAEV B.M. ²NURZHANOVA G.A., ¹SALIYEVA S.S.

PROGNOSTIC VALUE OF N-MYC GENE AMPLIFICATION IN PATIENTS WITH NEUROBLASTOMA

¹«National Medical University» named after S.D.Asfendiyarov» JSC, Almaty²«Scientific Centre of Pediatrics and Pediatrics surgery» JSC, Almaty

Neuroblastoma (NB) is an embryonic tumor of childhood, arising from the sympathetic nervous system, which is characterized by rapid aggressive development and rapid metastasis, and in some cases characterized by the ability to differentiate in the structure of the tumor and spontaneous regression in children under one year

of age, even with distant metastases. Therapy of children with NB depends on the risk group to which the patient belongs. Factors that determine the risk group are: patient age, neoplasm location, stage of the disease, histological variant of the neoplasm, and molecular genetic characteristics of the neoplasm. Amplification of the N-MYC gene is observed in 20-30 % of primary neuroblastomas and is one of the main indicators of disease aggressiveness, early chemotherapy resistance and poor prognosis.

This article presents the results of studying the prognostic value of amplification of the MYCN gene in patients with NB treated in our center.

Key words: Neuroblastoma, NMYC gene amplification, prognosis, children.

(For citation: Saduova ZH.G., Uskenbayeva A.A., Zhumadullaev B.M., Nurzhanova G.A., Saliyeva S.S. Prognostic value of NMYC amplification in patients with neuroblastoma. *Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):59-63.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

НБ - эмбриональная солидная злокачественная опухоль симпатической нервной системы. Заболеваемость в РК составляет около 6 - 7 случаев на 1 миллион детского населения (до 15 лет), что соответствует 7,0 – 8,0% от всех злокачественных новообразований детского возраста [1]. НБ может возникать в любой анатомической области, где располагается симпатическая нервная система. НБ в начале заболевания не имеет специфических симптомов, а наличие жалоб у пациентов, таких как лихорадка, боль в костях, боль в животе, гепатомегалия, симптом «очков» с экзофтальмом и др., свидетельствуют о распространенности или генерализации опухолевого процесса. Наиболее часто НБ метастазирует в кости, костный мозг и лимфатические узлы и печень, редко - в легкие и ЦНС [2]. Этиология нейробластом до сих пор остается неясной. Для ранней диагностики в ряде стран (Япония, Канада) проводились скрининги детей от нескольких недель до 6 месячного возраста, которые позволили выявить детей с благоприятным течением, но при этом количество детей с 4 стадией и случаи летальных исходов не уменьшилось. Это объяснено тем, что НБ у детей до 6 месяцев имеет «благоприятное» течение, так как опухоль способна к спонтанной регрессии, в связи с чем проведение скрининга у детей до 7 месяцев не рекомендовано. Вместе с тем проводимый в Японии и Австрии скрининг детей от 9 до 12 месяцев, дает возможность выявлять генетически неблагоприятные и гетерогенные опухоли [3,4,5,6].

Согласно протоколу INSS (International Neuroblastoma Staging System), диагноз НБ устанавливается следующими способами: 1) гистологически подтвержденный диагноз (биопсия опухоли); 2) диагноз устанавливается при обнаружении типичных опухолевых клеток в аспирате или в биоптате костного мозга, а также при повышении уровня катехоламинов в моче или в сыворотке крови. При установлении диагноза вторым способом, необходимо начать незамедлительно химиотерапию, так как наличие опухолевых клеток в костном мозге, говорит о метастатическом поражении костного мозга, что ухудшает прогноз заболевания. В дальнейшем определение стадии нейробластомы, проводится в два этапа: первый этап

заключается в определении топографической стадии, согласно критериям INSS, второй этап в определении группы риска (топографическая стадия анализируется совместно с данными молекулярно-генетических и лабораторных методов исследования) [7].

Одной из принципиально важных проблем является сложность прогнозирования. Факторы неблагоприятного прогноза включают: возраст пациента старше 1 года, метастазы в кости и костный мозг, сегментные хромосомные aberrации, такие как *del 11p36*, *del 11q u +17q*, амплификация гена *N-MYC*, морфологически недифференцированная опухоль, высокий митотический индекс [8]. В настоящее время нет единого подхода к терапии нейробластомы, так согласно американскому протоколу пациенты с опухолью первой стадии, в случае полной резекции опухоли с абсолютно любыми показателями (возраст, генетические характеристики-например амплификация гена *MYCN* и т.д.) относятся к группе низкого риска, тогда как по европейскому протоколу этих пациентов следует лечить по группе высокого риска, то есть, дети подвергаются химиотерапии, хирургическому лечению, высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией и лучевой терапией [9].

N-MYC – является клеточным протоонкогеном семейства транскрипционных факторов. *N-MYC* кодирует один из ядерных белков, который участвует в создании транскрипционных регуляторных комплексов со специфическими ДНК-связывающими свойствами, располагается ген *N-MYC* на коротком плече хромосомы 2 в локусе 2p24. Белки семейства *MYC* играют центральную роль в контроле клеточного цикла, клеточной пролиферации. Он выполняет важную регуляторную функцию в процессе миграции стволовых клеток, модуляции апоптоза, плюрипотентности и дифференцировки [10,11,12]. Онкоген *N-MYC* регулирует гены множественной лекарственной устойчивости – *MRP1* и *MDR1* [13]. *N-MYC* контролирует белки, участвующие в биогенезе рибосом, благодаря этому влияет на синтез белка. В нормальных клетках уровень белка *N-MYC* строго регулируется фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K), которая стабилизирует белок и регулирует его включение в клеточный цикл [10]. Амплификация ДНК

– механизм, благодаря которому клетки злокачественной опухоли приобретают свойство клонировать части своего генома и это приводит к гиперэкспрессии клеточных онкогенов, путем которого опухолевая клетка получает преимущество в росте и резистентность к химиотерапии. Ген *N-MYC* - первый онкоген в солидных опухолях, для которого была обнаружена амплификация, т.е. увеличение количества гена 4-кратно по сравнению с референсным участком, локализующимся на этой же хромосоме, в основном это центромерная область. Уровень амплификации этого гена при НБ определяется в диапазоне от 4- до 500-кратного увеличения, часто от 50- до 100-кратного. Опухолевый потенциал *N-MYC* связан именно с процессом амплификации, так как мутации в пределах его функции не обнаружены [11, 14].

Целью нашего исследования является изучение прогностического значения амплификации гена *N-MYC* у пациентов пролеченных по европейскому протоколу NB-2004 в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) Республики Казахстан, в период с 2013 по 2019гг.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование всех детей с нейробластомой, получавших лечение согласно европейскому протоколу лечения NB 2004 в НЦПДХ за период с 2013 по 2019г. В исследование включены 140 детей, которым диагноз установлен и верифицирован на основании критериев международной классификации опухолей. Выявляемость по годам и общая характеристика пациентов представлены соответственно на рисунке 1 и таблице 1.

Идентификация гена *NMYC* оценивали с помощью анализа межфазной флуоресценции *in situ* гибридизации (FISH) клеток и данные представлены в таблице 2.

Результаты терапии: общая выживаемость в зависимости от стадии заболевания оценены по методу Каплана-Майера и представлены на рисунках 2-4.

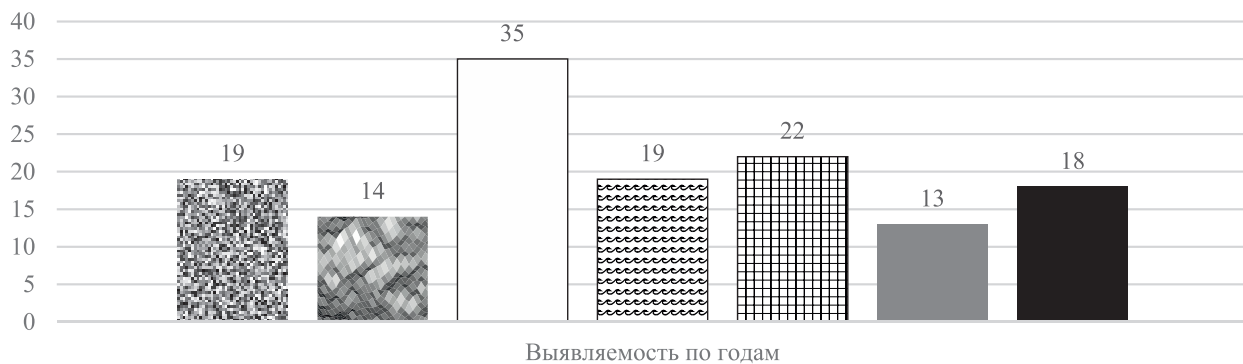
Сравнительный анализ проводился по следующим параметрам: возраст на момент постановки диагноза, пол, стадия заболевания, локализация опухоли.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с нейробластомой (n=140)

Характеристика	Значение
Средний возраст (лет):	2,6 (0,1–17,9)
0-12 месяцев	53 (37,8%)
1-5 лет	65 (46,4%)
5-10 лет	16 (11,5%)
старше 15 лет	6 (4,3%)
Пол	
мальчики : девочки	72:68 (51,4% : 48,6%)
Первичная локализация опухоли:	
надпочечник	37(26%)
средостение	9 (6,4%)
забрюшинное пространство	78 (55,7%)
малый таз	4 (2,9%)
другие	12 (8.6%)
Наличие метастазов:	
нет	30(21%)
да	110 (79%)
Стадия заболевания:	
стадия I	14(10%)
стадия II	6(4%)
стадия III	18(13%)
стадия IV	88(63%)
стадия IV s	14(10%)

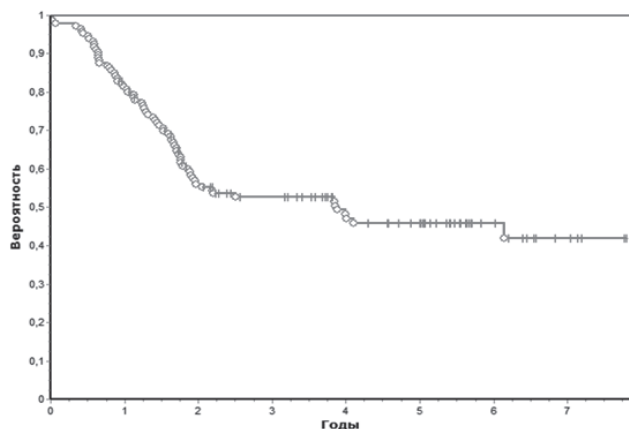
Таблица 2 - Характеристика пациентов с амплификацией гена *NMYC* (n=26)

Характеристика	Значение
Средний возраст (лет):	2,5
0-12 месяцев	6 (23,1%)
1-2 года	12 (46,2%)
2-5 лет	5 (19,2%)
старше 5 лет	3 (11,5%)
Пол	
мальчики : девочки	13:13 (50% : 50%)
Первичная локализация опухоли:	
надпочечник	13(50%)
средостение	2(7,7%)
забрюшинное пространство	11(42%)
Стадия заболевания:	
стадия I	1(3,8%)
стадия II	1(3,8%)
стадия III	1(3,8%)
стадия IV	21(80,8%)
стадия IV s	2(7,7%)



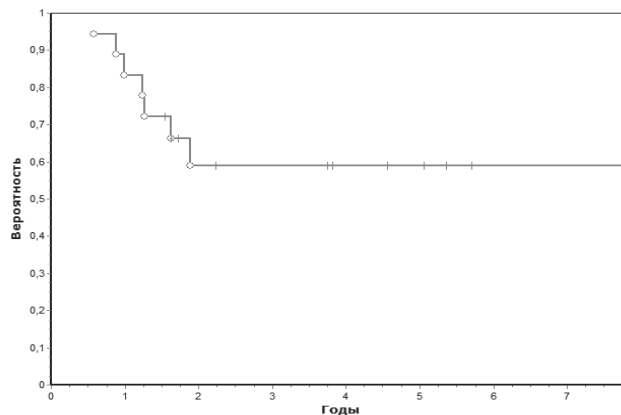
■ 2013 г ■ 2014 г □ 2015 г ■ 2016 г ▨ 2017 г ■ 2018 г ■ 2019 г

Рисунок 1 - Выявляемость нейробластомы у детей по годам (n=140)



Всего: 140; [0,42±0,04]

Рисунок 1 - Общая выживаемость детей с НБ за 2013-2019г



Всего: 18; умерло: 7. [0,59±0,12]

Рисунок 2 – Общая выживаемость детей с III стадией заболевания

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При распределении обследованных 140 пациентов по гендерной принадлежности существенной разницы не выявлено - мальчиков было 72 (51,4%) случаев, девочек 68 (48,6%) случаев. Средний возраст наблюдаемых больных составил 2,6 года: с преобладанием детей от 1-5 лет, составившие 46,4% (65) случаев, детей до года -37,8% (53), от 5 лет до 10 лет -11,5% (16), старше 15 лет-4,3% (6). Вышеизложенные данные подтверждают, что НБ часто выявляется у детей младше 5 лет, и старше 15 лет практически не выявляется.

У 55,7% (78) детей первичная опухоль локализована в забрюшинном пространстве, у 26% (37) – в надпочечниках, у 8,6% (12) – в других областях, у 6,4% (9) - в средостении, у 2,9% (4) – в малом тазу. Таким образом часто излюбленной локализацией НБ является забрюшинное пространство и надпочечники.

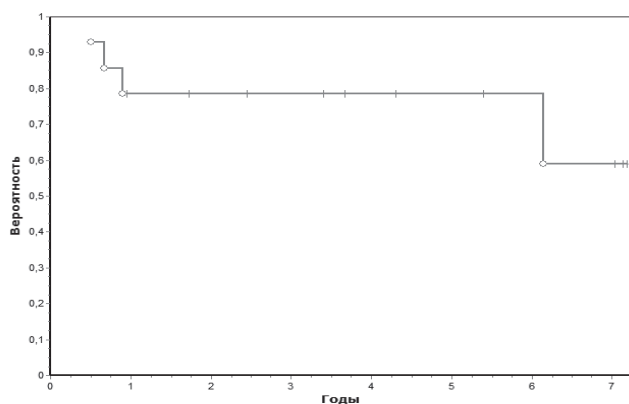
Диагноз установлен на I стадии заболевания у 10% (14) пациентов, на II стадии – 4% (6) детей, а III стадии констатирована у 13% (18), на IV стадии у 63% (88), стадии на IVs – 10% (14) детей. Из 14 детей с 4s стадией у 4 (28,5%) в динамике отмечены прогрессирования забо-

левания и дальнейшая терапия проведены по группе высокого риска.

При оценке эффективности лечения детей с нейробластомой общая выживаемость составила 42% (рисунок 1).

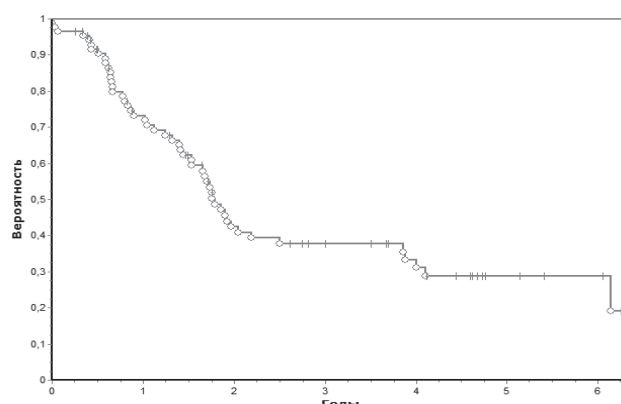
При анализе результатов проведенной терапии по стадиям, общая выживаемость при I и II стадии заболевания составили 100% соответственно, при III стадии 59%, при IVs стадии 59%. Наиболее худшие результаты зарегистрированы при IV стадий заболевания, при которой общая выживаемость составила 24%.

Учитывая цель нашего исследования мы изучили исход пациентов с нейробластомой для определения прогностического значения гена *N-MYC*. При сборе данных из 140 пациентов с нейробластомой, мы выявили у 26 (18,6%) детей амплификацию гена *N-MYC*, из которых умерли 19 пациентов (73%). Средний возраст в группах с амплификацией гена *NMYC* происходило с одинаковой частотой у мальчиков и девочек по 50% в каждой группе. У детей до года выявилось 6 детей (23,1%), 1-2 года 12 пациентов (46,2%), 2-5 лет 5 детей (19,2%), старше 5 лет 3 пациента (11,5%), эти результаты говорят о



Всего: 14; Умерло: 4 [0,59±0,13]

Рисунок 3 – Общая выживаемость детей с IVs стадией заболевания



Всего: 88; Умерло: 56 [0,24±0,05]

Рисунок 4 – Общая выживаемость детей с IV стадией заболевания

том, что амплификация гена *N-MYC* чаще встречается у детей старше года. У 13 (50%) детей первичная опухоль локализована в надпочечниках, у 11 (42%) – в брюшном пространстве и у 2 (7,7%) в средостении. Таким образом часто излюбленной локализацией нейробластомы с амплификацией гена *N-MYC* является брюшное пространство и надпочечники.

У 21 (80,8%) пациентов с наличием амплификации гена *N-MYC* заболевание диагностировано на IV стадии, в 2 случаях (7,7%) с IVs стадией, и по 1 (3,8%) случаю при 1,2,3 заболевания. Тем самым, пациенты с амплификацией гена *N-MYC* чаще выявлялись на 4 стадий заболевания и имели неблагоприятный исход.

ВЫВОДЫ

Амплификация протоонкогена *N-MYC* является мощным прогностическим индикатором поздних стадий НБ и быстрого прогрессирования опухоли, которые ухудшают прогноз заболевания. Факт негативного влияния амплификации гена *N-MYC* подтверждается в нашем исследовании. Основной причиной запущенности НБ является слабая онкопедиатрическая настороженность врачей ПМСП и узких специалистов, низкой информированности родителей, которые приводят к поздней постановке диагноза и ухудшению прогноза заболевания.

Терапевтический протокол оказался низкоэффективным на поздних стадиях (выживаемость при IV стадии - 24%) заболевания и при наличии ампликации гена *N-MYC* (общая выживаемость - 27%).

Раннее выявление НБ способствовало раннему началу противоопухолевой терапии и результаты выживаемости составили 100% при I и II стадиях.

В связи с неудовлетворительными результатами лечения поздних стадий НБ, на сегодняшний день актуальными остаются вопросы альтернативных методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. Zhumadullaev, G. Nurzhanova, B. Baizakova, S. Saliyeva, E. Krivenko, G. Algazyeva, K. Bertaeva, E. Iseeva, M. Remkulova, S. Baiturova, B. Elibaev, A. Bakisheva, G. Batyrkhanova, M. Karazhanova, M. Ensepbayev, D. Kraiomov. *Neuroblastoma Treatment in Kazakhstan: Single Center Experience. Pediatric Blood & Cancer, 2019; PO140 SIOP19-0390: S610 of S709.*
2. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Betsy K., Ahmedin J. *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64(2):83–103.*
3. Brodeur G. M., Bagatell R. *Mechanisms of neuroblastoma regression. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11(12):704–13.*
4. Ambros I.M., Zellner A., Roald B. Amann G., Ladenstein R., Printz D., Gardner H., Ambros P. F. *Tyrrole of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. N Engl J Med 1996; 334(23):1505–11.*
5. Johnsen J.I., Dyberg C., Fransson S., Wickstrom M. *Molecular mechanisms and therapeutic targets in neuroblastoma. Pharmacological Research 2018;131: 164–76.*
6. Brodeur G.M., Bagatell R. *Mechanisms of neuroblastoma regression. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11(12):704–13.*
7. Matsunaga T., Shirasawa H., Hishiki T. *Enhanced expression of N-MYC messenger RNA in neuroblastomas found by mass screening. Clin Cancer Res 2000; 6(8):3199–204.*
8. Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C. *Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. Cancer Lett 2003; 197(1-2); 11 -17.*
9. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look A.T., Seeger R.C., Shimada H., Thorner P., Brodeur G., Maris J.M., Reynolds C.P., Cohn S.L. *Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 23 (27): 6459–65.*
10. Cecchetto G, Mosseri V, De BB, Helardot P., Monclair T., Costa E., Horcher E., Neuenschwander S., Tomà P., Rizzo A., Michon J., Holmes K. *Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. J Clin Oncol.; 2005; 23: 8483-9.*
11. Gustafson W.C., Weiss W.A. *MYC proteins as therapeutic targets. Oncogene 2010; 29(9):1249–59.*
12. Jeison M., Ash S., Halevy-Berko G., Mardoukh J., Luria D., Avigad S., Feinberg-Gorenshtein G., Goshen Y., Hertz G., Kapelushnik J., Barak A.B., Attias D., Steinberg R., Stein J., Stark B., and Yaniv I. *2p24 Gain region harboring MYCN gene compared with MYCN amplified and non amplified neuroblastoma. Am J Pathol 2010;176(6):2616–25*
13. Рыкова М.Ю., Полякова В.Г. *Детская онкология: клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 368 с.*
14. Valent A., Benard J., Clausse B., Barrois M., Valteau-Couanet D., Terrier-Lacombe M.J., Spengler B., Bernheimet A. *In vivo elimination of acentric double minutes containing amplified MYCN from neuroblastoma tumor cells through the formation of micronuclei. Am J Pathol 2001;158(5): 1584-1579.*

Для корреспонденции:

Садуова Жазира Габитқызы,

резидент АО «НЦПДХ» по специальности
онкология и гематология детская

тел.: 87016216836

e-mail: zhazi-95@mail.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

УДК: 615.036.2

МЫШАНОВА Г.К., АКШАЛОВА А.Т.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ABC/VEN АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

В данной работе предоставлены опыт применения ABC/VEN-анализа в оценке рациональности использования денежных средств на лекарственные препараты в Научном центре педиатрии и детской хирургии в 2019 году. В результате проведенного анализа установлено, что класс А, на которые расходуется 80 % бюджета, состоял только из жизненно важных препаратов, куда не вошли лекарственные средства без доказательной эффективности (второстепенные), что свидетельствуют о рациональном использовании денежных и лекарственных средств в данном учреждении за исследуемый период.

Ключевые слова: ABC/VEN-анализ, лекарственные средства, эффективность, мониторинг, рациональность.

(Для цитирования: Мышанова Г.К., Акшалова А.Т. Опыт применения ABC/VEN анализа для оценки рационального использования лекарственных средств. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):64-67.)

МЫШАНОВА Г.К., АКШАЛОВА А.Т.

ДӘРІ-ДӘРМЕКТЕРДІ ПАЙДАЛАНУДЫҢ РАЦИОНАЛДЫҒЫН БАҒАЛАУЫНДА ABC/VEN - ТАЛДАУЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығында 2019 жылғы дәрі-дәрмектерге қаржыны жұмсаудың ұтымдылығын бағалау үшін ABC / VEN талдауын қолдану арқылы ұсынылған жұмыс. Зерттеу жүргізілген кезеңде, талдау нәтижесі бойынша А класында бюджеттің 80% -ы өмірлік маңызды дәрілерден тұратындығы және тиімділік дәлелдемелері жоқ дәрілік заттар жоқ екені, бұл ұйымда дәрілік заттарды ұтымды қолданылғандығын көрсететеді.

Түйінді сөздер: ABC/VEN-талдау, дәрілік заттар, тиімділік, бақылау, ұтымдылық.

(Сілтеме үшін: Мышанова Г.К., Акшалова А.Т. Дәрі-дәрмектерді пайдаланудың рационалдығын бағалауында ABC/VEN - талдауын қолдану тәжірибесі. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):64-67.)

MUSHANOVA G.K., AKSHALOVA A.T.

EXPERIENCE WITH ABC/VEN ANALYSIS TO ASSESS THE RATIONAL USE OF MEDICINES

«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery», Almaty

This paper presents the experience of using ABC / VEN analysis in assessing the rationality of the use of funds for medicines at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery in 2019. As a result of the analysis, it was found that class A for which 80% of the budget was spent consisted only of vital drugs, which did not include drugs without evidence of effectiveness (secondary), which indicates the rational use of money and drugs in this institution for the study period .

Keywords: ABC / VEN analysis, medicines, effectiveness, monitoring, rationality.

(For citation: Mushanova G.K., Akshalova A.T. Experience with ABC/VEN analysis to assess the rational use of medicines. *Pediatrics i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery.* 2020;3-4 (101-102):64-67.)

Одна из наиболее актуальных задач в здравоохранении - рациональное использование лекарственных средств. В качестве простого и эффективного метода признается, программа оценки использования лекарственных средств, которая позволяет мониторировать правильность их назначения. Разработанную программу можно использовать для анализа применения отдельных лекарственных препаратов, также оценки степени рациональности терапии определенных заболеваний. Сравнивая фактическое использование препаратов с заранее выработанными критериями, программа оценки использования лекарственных средств позволяет выявить неправильную, не рациональную и неоправданно дорогостоящую лекарственную терапию. Клинико-экономический анализ, как инструмент программы оценки использования лекарственных средств позволяет:

1. Упорядочить назначения врачей;
2. Обосновать включение лекарственных средств в формуляры медицинских организаций;
3. Экономить средства путем оптимизации расходов бюджетных средств;
4. Внедрять системы управления качеством медицинской помощи. Применяемая методология должна выявлять приоритетные группы препаратов, использования которых может дать наибольший экономиче-

ский и клинический эффект. Основой такой методологии, видами клиничко-экономического анализа является ABC/VEN-анализ, применяемый во всем мире с 1981 года.

Результаты клиничко-экономического анализа и оценки использования лекарственных средств, могут служить для принятия решений при планировании закупок лекарственных средств и проведения мониторинга рационального использования лекарств в медицинской организации. ABC/VEN-анализ является объективной необходимостью и позволяет повысить рациональное назначение лекарственных препаратов, эффективность которых доказана; исключить применение неэффективных и небезопасных для пациентов препаратов. Комплексная оценка экономической и клинической эффективности лекарственных средств позволяет принять необходимые меры для улучшения использования лекарств, путем проведения мероприятий по обучению врачей, регулирования использования лекарств в медицинской организации. Использование клиничко-экономического анализа в рутинную практику медицинской организации должно способствовать повышению эффективности работы практических врачей, снижению количества медикаментозных ошибок, полипрагмазии, осложнений лекарственной терапии, и, соответственно повышению качества лечения и качества жизни пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить рациональность использования лекарственных средств в АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» путем использования ABC- и VEN-анализа.

МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ РАБОТЫ

ABC/VEN-анализ это два связанных между собой вида анализа, необходимые для проведения полноценной ретроспективной оценки использования лекарственных средств. Методика ABC анализа основана на принципе В. Парето «80 на 20», гласящем, что 80% результата определяется 20% факторов (одним из удачных вариантов трактовки этого принципа можно считать положение, что 20% усилий приносят 80% успеха) [1,2]. Предполагается распределение расходов на три затратные группы:

А - наиболее затратная (80 % расходов), В - средне затратные (15% всех расходов), С - мало затратная группа (5% затрат). Данное распределение включает несколько этапов проведения:

1. Определение анализируемого периода;
2. Составления перечня всех использованных лекарственных средств;
3. Определение количества каждого использованного лекарственного препарата за анализируемый период;
4. Расчет затрат на каждый потребленный лекарственный препарат в абсолютном выражении за определенный период;
5. Ранжирование препаратов в порядке убывания затрат;
6. Расчет доли затрат на каждый препарат в процентах порастающей. Ранжирование производится с использованием программы EXCELL. Обычно в группе А

Таблица 1- Определение приоритетности лекарственных препаратов для VEN-анализа [2,5]

Жизненно важные (V-Vital)	Лекарственные средства, необходимые для спасения жизни (электролиты, наркотические средства, антибиотики, противоопухолевые средства), постоянно требующиеся для поддержания жизни (например, инсулин, глюкокортикостероиды) и те, после прекращения приема которых развивается синдром отмены.
Необходимые (E-Essential)	Лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний.
Второстепенные (N-Non-essential)	Лекарства для лечения «легких» заболеваний; препараты с сомнительной эффективностью; дорогостоящие с симптоматическими показаниями.

оказывается 10-20% потребленных препаратов, в группе В - 10-20%, в группе С - 60-80%. Полезность ABC анализа повышена путем его комбинации с VEN анализом, который показывает определенный индекс «важности», согласно критериям: V - препарат имеет высокую степень доказательности; E- важность высока, но не абсолютна; N- важность вызывает сомнение, неэффективен, пустышка, препарат противопоказан (таблица 1).

ПРОВЕДЕНИЕ ABC/VEN-АНАЛИЗА

Все лекарственные препараты были распределены по международным непатентованным названиям (МНН). Все позиции ранжировались по количеству расходов, на каждое лекарство. Лекарственные средства на основании имеющихся данных доказательной

медицины, национальных стандартов и рекомендаций, а также мнений экспертов были разделены на три категории: V (жизненно важные), E (необходимые) и N (второстепенные). Антибиотики, электролиты, плазмозамещающие растворы, наркотические средства, противоопухолевые средства были отнесены к жизненно важным и необходимым лекарственным средствам (категории V и E) [2,5,7]. Также использовался Казахстанский Национальный лекарственный формуляр от 25 апреля 2019 года. Анализ проводился с 01 февраля по 25 февраля 2020 года, в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ), в отделе лекарственного обеспечения. Всего на лекарственные средства (исключены изделия медицинского назначения) за 2019 год было затрачено 977 864 731,74 тенге.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество наименований лекарственных средств по международному непатентованному названию, примененных в НЦПДХ за анализируемый период составило 488. Согласно проведенному ABC-анализу на 51 препарат группы А было израсходовано 80% бюджетных средств; на 75 препаратов группы В – 15% общих затрат; на 362 препарата группы С – 5 % затрат (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение использованных лекарственных средств по затратным группам

Группа	Количество наименований препаратов		Финансовые затраты, тенге	
	абс	%	абс	%
А	51	10,5	782291 785,392	80
В	75	15,4	146679 709,761	15
С	362	74	48 893 236,587	5
Итого	488	100	977 864 731,74	100

Результаты VEN-анализа показали, что в группу V (жизненно важные лекарственные средства) вошло 303 наименований лекарственных препаратов (62%), что составило 94,2% от всех затрат; в группу E (необходимые лекарственные средства) вошло 150 (30,7%) наименований лекарственных средств – 4,5% затрат; в группу N (второстепенные лекарственные средства) вошло 35 наименований препаратов – 7,2% лекарственных средств – 1,3% затрат (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение использованных лекарственных средств по приоритетности, согласно данным VEN анализа

Группы по приоритетности	Количество наименований препаратов		Финансовые затраты, тенге	
	абс	%	абс	%
V	303	62	921 199 408,22	94,2
E	150	30,7	44 392 325,07	4,5
N	35	7,2	12 272 998,45	1,3
Итого	488	100	977 864 731,74	100

Таблица 4 - Соотношение потребленных лекарственных средств по приоритетности и индексу «важности»

Группы по приоритетности	V		E		N	
	абс	%	абс	%	абс	%
А, n=51	51	100	0	0	0	0
В, n=75	55	73	16	21,3	4	5,3
С, n=362	197	54,4	134	37	31	8,6

Результаты ABC/VEN-анализа показали, что 62 % всех лекарственных средств, вошедших в перечень, были жизненно важными, 30,7 % – необходимыми и 7,2% – второстепенными.

С учетом полученных данных, в группу А вошли 100% всех препаратов категории V; 0% всех препаратов категории E; 0% всех препаратов из категории N. В группу В вошли 73 % всех препаратов категории V; 21,3 % всех препаратов категории E; 5,3 % всех препаратов из категории N. В группу С вошли 54,4 % всех препаратов категории V; 37 % препаратов категории E; 8,6% препаратов из категории N (таблица 4).

ВЫВОД

Использование ABC/VEN-анализа установило, что лекарственные средства класса А, на которые расходуется 80 % бюджета НЦПДХ, состоял только из жизненно важных препаратов. Также было выявлено отсутствие в этой группе медикаментов без доказательной эффективности (второстепенные). Это является доказательством раци-

онального использования в НЦПДХ денежных и лекарственных средств в 2019 году. ABC/VEN-анализ является эффективным инструментом для принятия решений при планировании закупок лекарственных средств и проведения мониторинга рационального использования лекарств в медицинской организации

ЛИТЕРАТУРА

1. Нургожин Т.С., Ведерникова О.О., Кучаева А.В., Сайткулов К.И., Зиганшина Л.Е. К вопросу об использовании ABC- и VEN анализов в научных исследованиях и практическом здравоохранении. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004; 5: 88-91.
2. Рахыпбеков Т.К. Методы экономического анализа в здравоохранении, Учебное пособие. - Алматы:2016. -342.
3. Громакова Л. С., Ермоленко И. А., Фролов А.Л. Фармакоэкономические подходы к оптимизации лекарственного обеспечения республиканского перинатального центра. *Молодой ученый*. 2015; 3 (83): 278-281.
4. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.С. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика. Теория и практика*. 2014.2(2): 23-27.
5. Bootman J.L., McGhan W.F.,Townsend R.J. *Pharmacoeconomics: Historical Perspective. The Annal of Pharmacotherapy*. 2006, 40(3):518-519
6. Авксентьева М.В. Современное состояние фармакоэкономических исследований. *Главврач*, 2010; 7: 73-78.
7. 5th WHO Model List of Essential Medicines for Children. April 2015. http://www.who.int/medicines/areas/quality_assurance.
8. Проведение клинико-экономического анализа расходования финансовых средств на лекарственные препараты
9. Рахимов К.Д. Опыт применения ABC/VEN-анализа в многопрофильном детском стационаре г.Алматы. *Вестник КазНМУ*. 2017; 2:354-358.

Для корреспонденции:**Мышанова Гульшат Кайрулловна,**

Руководитель Управления лекарственного обеспечения НЦПДХ

e-mail: myshanova_g@mail.ru

МАЙТБАСОВА Р.С., БУГЫБАЙ А.А., ЕРЖАНОВА Г.Е.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

Проведена ретроспективная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у 51 детей и подростков с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) на основании результатов клинико-инструментальных исследований. У большинства (96,1%) детей и подростков с ПАГ выявлены наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым и эндокринным заболеваниям, а также ассоциированные факторы риска развития ПАГ. Приведен клинический случай диагностики первичной артериальной гипертензий у подростка.

Ключевые слова: дети, подростки, первичная артериальная гипертензия.

(Для цитирования: Майтбасова Р.С., Бугыбай А.А., Ержанова Г.Е. Особенности первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):68-73.)

МАЙТБАСОВА Р.С., БҰҒЫБАЙ А.А., ЕРЖАНОВА Г.Е.

БАЛАЛАР МЕН ЖАС ӨСПІРІМДЕРДЕГІ БІРІНШІЛІК АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Клиникалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелері бойынша біріншілік артериялық гипертензиямен (БАГ) ауыратын 51 балалар мен жасөспірімдерде жүрек-қан тамыр жүйесінің функционалдық жағдайын ретроспективті бағалау жүргізілді. БАГ-мен ауыратын балалар мен жасөспірімдердің көпшілігінде (96,1%) жүрек-қан тамырлары және эндокриндік аурулардың тұқым қуалайтын ауыртпалығы, сондай-ақ БАГ дамуының қауіпті факторлары анықталды. Жасөспірімде біріншілік артериялық гипертензияны анықтаудың клиникалық жағдайы келтірілген.

Түйінді сөздер: балалар, жасөспірімдер, біріншілік артериялық гипертензия.

(Сілтеме үшін: Майтбасова Р.С., Бұғыбай А.А., Ержанова Г.Е. Балалар мен жас өспірімдердегі біріншілік артериялық гипертензияның ерекшеліктері. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):68-73.)

МАЙТБАСОВА R.S., BUGYBAI A.A., ERZHANOVA G.E.

FEATURES OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

“Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery” JSC, Almaty

A retrospective assessment of the functional state of the cardiovascular system in 51 children and adolescents with primary arterial hypertension (PAH) was carried out based on the results of clinical and instrumental studies. The majority (96.1%) of children and adolescents with PAH were found to have a hereditary burden of cardiovascular and endocrine diseases, as well as associated risk factors for the development of PAH. A clinical case of diagnosis of primary arterial hypertension in a teenager is presented.

Key words: children, adolescents, primary arterial hypertension.

(For citation: Maitbasova R.S., Bugybai A.A., Erzhanova G.E. Features of primary arterial hypertension in children and adolescents. Peditriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children’s surgery. 2020;3-4 (101-102):68-73.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), приводящей к различным осложнениям, смертность от которого составляет более 50% в структуре общей летальности среди взрослого населения [1], и в этой связи, имеет большую медико-социальную и экономическую значимость. Как известно, первичная артериальная гипертензия (ПАГ) нередко формируется у детей в пре- и пубертатном возрасте и в дальнейшем в большинстве случаев у них развивается гипертоническая болезнь во взрослом периоде. Так, по данным Мутафьян О.А. (2009), ПАГ достигает своего пика к подростковому возрасту, и у большинства из них артериальная гипертензия (АГ) обусловлена вегетативной дисфункцией гипертензивного типа и, в этой связи АГ у них является первичной (эссенциальной) [2]. У 33-42% детей с повышенным АД и в подростковом возрасте АД остается стабильно повышенным и у 17-26% из них в дальнейшем развивается гипертоническая болезнь (ГБ) [2].

В последние годы рост распространенности ПАГ среди детского населения связывают со значительным увеличением числа детей и подростков с избыточным весом и ожирением первично экзогенно-конституционального генеза, сочетающимся в 80% случаев с АГ [3,4]. Как известно, ожирение и артериальная гипертензия, являющиеся составной частью так называемого «метаболического синдрома», относятся к основным факторам риска

развития заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [3,4].

Вероятность развития АГ повышается также при малоподвижном образе жизни, несбалансированном и нерациональном питании, повышении в крови уровней триглицеридов и холестерина, курении и др.

У детей и подростков при длительно сохраняющейся АГ могут развиваться изменения в виде гипертрофии миокарда левого желудочка, утолщения мышечного слоя кровеносных сосудов, развития преждевременной жесткости стенок артерий и др. [5,6]. Эти изменения в дальнейшем при стабильной форме АГ, как и у взрослых, ведут уже к необратимым изменениям в ССС, в почках и в других органах и системах, и в этой связи, необходима ранняя диагностика АГ и своевременное ее лечение [5,6].

С учетом указанных факторов важно помнить, что своевременное проведение мероприятий по профилактике АГ в детском и подростковом возрасте, может быть гораздо более эффективным, чем во взрослом периоде [2,4,7].

Таким образом, увеличение в последние десятилетия частоты первичной артериальной гипертензии у детей и подростков, приводящей по мере взросления к реальному риску формирования таких серьезных заболеваний, как гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, инсульт и др. подчеркивает ее актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с первичной артериальной гипертензией.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни (23) и амбулаторных карт (28) детей и подростков в возрасте от 13 до 17 лет с эпизодами повышения АД, у которых среднее АД, согласно классификации, было равно либо выше 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста [8], проходивших обследование и лечение в НЦПДХ в 2015-2019 годы. Всего был 51 пациент. Из них: мальчиков - 39 (76,5%), девочек - 12 (23,5%). Соотношение мальчиков/девочек составило 3,2:1. Пациенты с симптоматической/вторичной АГ были исключены из исследования.

У всех исследуемых пациентов с повышенным уровнем АД проводился сбор жалоб, данных анамнеза, оценка физического развития с измерением роста, веса и расчета индекса массы тела (ИМТ). Всем было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование, а также специальные

методы исследования, включающие: оценку исходного вегетативного тонуса [9], электрокардиографию в 12 стандартных отведениях (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплерографией и цветное доплеровское картирование, суточное (холтеровское) мониторирование артериального давления (СМАД), суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), электроэнцефалографию и велоэргометрию. Другие методы исследования и консультации специалистами (неврологом, окулистом, эндокринологом) проводились по показаниям.

Детей и подростков по уровню повышения АД разделили на группы: I группа - с повышенным АД (от 120/80 до 129/80 мм.рт.ст.) - 25,5% (13); II группа - с артериальной гипертензией 1-й степени (от 130/80 до 139/89 мм.рт.ст.) - 52,9% (27); III группа - с артериальной гипертензией 2-й степени (от 140/90 мм.рт.ст. и выше) - 21,6% (11).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым (гипертоническая болезнь и др.) и эндокринным (избыточный вес либо ожирение, сахарный диабет) заболеваниям была выявлена у преобладающего большинства (96,1%) пациентов с АГ, при этом учитывался возраст родителей, который на момент дебюта заболевания (менее 55 лет). Патологические особенности характера и личности (тревожность, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, агрессивность и др.) выявлены в 76,5% случаев. Недостаточная двигательная активность/гиподинамия (кроме уроков физкультуры в школе, другими видами физической культуры не занимались либо были освобождены от уроков физкультуры) отмечались в 94,1% случаев. Профессиональными видами спорта занимались лишь 3 подростка. Неонатальная патология (недоношенность различной степени, внутриутробная гипотрофия и др.) отмечались в 25,5% (13) случаев. Курение – в 11,7 % (6) случаев. Повышенное потребление пищевой соли – в 37,2% (19) случаев. Признаки раннего формирования половой и физической зрелости - 3,9% (2).

Жалобы у пациентов с повышенным АД и с АГ носили как общий, так и местный характер. Характер жалоб у детей с АГ имел преимущественно церебральную направленность в виде частых, нередко упорных головных болей, повышенной утомляемости (96,1%). Наряду с указанными жалобами, были жалобы на боли в области сердца колющего характера и сердцебиения при психоэмоциональных нагрузках (68,6%); на затрудненное дыхание, боли в области правого подреберья и быструю утомляемость при физической нагрузке (37,2%); на повышенную потливость ладоней и стоп (25,5%), на повышенную метеочувствительность (23,5%), на головокружение (9,8%), на чувство беспокойства (21,5%) и раздражительность (11,7%). У 13,7% детей с АГ отмечались носовые кровотечения с различной периодичностью и преимущественно в летний период.

У всех обследованных пациентов с АГ были выявлены симптомы вегетативной дисфункции в той или иной степени выраженности. У большинства из них, независимо от степени АГ, вегетативная дисфункция проявлялась по симпатикотоническому типу - в 68,6% (35), тогда как смешанного типа наблюдалась – в 31,4% (16) случаев.

Клинические данные осмотра детей и подростков свидетельствовали о повышенной реактивности ССС, проявляющейся в чрезмерном учащении сердечных сокращений и повышении АД в ответ на эмоциональные и психологические нагрузки. У 11 (21,5%) пациентов выслушивался систолический шум на верхушке, в 5-й точке аускультации сердца и на сонных артериях слабой либо средней интенсивности, мягкого тембра, расцениваемый как «шум систолического выброса

крови», характерный для гемодинамики гиперкинетического типа.

У большинства (78,4%) пациентов наблюдалась мягкая гипертензия, которая выражалась в незначительном повышении АД в пределах от 125 до 135 мм.рт.ст. При этом наблюдалось преимущественно повышение систолического АД, тогда как диастолическое АД оставалось либо в пределах допустимой нормы, либо наблюдалось незначительное его повышение. Артериальная гипертензия была транзиторной, лабильной, обусловленная зачастую психоэмоциональными перегрузками.

У 51% (26) пациентов с ПАГ отмечался избыточный вес, у 29% (15) - ожирение 1-й степени и у 13,7% (7) - ожирение 2-й степени, тогда как нормальный вес наблюдался всего лишь в 5,9% (3) случаев. Как известно, метаболический синдром - это не только метаболические, но и гормональные нарушения, являющиеся основными причинами развития сердечно-сосудистых (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.) и эндокринных (сахарный диабет 2-го типа) заболеваний во взрослом периоде [3,4,7]. Для этой группы детей и подростков были характерны однообразное питание мучными продуктами и недостаточная двигательная активность.

При биохимическом исследовании крови нарушение липидного спектра (повышенная концентрация триглицеридов и пониженная концентрация липопротеидов высокой плотности) были выявлены в 9,8% (5) случаев у пациентов с ожирением 1-й (2) и 2-й степеней (3) и повышенный уровень мочевой кислоты у одного подростка с ожирением 2-й ст. У всех обследованных пациентов уровень глюкозы натощак был в пределах нормы.

По данным ЭКГ у большинства пациентов с повышенным АД (69,2%), с АГ 1-й степени (81,5%) и у всех пациентов с АГ 2-й степени отмечалось нарушение процессов реполяризации. У 13,7% (7) пациентов выявлена синусовая тахикардия, у 11,7% (6) – укорочение интервала PQ. У 5 подростков с АГ 2-й степени отмечалось повышение электрической активности миокарда левого желудочка.

По результатам СМАД, проведенного с целью подтверждения повышения АД и уточнения степени его выраженности, были получены следующие данные. Так, среди пациентов с повышенным АД и эмоциональной реакцией на «белый халат» (3-23,1%), у которых на приеме у врача отмечались кратковременные подъемы систолического АД (до 129/69 мм.рт.ст.), при проведении СМАД в суточном профиле АД выше должествующих норм, т.е. выше 120 мм.рт.ст., не наблюдалось. Для этих детей и подростков были характерны выраженные симптомы вегетативной дисфункции и эмоциональной лабильности. Полученные данные не исключают вероятность ранних проявлений сосуди-

стных изменений в организме и могут свидетельствовать о высоком риске возникновения АГ у этих детей в подростковом периоде [1,5,6].

В группе пациентов с повышенным АД и нормальной массой тела, а также с повышенным АД и с избыточным весом (8), что составило 19,6% случаев, отмечалось повышение преимущественно систолического АД (САД) в течение дневного периода. При этом: среднее САД/ДАД за сутки составило – 128/70 мм.рт.ст. (в норме < 120/80 мм.рт.ст.); в дневное время суток – 135/70 мм.рт.ст. (в норме – до 129/80 мм.рт.ст.), в ночное время – 102/62 мм.рт.ст. (в норме – до 113/73 мм.рт.ст.); максимальное САД – 149/90 мм.рт.ст. Пульсовое давление было повышено (соответственно 58 мм.рт.ст, 65 мм.рт.ст., 57 мм.рт.ст.). Уровень утреннего АД был в пределах нормы. Показатель индекса времени гипертензии не превышал 25%, что является хорошим показателем. Степень ночного снижения АД – нормальная (“dippers”), так как суточный индекс по сравнению с дневными показателями был в пределах 10-20%.

У пациентов с АГ 1-й степени (27-52,9%) Среднее САД/ДАД за сутки составило – 136/85 мм.рт.ст.; в дневное время суток – 138/87 мм.рт.ст., в ночное – 111/71 мм.рт.ст.; максимальное САД/ДАД – 167/90 мм.рт.ст.; ИВ гипертензии находился в пределах 25-50%, что относится к пограничным и АГ считается в этом случае лабильной. Отмечалась повышенная вариабельность АД (17 мм.рт.ст.). Уровень утреннего АД был в пределах нормы. Степень ночного снижения АД – была оптимальной (“dippers”).

У пациентов с АГ 2-й степени (11-21,6%) среднее САД/ДАД за сутки составило – 143/90 мм.рт.ст.; в дневное время суток – 147/92 мм.рт.ст., в ночное – 113/73 мм.рт.ст.; максимальное САД/ДАД – 179/112 мм.рт.ст.; ИВ гипертензии составил 50% и более в дневное время, что является патологическим и АГ относится к стабильной, которая со временем может перейти в гипертоническую болезнь взрослых. У лиц с изолированным повышением систолического артериального давления (ИСАД), наблюдаемым преимущественно в периоде бодрствования, в дальнейшем возможно развитие у них устойчивой АГ [1,5,6]. Среди исследованных пациентов случаев с ночным АД – «night-peaker» не наблюдалось.

Таким образом, по данным СМАД у детей с повышенным АД и АГ 1-й и 2-й степеней отмечалось преимущественное повышение систолического АД при нормальном ДАД и соответственно повышение пульсового давления. Считается, что систолическая АГ у детей и подростков с ПАГ обусловлена увеличением сердечного выброса и гиперкинетическим типом кровообращения и возникает при симпатикотоническом варианте функционирования вегетативной нервной системы [2]. И в таких случаях ПАГ расценивается как вегетососудистая дистония гипертонивного типа и

хорошо поддается немедикаментозному лечению и имеет лучший прогноз [2]. Но, по данным других исследователей, при изолированном повышении систолического артериального давления, наблюдаемое преимущественно в периоде бодрствования, в дальнейшем возможно развитие у них устойчивой АГ [1,5,6].

Эхокардиографически у обследованных пациентов достоверных признаков гипертрофии ЗСЛЖ и МЖП выявлено не было, что можно было связать с коротким временным периодом с момента первого повышения АД (менее 1-2-х мес.) и обращения в клинику НЦПидХ. Но, у пациентов с ожирением 1-й степени в 33% (5) случаев и у всех детей и подростков с ожирением 2-й степени отмечалось увеличение индекса массы миокарда сердца, что, вероятно, обусловлено со значительным превышением возрастной нормы массы тела [1,3].

Для определения допустимого уровня физической нагрузки детям и подросткам с повышенным АД (7-13,7%) и с АГ 1-й ст. (15-29,4%) проводилась велоэргометрия (ВЭМ). Гипертензивная реакция в виде повышения АД как САД – до 187 мм.рт.ст., так и ДАД – до 135 мм.рт.ст. отмечалась у двух подростков с АГ 1-й ст., страдающих ожирением 2-й степени. У трех пациентов с АГ 1-й ст. отмечалось повышение САД выше 170 мм.рт.ст. Учащение сердечных сокращений выше возрастной нормы, свидетельствующее о низкой толерантности к физической нагрузке, выраженной лабильностью эмоционального состояния и вегетативной дисфункции, отмечалось у 9 (40,9%) пациентов. На ЭКГ патологических отклонений со стороны интервала ST и зубца Т не наблюдалось. У большинства пациентов с повышенным АД и АГ – 1-й ст. результат ВЭМ был отрицательный.

Таким образом, у всех детей и подростков с повышенным АД и АГ отмечались симптомы вегетативной дисфункции, и у большинства из них – преимущественно по симпатикотоническому типу. Как известно, артериальная гипертензия у детей и подростков является ранним проявлением стабильной гипертензии во взрослом периоде и, поэтому ПАГ в подростковом возрасте представляет медико-социальную проблему, что требует особого внимания педиатров, кардиологов, врачей общей практики и в целом представителей органов здравоохранения и социального обеспечения.

Клиническое наблюдение. Пациент М., 13 лет поступил с жалобами на головные боли, повышение АД до 160/100 мм.рт.ст., нарушение общего самочувствия. *Анамнез заболевания:* в связи с головными болями обратились к кардиологу (01-2020 г.) и впервые было выявлено повышение АД до 160/100 мм.рт.ст. Был выставлен диагноз: «Артериальная гипертензия» и назначен гипотензивный препарат – энам. *Анамнез жизни:* Ребенок от 1-й беременности и родов, доно-

72

шенный. Вес при рождении 2700 гр. Профилактические прививки получил в декретированные сроки. Семейный анамнез: у отца (51 лет) ожирение 2-й степени, гипертоническая болезнь. *Клиническая картина:* Вес - 69 кг, рост 167 см. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тоны сердца ясные, ритмичные, выслушивался систолический шум на верхушке, в 5-й точке и на сонных артериях средней интенсивности шум, мягкого тембра, расцениваемый как «шум систолического выброса крови», характерный для гемодинамики гиперкинетического типа; пульсация на периферических артериях сохранная; АД на руках - 160/100 мм.рт.ст., на ногах - 167/105 мм.рт.ст. СМЭКГ (24 часа) от 24.02.2020 г. Заключение: Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) - 82 уд/мин. Средняя ЧСС днем - 89/мин, средняя ЧСС ночью - 72/мин. Максимальная ЧСС- 139 уд/мин (в 13:02). Минимальная ЧСС - 52 уд/мин. (в 01:31). Самая длительная пауза 1654 мс определена во времени 01:04. Количество пауз, длительней чем 2000 мс было определено 0. Основной ритм синусовый с эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям. ЦИ - 1,24 (норма). Пробуждение с ЧСС до 140/мин с постепенным восстановлением до возрастной нормы. Эктопические тахикардии не зарегистрированы. Эпизодов увеличения интервала PQ не выявлено. На фоне выраженной синусовой тахикардии отмечается нарушение процесса реполяризации в виде сглаженности зубца Т. Пауз ритма, превышающих порог 1500 мс - 1 эпизод на фоне АВ блокады 2-й степени Мобитца-2. Экстрасистол нет (за исключением 1 суправентрикулярной). ЭКГ от 21.02.2020 г. Заключение: Синусовая аритмия, ЧСС=94-72 в мин. СМАД (24 часа) (25.02.2020 г.). Заключение: Успешных измерений 97%. Средний уровень АД за сутки составил - 114/48 мм.рт.ст, дневной уровень -119/52 мм.рт.ст, ночной уровень - 102/39 мм.рт.ст. Пульсовое давление соответственно 66 мм.рт.ст, 67 мм.рт.ст., 63 мм.рт.ст. Максимальный подъем АД отмечен в 09:23 час - 149/73 мм.рт.ст, в 12:00 и 04.00 часы - 136/61 мм.рт.ст. Минимальное снижение АД - 80/60 мм.рт.ст в 08:00 час. утра. Пульсовое давление повышено. Повышенная степень ночного снижения диастолического АД (>20%). ЭхоКГ от 24.02.2020 г. Заключение: Данных за патологию сердца не выявлено. ЭЭГ от 24.02.2020 г. Заключение: Данные за умеренные дисфункциональные изменения в виде преобладания активности синхронизирующих систем. УЗДГ сосудов почек от 24.02.2020 г. Заключение: Небольшое снижение скоростных показателей в сегментарной и междолевой артериях справа, междолевой и междольковой артериях слева. УЗИ надпочечников от 24.02.2020 г. Заключение: Структурных изменений не выявлено. УЗИ щитовидной железы от 24.02.2020 г. Заключение: Размер и объем щитовидной железы в пределах возрастной нормы. Диффузные изменения в паренхиме щитовидной железы. УЗИ органов брюшной полости и

почек от 24.02.2020 г. Заключение: Вторичные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Застойные явления в желчном пузыре. *Консультация* невролога от 24.02.2020 г. Заключение: Синдром вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу. *Консультация эндокринолога* от 25.02.2020 г. Заключение: Пубертатный гипоталамический синдром. Ожирение 1 ст. Артериальная гипертензия, стойкая. *Консультация психолога* от 02.03.2020 г. Заключение: Психологическая проблематика: Состояния, связанные с перенесенной острой психической травмой, а также с осложненным протеканием возрастных кризисов. Характер: Навязчивый интроверт. Шкала Спилберга: Высокая тревожность личностного характера. *Консультация нефролога* от 26.02.2020 г. Заключение: Артериальная гипертензия 2-степени. Данных за заболевания почек нет. Функции почек в норме.

Клинический диагноз: (I10) Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия II степени, высокий риск. (F45.3; E66) Синдром вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу. Пубертатный гипоталамический синдром. Ожирение 1-степени.

Пациенту с ПАГ было рекомендовано немедикаментозное лечение, включающее рационализацию питания, снижение избыточного веса, занятие физической культурой и гипотензивный препарат в виде монотерапии пролонгированного действия - фозиноприл 10 мг по 2,5 мг/сут (1/4 таблетки x 1 раз в сутки) под контролем АД до достижения уровня АД ниже 124/80 мм.рт.ст., т.е. ниже 90-го перцентиля. При неэффективности необходимо увеличивать дозу постепенно в течение 3-7 дней под контролем АД до максимальной лечебной дозы 40 мг/сут. Оценку эффективности проводимой гипотензивной терапии необходимо проводить каждые 4-6 недель от начала медикаментозного лечения до достижения целевого АД. Рекомендуется продолжительность медикаментозного лечения не менее 3 мес, оптимально от 6 до 12 месяцев, далее по показаниям [10]. Динамическое наблюдение кардиолога в амбулаторных условиях не реже 1 раза в 3 мес.

В чем особенности изложенного клинического случая? Как видно из приведенного клинического случая, диагноз «Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия» является диагнозом исключения симптоматической, вторичной АГ. У пациента отмечалась отягощенная наследственность: у отца в возрасте 51 лет - метаболический синдром, ожирение 2-й степени, гипертоническая болезнь. У пациента уже в возрасте 13 лет развился метаболический синдром (ожирение 1 ст., артериальная гипертензия II степени, стойкая), относящийся к основному фактору риска развития заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. В основе эффективной первичной профилактики ПАГ лежит решение проблем с воздействием на наиболее значимые факторы риска АГ (в данном клиническом случае - ожирение экзо-

генно-конституционального генеза), выявление и диагностика АГ на ранних стадиях развития. Важным моментом является активный динамический мониторинг детей и подростков с ПАГ с целью продолжения

наблюдения пациентов при переходе их по достижении 16-18 лет во взрослую сеть ПМСП, что позволит снизить риск развития и частоту сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых.

ВЫВОДЫ

1. У большинства (96,1%) детей и подростков с ПАГ отмечается наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым (гипертоническая болезнь и др.) и эндокринным (избыточный вес, ожирение, сахарный диабет) заболеваниям.

2. У детей и подростков с ПАГ наблюдаются ассоциированные факторы риска ССЗ: симпатикотонический тип (68,6%) вегетативной дисфункции, избыточный вес (51%) и ожирение (43%), недостаточная двигательная активность (94,1%), патологические особенности характера и личности (76,5%), повышенное потребление пищевой соли (37,2%), увеличение уровня в кро-

ви триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности (9,8%).

3. Для первичной артериальной гипертензии у детей и подростков было характерно преимущественно повышение систолического АД, которое в дальнейшем может трансформироваться в гипертоническую болезнь.

4. Среди детей и подростков с ПАГ увеличение массы миокарда левого желудочка наблюдалось у всех пациентов со 2-й степенью ожирения и у 1/3 с ожирением 1-й степени, подтверждающей о значимой роли ожирения в структурных изменениях миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J.Hypertens.* 2018; 36 (10):1953-2041.
2. Мутафьян О.А. Артериальные гипертензии. М.:«ГЭОТАР-Медиа». 2009; 437-463.
3. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015; 373(14): 1307–1317. DOI:10.1056/NEJMoa1502821.
4. Стерхова Е.В., Гуреева В.Н., Пикас Г.А., Жуйкова П.В. Артериальная гипертензия у детей подростков. *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 4:163-165.
5. Elaine M. Urbina Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31:1061–1070. DOI 10.1007/s00467-015-3188-1.
6. Khoury M., Urbina E. Cardiac and Vascular Target Organ Damage in Pediatric Hypertension. *Front Pediatr* 2018; 24(6):148. DOI:10.3389/fped.2018.00148.
7. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. *Смоленский альманах.* 2016; 3:192-209.
8. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
9. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. *Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина. 1987; 1: 448.*
10. Клинические рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) 2018 ЕОК/ЕОАГ и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (12):143-230.

Для корреспонденции:

Майтбасова Райхан Садыкбековна,

доктор мед. наук, детский кардиолог

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»

e-mail: rmaytbasova@mail.ru

тел.: 8777 36776 53

УДК 616.613-089.848

БИШМАНОВ Р.К., АБЕКЕНОВ Б.Д.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПИЕЛОПЛАСТИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

В статье описаны результаты внедрения метода оперативного лечения врожденного гидронефроза у детей раннего возраста – лапароскопическая пиелопластика, которая была применена у 25 пациентов. Детально описаны этапы оперативной техники. Внедрение данного метода позволило добиться положительных результатов оперативного лечения врожденного гидронефроза. Также проведен сравнительный анализ результатов лечения с открытой пиелопластикой. Преимущества внедренной оперативной техники достигались за счет малоинвазивности, сокращения длительности госпитализации, ранней реабилитации, уменьшение объема антибактериальной и симптоматической терапий.

Ключевые слова: врожденный гидронефроз, лапароскопическая пиелопластика.

(Для цитирования: Бишманов Р.К., Абекенов Б.Д. Лапароскопическая пиелопластика у детей раннего возраста. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):74-81.)

БИШМАНОВ Р.К., ӘБЕКЕНОВ Б.Д.

ЕРТЕ ЖАСТАҒЫ БАЛАЛАРДАҒЫ ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ПИЕЛОПЛАСТИКА

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Мақалада 25 пациентке қолданылған ерте жастағы балалардағы туа пайда болған гидронефрозды отамен емдеу әдісі - лапароскопиялық пиелопластиканы енгізу нәтижелері сипатталған. Ота техникасының кезеңдері егжей-тегжейлі баяндалған. Сонымен қатар ашық түрдегі пиелопластикамен салыстырмалы талдау жүргізілген. Берілген патологияны отамен емдеуде оң нәтижеге қол жеткізуге енгізілген әдіс өз септігін тигізді. Енгізілген ота жасау техникасының басымдылығы минималды инвазивтілігінің, ауруханада жату ұзақтығын қысқартуының, ерте реабилитацияның, антибактериалды, инфузиялық және симптоматикалық терапияны қысқартуының нәтижесінің арқасында қол жеткізілді.

Кілтті сөздер: туа пайда болған гидронефроз, лапароскопиялық пиелопластика.

(Сілтеме үшін: Бишманов Р.К., Әбекенов Б.Д. Ерте жастағы балалардағы лапароскопиялық пиелопластика. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):74-81.)

BISHMANOV R.K., ABEKENOV B.D.

LAPAROSCOPIC PYELOPLASTY IN EARLY AGE CHILDREN

«Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery» JSC, Almaty

The article describes the results of the introduction of the method of surgical treatment of congenital hydronephrosis in young children - laparoscopic pyeloplasty, which was used in 25 patients. The stages of the operational technique are described in detail. A comparative analysis with open pyeloplasty was also carried out. This introduced method made it possible to achieve positive results of surgical treatment of this pathology. The advantages of the introduced surgical technique were achieved due to minimally invasiveness, reduced hospital stay, early rehabilitation, reduced volume of antibacterial, infusion and symptomatic therapy.

Keywords: congenital hydronephrosis, laparoscopic pyeloplasty.

(For citation: Bishmanov R.K., Abekenov B.D. Laparoscopic pyeloplasty in early age children. PEDIATRIYA I DETSKAYA KHIRURGIYA - PEDIATRICS AND CHILDREN'S SURGERY. 2020;3-4 (101-102):74-81.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день одной из актуальных проблем детской урологии являются вопросы ранней диагностики и адекватного хирургического лечения врожденного гидронефроза (ВГ). По данным разных авторов доля врожденных пороков развития мочевыводящей системы (ВПР МВС) среди всех врожденных аномалий составляет 10-35%, среди них ВГ составляет 4,7% или 3 из 1000 новорожденных [1]. В нозологической структуре госпитализированных в отделение урологии НЦПДХ ВГ составил в 2017 г. 34.7% (262 пациента), в 2018 год 33.5% (265 пациентов).

Операции по поводу врожденного гидронефроза составляли в 2017 году 12.5%, а в 2018 году 14.5% от общего количества хирургических манипуляций в отделении, уступая лишь коррекциям при гипоспадиях (18.8-18.7% соответственно).

В настоящее время плановый пренатальный скрининг беременных женщин способствует ранней диагностике ВПР МВС, которые выявляются по данным УЗИ плода 0,2-2,0% [2]. Абсолютно все случаи пренатальной диагностики ВПР МВС были подтверждены после рождения и консультированы детским урологом. Это позволило оказывать своевременную высокоспециализированную медицинскую помощь пациентам с ВГ. Вместе с тем, основную долю пациентов с ВГ составляют дети первого года жизни, имеющие выраженные анатомо-физиологические особенности организма, что повышают требования к хирургическому лечению данной патологии.

Из собственного опыта, открытый люмботомный доступ к пораженной почке, является довольно травматичным методом, так как доступ происходит путем иссечения относительно широкого мышечного корсета, что увеличивает риск возможных осложнений, длительность госпитализации и послеоперационную медикаментозную нагрузку. Также процесс реабилитации в раннем и позднем послеоперационных периодах проходит довольно длительно, так как в детском организме происходят одновременно два процесса послеоперационного заживления: лоханоч-

но-мочеточниковый анастомоз почки и относительно массивная хирургическая рана. При этом, на процесс регенерации пиелоретерального сегмента оказывает влияние и сама хирургическая рана, из-за ее близкого расположения и совпадения проекций разреза с лоханочно-мочеточниковым сегментом (ЛМС), с риском вовлечения в местный спаечный процесс. Нередко, с данной ситуацией хирурги встречаются при релюмботомии, когда выраженный спаечный процесс резко затрудняет доступ к почке, искажает топографию основных анатомических элементов. Кроме того, не маловажен и отрицательный косметический эффект в виде грубых послеоперационных рубцов (Рисунок 1).

В процессе совершенствования открытого доступа к почке был предложен мини инвазивный передний люмботомный разрез, шириной от 1.5 до 3 см (Рисунок 2). При меньшей травматичности данный доступ имеет свои технические ограничения, из-за невозможности осуществить полную ревизию почки, а также точно установить причину обструкции ЛМС, учитывая частоту 15%-52% случаев обструкции ЛМС абберантным сосудом [4].

Активное развитие детской эндоскопической хирургии позволило добиться отличных результатов в исходе лечения детей с ВГ и дальнейшей послеоперационной реабилитации [1-3].

Первый опыт в проведении лапароскопической пиелопластики (ЛП) у 5 взрослых пациентов описал в 1993 году Шусслер В. В. (США, город Сан-Антонио). В ЛП были использованы 5-мм манипуляторы, 10-мм оптика, средняя длительность операции была 1-3 часа, средняя длительность госпитализации 3 дня, у всех пациентов отмечались положительные результаты [5].

Первое сообщение о проведении ЛП ребенку с правосторонним гидронефрозом сделано в 1995 году группой хирургов из США (Петерс К. А., Шлуссел Р. Н. и Ретик А.Б.). Были использованы 4 порта, установлена пиелостома, длительность операции составляла 5 часов. Пациент был выписан через 36 часов после операции, в катамнезе отмечался положительный резуль-

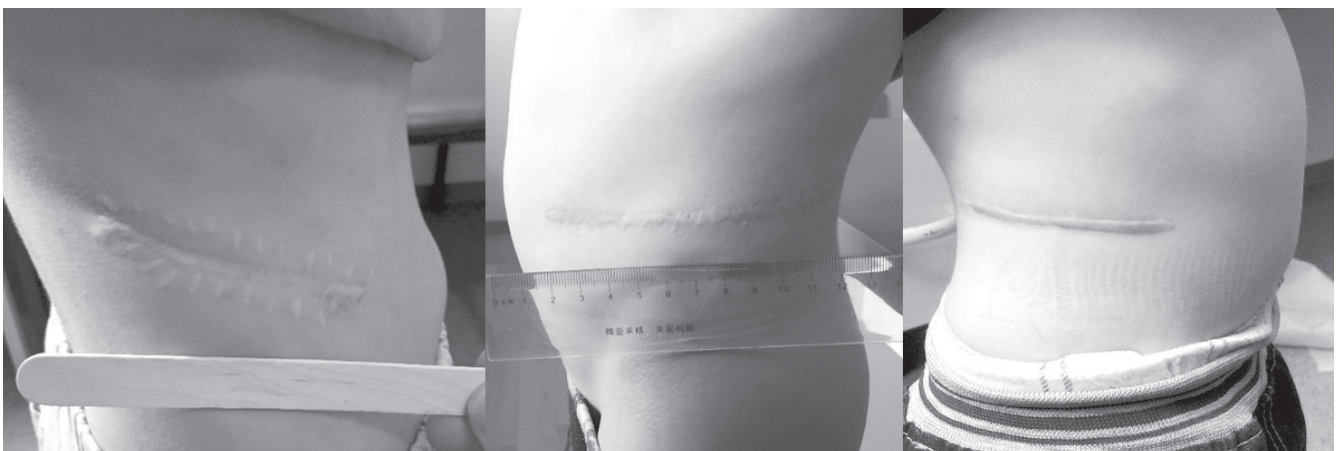


Рисунок 1 - Послеоперационные рубцы после люмботомии. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

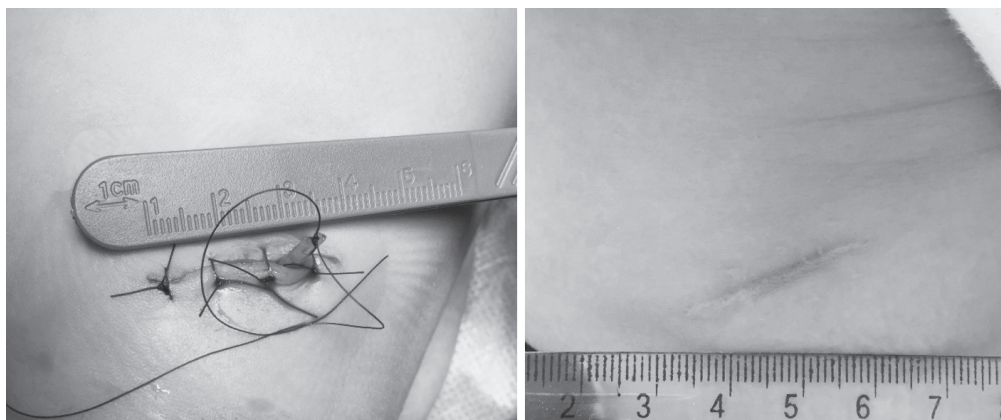


Рисунок 2 - Послеоперационные рана и рубец после передней люмботомии. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

тат. Единственный отрицательный момент ЛП — длительность операции, но есть литературные данные о проведении ее у детей за 1.5-1 час и меньше, при этом основное время (40 мин. — 1 час) уходит на наложение интракорпорального шва на пиелоретеральный анастомоз [6].

С годами совершенствовалась методика проведения ЛП, для улучшения визуализации операционного поля Ф. Широм в 1998 году было изменено расположение эндоскопа с области пупка в направлении выше и латеральнее в сторону пораженной почки, о первом опыте проведения ЛП у двух пациентов в возрасте 14 и 7 лет. Длительность операции сократилась с 6.5 часов до 2.5 часа [7].

Один из выдающихся профессионалов в проведении ЛП Тан Х.Л., в начале своей деятельности в 1999 году выпустил статью о проведении данной операции у 18 детей от 3 месяцев до 15 лет. У 16 детей получен положительный результат, 2-м пациентам проведены реЛП, с хорошим результатом. Средняя длительность операции составляла 89 минут. Из осложнений у одного ребенка отмечалась гематома в месте введения троакара, у другого ребенка были проблемы с установкой внутримочеточникового стента (первый опыт установки внутримочеточникового стента при ЛП). Летальных случаев не было. Кровопотеря была незначительной [8].

Им же в соавторстве в 2007 году опубликована статья о ЛП у 38 детей в возрасте до 2-х лет. Средняя длительность составила 100 минут, выписка в течение 3-х дней после операции [9].

Первый опыт внедрения ЛП в Республике Казахстан был представлен в 2012 году группой авторов, во главе с В. И. Котловским. Описаны два случая ЛП у мальчика 7 лет и девочки 15 лет. Средняя длительность операции составила 110 минут, на 3-е сутки после операции дети были физически активны, а 10-е сутки были выписаны домой. Отмечена положительная послеоперационная динамика [10].

При сравнительном анализе эффективности применения ЛП или мини инвазивного люмботомного доступа у детей до 1 года, ряд исследователей скло-

нялись к открытому доступу, объясняя менее длительной продолжительностью операции [11-13]. Но абсолютное большинство авторов описывают положительные моменты ЛП у детей, такие как качественный визуальный доступ к анатомическим структурам почки, точное определение причины, уровня и протяженности обструкции ЛМС, малая травматизация, снижение кровопотери и медикаментозной нагрузки, короткий срок реабилитации, повышение качества жизни, снижение количества дней госпитализации. При этом метод доступа никак не повлиял на исход устранения обструкции ЛМС. Все авторы в заключении описывали ЛП, как равноценную альтернативу ОП. При этом отмечался отрицательный экономический эффект от самой операции, так как требовались более дорогостоящее хирургическое оборудование и расходные материалы. [14, 15, 16].

Вместе с тем были описаны и отрицательные стороны ЛП: высокие требования к опыту хирурга, на первых этапах более высокая продолжительность операции, влекущее определенные особенности проведения анестезиологического пособия, затруднения в наложении швов пиелоретерального сегмента, частые сложности при установке внутримочеточникового стента [17, 18, 19, 20]. Были выявлены довольно опасные анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста, ограничивающие хирурга в длительности лапароскопической операции, в свободе движения манипуляционных инструментов, нестабильность систем жизнеобеспечения, экстремально малые размеры брюшной полости, высокий уровень абсорбции углекислого газа в кровь и отрицательное воздействие гипотермии при пневмоперитонеуме [21].

Кроме того, традиционный люмботомный доступ к почке, предполагает работу в забрюшинном пространстве, где топография локальных анатомических структур более знакома урологу, тогда как лапароскопический доступ к почке осуществляется через брюшную полость, со сложными анатомическими структурами, что требует высокого профессионализма и технического мастерства хирурга.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность применения лапароскопической пиелопластики при врожденном гидронефрозе у детей.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (КазНМУ им. Асфендиярова, №414/17), все родители предоставили письменное информированное согласие. За 2017-2018 гг. в отделении урологии НЦПДХ всего было обследовано 50 детей, из них методом ЛП прооперировано 25 детей с ВГ 3 степени в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, 11 мальчиков и 14 девочек. Группу сравнения составили 25 детей с ВГ 3 степени, в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, 10 мальчиков и 15 девочек, прооперированных традиционным люботомным доступом. Показания к ЛП и открытой пиелопластике были: ВГ третьей степени (классификация Н.А. Лопаткина 1969 г.) со здоровой контралатеральной почкой, без значительного нарушения функции почек (СКФ выше G3 или ХБП ниже 60 мл/мин/1,73 м²), и без сопутствующих аномалий строения и положения почек [2, 14].

Всем детям проводилась **предоперационная подготовка**: комплекс диагностических исследований (УЗИ с доплерографией сосудов почек, микционная

цистография, экскреторная урография, компьютерная томография с 3D реконструкцией, для уточнения состояния почки, степени и причины ВГ); лечебные мероприятия, направленные на снижение газообразования в кишечнике (симетикон в течение 3 дней); накануне операции вводились микроклизмы; перед операцией устанавливались желудочный зонд, уретральный катетер и газоотводная трубка.

Анестезиологическое пособие во всех случаях - комбинированный эндотрахеальный наркоз и эпидуральная анестезия.

Все результаты исследования вносили в индивидуальную карту больного, а затем в таблицы Excel. При обработке полученных данных использовали методы параметрического и непараметрического статистического анализа. Определяли традиционные показатели описательной статистики: число наблюдений - n, минимальное и максимальное значение изучаемого признака, медиану, среднее квадратичное отклонение.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ ЛП С УСТАНОВКОЙ МОЧЕТОЧНИКОВОГО СТЕНТА

Положение больного на здоровом боку, под углом 20-25°, с обязательной фиксацией к операционному столу. Помощник хирурга удерживающий камеру, находится сзади, а сам оператор напротив ребенка (к лицу). Операционная сестра – напротив хирурга-оператора. Далее первым этапом мы разворачивали операционный стол в сторону пораженной почки, чтобы выровнять положение тела, с целью безопасной установки иглы Вереша и нагнетания газа в брюшную полость (рисунок 3). Скорость потока газа 6 л/мин, максимальное давление 12-14 мм. рт. ст. Первый 5 мм троакары стандартно устанавливались над пупочным кольцом для

введения 30° градусной оптики. Установка первого троакара является одним из самых опасных моментов операции, при проведении данной манипуляции нужно соблюдать максимальную осторожность и безопасность, учитывать правильную последовательность диагностических проб (аспирационная, шприцевая, аппаратная). Перед введением оптики в брюшную полость, эндоскоп нагревали до 37-40°C, для исключения запотевания линз и ухудшения качества изображения. Далее проводился общий осмотр брюшной полости, с целью выявления дополнительной патологии. После ревизии брюшной полости, операционный стол разворачивался в об-

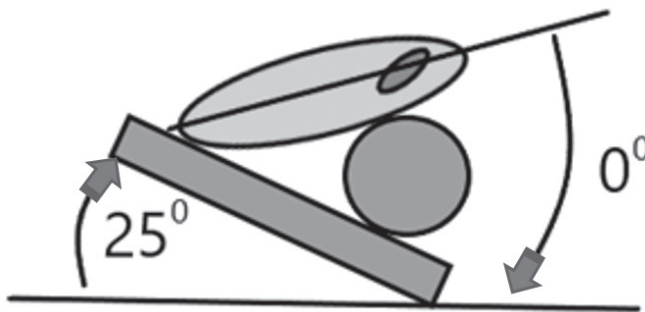


Рисунок 3 - Положение тела для первого этапа операции. [Фотоархив Бишманова Р.К.].

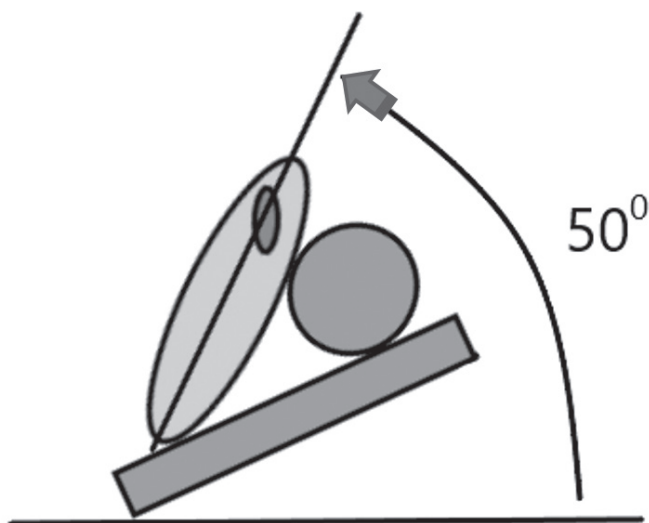


Рисунок 4 - Положение тела для основного этапа операции. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

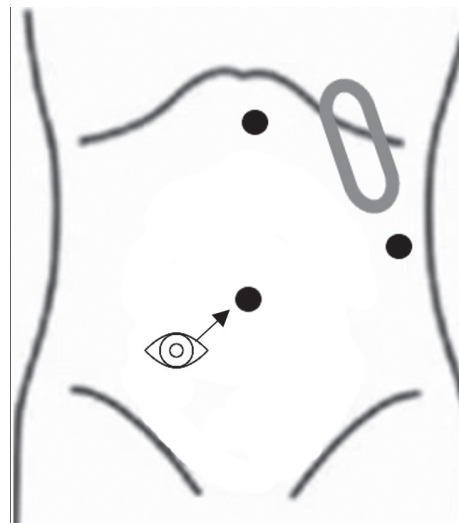


Рисунок 5 - Расположение портов относительно пораженной почки. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

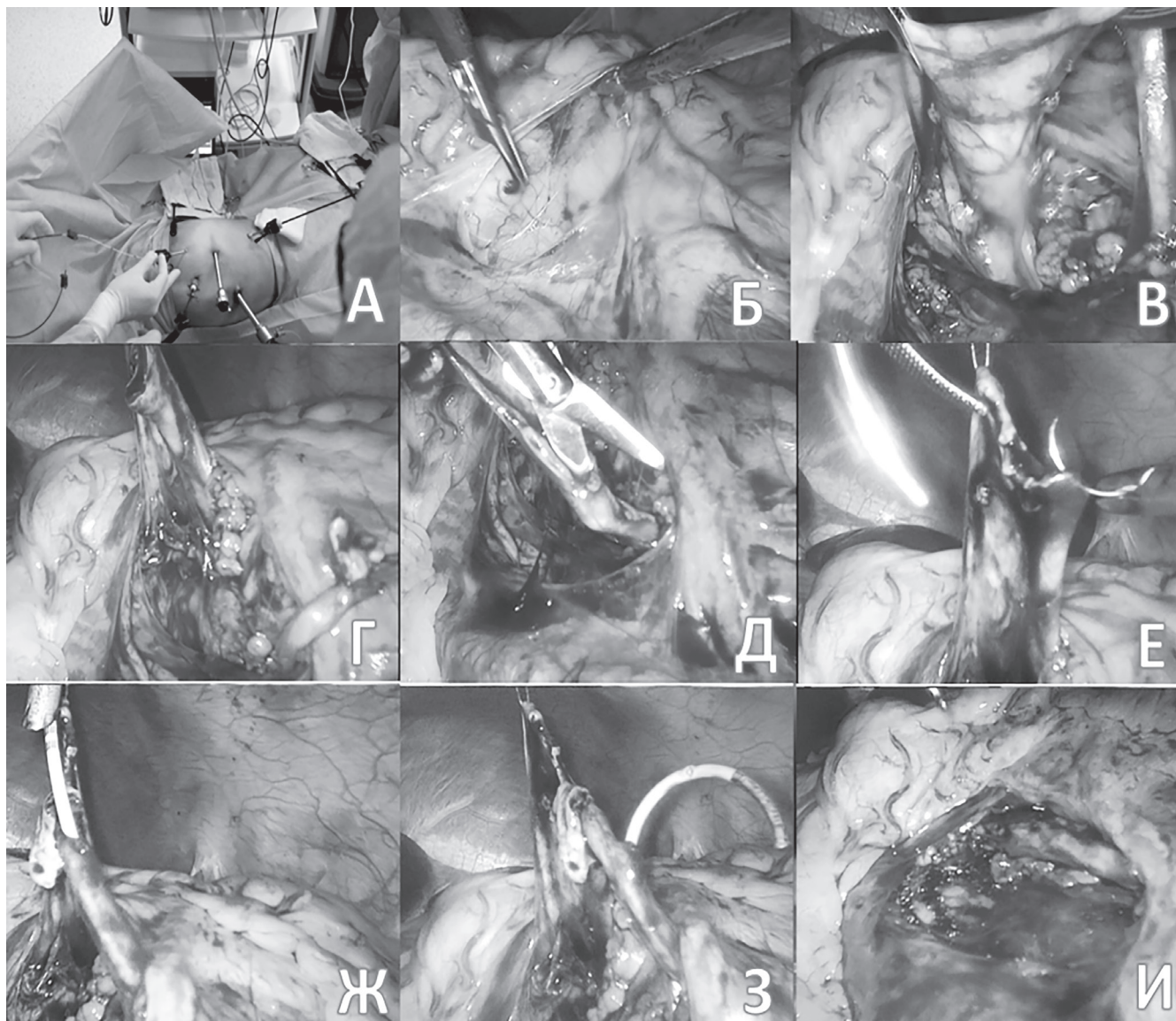


Рисунок 6 - Этапы проведения операции. [Фотоархив Бишманова Р.К.]

ратном направлении, после чего сумарный наклон положения тела составлял около 45-50°, что позволяло сместить мобильные органы брюшной полости вниз, тем самым упрощая доступ к пораженной почке (рисунок 4). По одному 5 (3) мм манипуляционному троакару устанавливалось со стороны поражения по краю прямой мышцы живота и в точке на 1 см ниже мечевидного отростка, по принципу точек ромба, где вершина почка, а основание – троакар с оптикой (рисунки 5, 6А). Также при ВГ справа устанавливался дополнительный 4-й порт для элевации печени. Внутрибрюшное давление снижалось до уровня 8-10 мм рт. ст. Доступ к почке осуществляется путем мобилизации печеночного или селезеночного углов подвздошной кишки, либо при ВГ слева доступ осуществлялся трансмезентериально (рисунок 6Б). Путем послойного рассечения брюшины по

линии Тольда и фасции Герота L-образным диссекционным электродом, вскрывалось забрюшинное пространство и паранефральная клетчатка. После обнажения почки производилась мобилизация лоханки и мочеточника, выявлялась причина обструкции. Далее верхний полюс лоханки «подвешивался» монофиламентной нитью к передней брюшной стенке (Рисунок 6В). Производилась резекция лоханочно-мочеточникового сегмента, спатуляция мочеточника и пиелопластика по методу Хайнеса-Андерсона-Кучера (ХАК), узловыми швами, абсорбирующей нитью 6/0 (рисунок 6Г-Е). После ушивания задней стенки анастомоза устанавливался внутримочеточниковый “double J” стент, затем формировалась передняя стенка (рисунок 6Ж-З). Далее дефект брюшины герметично ушивался с оставлением одной дренажной люмбостомы (рисунок 6).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка непосредственных результатов применения лапароскопической и открытой пиелопластики представлена в таблице 1.

При анализе статистических данных было выявлено, что средняя длительность операции при лапароскопической пиелопластике занимает вдвое больше времени, чем при открытой пиелопластике. Это связано с тем, что предложенный метод прошел апробацию. На рисунке 7 видно, что продолжительность оперативного вмешательства с накоплением опыта сокращалась, приближаясь к длительности операции методом открытой пиелопластики, достоверной разницы между методами нет. Длительность операции сокращалась также благодаря внедрению методов упрощенной антеградной установки мочеточникового стента, занимавшая 5-10 минут.

Осложнений, требующих конверсии, либо релапароскопии при ЛП не было, по причине менее травматичного доступа к почке кровопотеря значительно ниже, по сравнению с ОП ($p < 0.05$), таблица 1. Показания и противопоказания к проведению ЛП были стандартными, как при открытой операции.

Длительность обезболивающей и инфузионной терапии при ЛП, сравнительно с ОП значительно сократилась, уменьшившись почти в два раза (соответственно $2,4 \pm 0,1$ – $4,16 \pm 0,075$ суток). Инфузионная и обезболивающая терапии были сокращены за счет уменьшенных доз, снижения кратности применения в сутки и длительности.

После операции все дети находились 90-120 минут в отделении реанимации, до момента пробуждения и экстубации, после чего переводились в палату интенсивной терапии, под динамическое наблюдение

Таблица 1 – Сравнительные клинические данные, в зависимости от метода доступа для пиелопластики при ВГ у детей

Показатели	Лапароскопическая пиелопластика (n=25)	Открытая пиелопластика (n=25)	P-value одностороннее	P-value двухстороннее
Длительность операции, мин	162,8±9,46	84,4±2,315	1,08E-10	2,17E-10
Длительность симптоматической и инфузионной терапии, сутки	2,4±0,1	4,16±0,075	7,62E-13	1,52E-12
Длительность госпитализации после операции, сутки	5,04±0,227	7,12±0,066	4,43E-11	8,86E-11
Поперечный размер лоханки до операции, мм	22±1,02	24,12±1,04	0,0438	0,088
Поперечный размер лоханки через 6 месяцев после операции, мм	11,96±0,38	12,76±0,49	0,066	0,132
Время установки стента, мин.	14,8±1,76	4,6±0,16	2,186E-06	4,372E-06
Объем кровопотери, мл	4,2±0,14	6,16±0,26	7,055E-07	1,411E-06
Возраст, лет	0,73±0,11	0,77±0,15	0,428	0,857
Осложнения, кол-во	0	1 (миграция стента)		

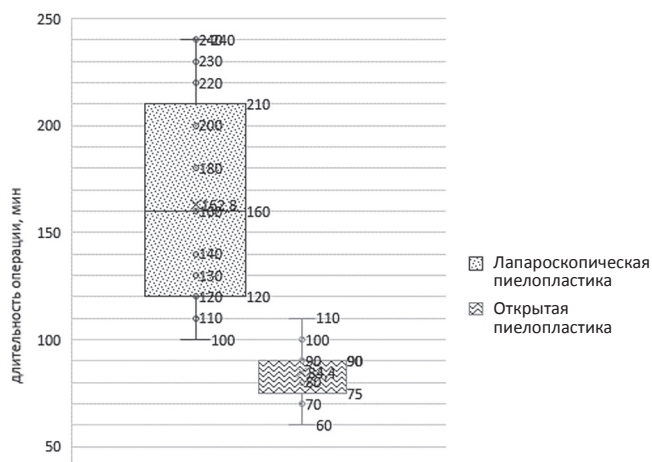


Рисунок 7 - сводка по 5-числовому критерию, длительность операции.

в среднем на 20 часов. Люмбостома удалялась на 2-е сутки после операции, уретральный катетер на 3-е. Хирургические перевязки заключались в обработке ран кожным антисептиком. С первых суток у детей отмечалась двигательная активность, могли переворачиваться, сидеть, ползать и ходить. Хирургические перевязки заключались в обработке ран кожным антисептиком (отсутствие болезненных перевязок).

Все дети, прооперированные методом ЛП, были выписаны на 4-5 сутки после операции, как только начинали чувствовать себя комфортно, отсутствовало понятие как длительный строгий постельный режим. Длительность госпитализации после операции при ЛП была сокращена до $5,04 \pm 0,227$ суток, по сравнению с ОП $7,12 \pm 0,066$ суток.

При динамическом наблюдении учитывался поперечный размер лоханки, до и через 6 месяцев после операции. Динамика изменения размера по-

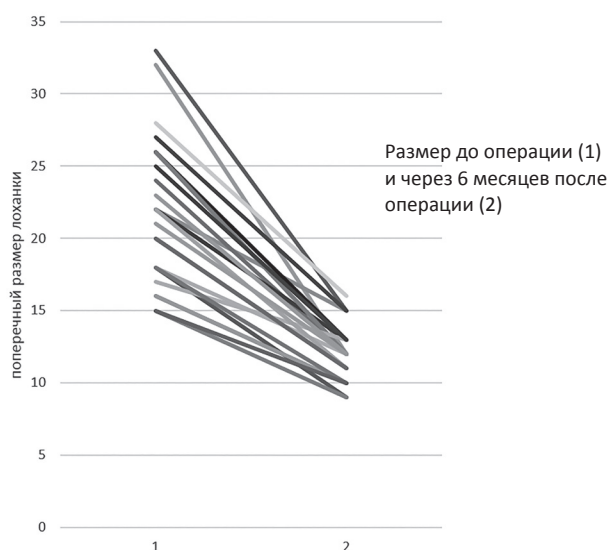


Рисунок 8 - Поперечный размер лоханки до и через 6 месяцев после операции в динамике (ЛП).

Таблица 2 - Сравнение с литературными источниками по ЛП ВГ

Критерий	НЦПДХ	Corina Z. S. [22]	Lorenzo M. [15]
Кол-во пациентов	25	60	9
Длительность операции, минут	$162,8 \pm 9,46$ (100-240)	140 (80-240)	167 (140-210)
Длительность госпитализации после операции, суток	$5,04 \pm 0,23$ (4-7)	2 (1-10)	3.9 (3-5)
Поперечный размер лоханки до операции, мм	$22 \pm 1,02$ (15-33)	31.8 (13-63)	24.9 (15-42)
Поперечный размер лоханки после операции, мм	$11,96 \pm 0,38$ (9-15)	15.3 (4-40)	11.3 (8-23)

перечного размера видна на рисунках 8 и 9. Можно заметить, что как в ЛП так и в ОП размер лоханок значительно уменьшился ($p < 0.001$). Среднее значение до операции в ЛП $= 22 \pm 5$ (ошибка Сав $= \pm 1,02$), при ОП $= 22 \pm 5,14$ (ошибка Сав $= \pm 1,048$). Среднее значение через 6 месяцев после операции ЛП $= 12 \pm 1,88$ (ошибка Сав $= \pm 0,38$), при ОП $= 12 \pm 2,57$ (ошибка Сав $= \pm 0,53$). Здесь мы можем сделать вывод о том, что при одинаковых входных данных перед операцией, мы видим одинаковую эффективность обоих методов.

Через 6 недель под наркозом производилось цистоскопическое удаление мочеточникового стента и контроль УЗИ органов МВС. Далее через 6 месяцев после операции проводились контрольные УЗИ МВС и урография.

Сравнение с результатами других исследователей по ЛП ВГ у детей младшего возраста представлены в таблице 2.

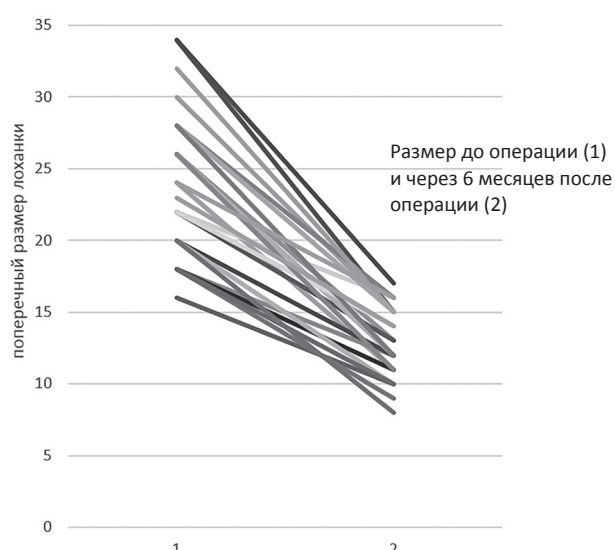


Рисунок 9 - Поперечный размер лоханки до и через 6 месяцев после операции в динамике (ОП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе полученного нами опыта можно утверждать, что ЛП ВГ у детей обладает такими положительными характеристиками, как: малоинвазивность, малая травматичность, снижение кровопотери, сокращение продолжительности пребывания в стационаре, сокращение курса антибактериальной и обезболивающей терапий, короткий реабилитационный период, великолепный косметический эффект, отсутствие понятия ведения

после операционной раны. Позволяет получить отличные результаты в оперативном лечении ВГ и не уступает ОП. ЛП является равноценной безопасной и результативной альтернативой для ОП, но в тоже время требует от команды хирургов и анестезиологов большого опыта. ЛП требует дальнейшего повсеместного развития, так как является перспективным переходным этапом к внедрению робот-ассистированной хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А.Лопаткина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;365-379.
2. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;583-589.
3. *Pediatric urology* [edited by] John P. Gearhart, Richard C. Rink, Pierre D.E. Mouriquand. — 2nd ed. 237-275.
4. Nerli RB, Pathade A, Kadeli V, Shankar K, Reddy MN. Laparoscopic pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction associated with crossing renal vessels. *J Sci Soc* 2017;44:95-9.
5. Schuessler WM, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM (1993) Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 150: 1795±1799
6. Peters CA, Schluskel RN, Retik AB (1995) Pediatric laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 153: 1962±1965
7. Schier F (1998) Laparoscopic Anderson-Hynes pyeloplasty in children. *Pediatr Surg Int* 13:497–500
8. Tan HL (1999) Laparoscopic Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty in children. *J Urol* 162:1045–1047
9. Cascio S, Tien A, Chee W, Tan HL. Laparoscopic dismembered pyeloplasty in children younger than 2 years. *J Urol*. 2007;177(1):335-8.
10. Дженалаев Б.К., Курмангалиев О.М., Ергалиев А.Е. Наш опыт лапароскопической пластики лоханочно-мочеточникового сегмента у детей. *Медицинский журнал западного Казахстана*. – 2012;1(33):27.
11. Tong Q, Zheng L, Tang S et al: Comparison of laparoscopic-assisted versus open dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in infants: intermediate results. *Urology* 2009; 74: 889.
12. Lee A, Lee KC, Oh SJ: Laparoscopically assisted pyeloplasty: a new technique. *BJU Int* 2001; 87: 126.
13. Gatti JM, Amstutz SP, Bowlin PR, Stephany HA, Murphy JP. Laparoscopic vs Open Pyeloplasty in Children: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial. *J Urol*. 2017;197(3-1):792-797. doi:10.1016/j.juro.2016.10.056.
14. Tanaka ST, Grantham JA, Thomas JC, Adams MC, Brock III JW, Pope IV JC. A comparison of open vs laparoscopic pediatric pyeloplasty using the pediatric health information system database—do benefits of laparoscopic approach recede at younger ages? *J Urol* 2008;180:1479–85.
15. Lorenzo Masieri, Simone Sforza, Chiara Cini, Maria Escolino, Antonio Grosso, Ciro Esposito, Andrea Minervini, and Marco Carini. Minilaparoscopic Versus Open Pyeloplasty in Children Less Than 1 Year *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. Jul 2019.970-975. <http://doi.org/10.1089/lap.2018.0586>.
16. Fabio C. Vicentini, Francisco T. Dénes, Leonardo L. Borges, Frederico A.Q. Silva, Marcos G. Machado, Miguel Srougi, Laparoscopic pyeloplasty in children: Is the outcome different in children under 2 years of age?, *Journal of Pediatric Urology*, Volume 4, Issue 5, 2008;348-351, <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.03.001>.
17. Rassweiler, J.J., Teber, D. & Frede, T. Complications of laparoscopic pyeloplasty. *World J Urol* 2008;26:539. <https://doi.org/10.1007/s00345-008-0266-z>.
18. Shao P, Qin C, Ju X, Meng X, Li J, Lv Q, Zhang W, Xu Z, Yin C: Comparison of Two Different Suture Methods in Laparoscopic Dismembered Pyeloplasty. *Urol Int* 2011;87:304-308. doi: 10.1159/000329368.
19. Moon DA, El-Shazly MA, Chang CM, Gianduzzo TR, Eden CG. Laparoscopic pyeloplasty: evolution of a new gold standard. *Urology* 2006; 67: 932– 6
20. Kocherov S, Lev G, Chertin L, Chertin B. Extracorporeal Ureteric Stenting for Pediatric Laparoscopic Pyeloplasty. *European Journal of Pediatric Surgery*, 2015;26(02):203-6. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546756> PMID:25774958
21. Детская нефрология. Практическое руководство под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – М.: Литтерра, 2010; 54: 74.
22. Zamfir Snykers C, De Plaen E, Vermersch S, Lopez M, Khelif K, Luyckx S, Philippe P, Varlet F and Steyaert H (2019) Is Laparoscopic Pyeloplasty for Ureteropelvic Junction Obstruction in Infants Under 1 Year of Age a Good Option? *Front. Pediatr*. 7:352. doi: 10.3389/fped.2019.00352

Для корреспонденции:

Абекенов Бакытжан Дайрабаевич,

к.м.н., заведующий отделением урологии АО «НЦПДХ»,

Зав.кафедры детских болезней с курсом неонатологии

КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

e-mail: pediatr.kz@mail.ru

тел.: +77014486953

УДК 616.62-003.7-053.8

КУШЕРОВ Б.К., ЗИКИРИЯ Е.А., РАХЫМЖАНОВА Д.В.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

ГКП на ПХВ «Центр детской неотложной медицинской помощи», Алматы

Изучены клинические проявления, диагностические критерии, результаты консервативного лечения мочекаменной болезни у 53 детей, с использованием фитопрепаратов (цистон, тутукон в виде сиропа). Условием хирургического лечения являлось отсутствие метаболической активности уролитиаза, в связи с чем, 8 детям проведено оперативное лечение, 2-м детям проведена замена внутримочеточникового стента.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, лечение, дети.

(Для цитирования: Кушеров Б.К., Зикирия Е.А., Рахымжанова Д.В. Мочекаменная болезнь у детей. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):82-84.)

КУШЕРОВ Б.К., ЗИКИРИЯ Е.А., РАХЫМЖАНОВА Д.В.

БАЛАЛАРДАҒЫ НЕСЕП ТАС АУРУЫ

Балалар Шұғыл Медициналық Жәрдем Орталығы, Алматы

Шөп дәрілерін (цистон, сироп түріндегі тутукон) қолдана отырып, 53 баланың несеп жолдарының тас ауруының клиникалық көріністері, диагностикалық критерийлері, консервативті емдеу нәтижелері зерттелді. Хирургиялық емдеудің шарты уролитиязаның метаболикалық белсенділігінің болмауы болды, осыған байланысты 8 балаға хирургиялық ем жасалды, 2 балаға ішкі несеп жолдары жүйесінің стенті ауыстырылды.

Түйінді сөздер: несеп тас ауруы, емі, балалар.

(Сілтеме үшін: Кушеров Б.К., Зикирия Е.А., Рахымжанова Д.В. Балалардағы несеп тас ауруы. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):82-84.)

82

KUSHEROV B.K., ZIKIRYA E.A., RAHIMJANOVA D.V.

UROLITHIASIS IN CHILDREN

Pediatric emergency care Center, Almaty

Clinical signs, diagnostic criteria, the results of conservative treatment of urolithiasis in 53 children were studied using herbal remedies (Cystone, Tutukon Syrop). The condition for surgical treatment was the absence of metabolic activity of urolithiasis, and therefore 8 children underwent surgical treatment. 2 children had replacement of the intrauterine stent.

Key words: urolithiasis, treatment, children.

(For citation: Kusherov B.K., Zikirya E.A., Rahimjanova D.V. Urolithiasis in children. Peditriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery. 2020;3-4 (101-102):82-84.)

Мочекаменная болезнь (уролитиаз, нефролитиаз, почечнокаменная болезнь) - заболевание, характеризующееся образованием в мочевой системе камней из солевых и органических соединений мочи, возникают на фоне обменных нарушений в организме [1,2].

В последние годы показана роль специфических бактерий, которая выявляется в 57% при бактериологическом исследовании мочи у больных МКБ (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*) [3].

Наиболее часто в детском возрасте выявляются кальциевые камни в виде оксалатов и фосфатов кальция, реже - уратные камни, чрезвычайно редко - цистиновые, ксантиновые и другие органические камни.

Клиническая проявления мочекаменной болезни у детей характеризуется почечной коликой и отхождением конкрементов с мочой, вызывающие спастические боли в животе, в поясничной области, с частыми позывами на мочеиспускание, часто сопровождается

диспепсией (тошнота, рвота), напряжением мышц передней брюшной стенки [2-4].

В 50% случаев мочекаменная болезнь у детей проявляется гематурией (от микро- до макрогематурии) [2,3,5].

Диагностика МКБ не представляет сложности при наличии почечной колики или отхождения конкремента. Среди рентгенологических методов диагностики применяются обзорный снимок мочевой системы, экскреторная урография и компьютерная томография [2, 3].

Дифференциальный диагноз МКБ следует проводить с гломерулонефритом, пиелонефритом, циститом, геморрагическим васкулитом, острым аппендицитом, травмой почек, туберкулезом мочевой системы, аномалиями мочевыделительной системы [3,4,5].

Основы консервативной терапии мочекаменной болезни у детей такие же, как при дисметаболической нефропатии. Важно устранить, по возможности, этиологический фактор и явления обструкции тока мочи.

Консервативная терапия мочекаменной болезни у детей включает использование препаратов, способствующих растворению камней, купированию спазма и воспаления. Для достижения успеха такая терапия должна проводиться планомерно и длительно. При этом используются комбинированные фитопрепараты (цистон, тутукон), которые могут применяться при лю-

бом типе уролитиаза, спазмолитическая терапия [2,4].

При неэффективности консервативной терапии используются хирургические методы лечения. Условием хирургического лечения является отсутствие метаболической активности уролитиаза. Показаниями к хирургическому лечению при МКБ являются:

- сильные, часто повторяющиеся приступы почечной колики;
- острый и хронический пиелонефрит, осложнившийся уролитиазом;
- олигурия и анурия, обусловленные камнем;
- большие камни мочеточника и камни, осложненные его стриктурой;
- неподвижные, не мигрирующие в течение камни мочеточника;
- камни единственной почки;
- гематурия.

Хирургическое лечение МКБ проводится с применением инструментальных и оперативных методов. В настоящее время наиболее часто при обструкции мочеточника конкрементом, развитие вторичного уретерогидронефроза используются в нашей клинике эндouroлогические методы (установка внутримочеточникового стента). Лапароскопические, традиционные оперативные методы (пиелолитотомия, уретеролитотомия, цистолитотомия), в зависимости от размера и плотности конкремента более 1,0см.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты применения литолитических препаратов в лечении мочекаменной болезни у детей.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезней всех детей с МКБ, получивших лечение в отделении урологии ЦДНМП г. Алматы с 2018г. по 2019г. Всего было пролечено 53 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет, данные представлены в таблице 1.

Из них оперативным методом пролечено 8 детей, консервативная литолитическая терапия была проведена 45 детям. Всем детям до 5 лет назначались литолитические препараты в виде сиропа (цистон, тутукон), до 3-х лет по 2,5мл, старше 3-х лет по 5,0мл, старше 6 лет по 15мл х 2-3 раза в день, в течение 1 месяца.

Через 1 месяц проводили УЗИ почек, мочевого пузыря, лабораторные исследования. По результатам исследований определяли тактику лечения в зависимости от локализации, количества и размера конкремента.

Консервативная терапия мочекаменной болезни у детей включало использование препаратов, способствующих растворению камней, купированию спазма и воспаления. При этом используются комбинированные фитопрепараты в виде сиропа (цистон, тутукон).

Тутукон - препарат растительного происхождения, обладающий спазмолитическим, противовоспалительным, диуретическим и литолитическим действием.

Цистон - комплексный препарат, состоящий из экстрактов лекарственных растений, обладает диуретическим, спазмолитическим, литолитическим, противовоспалительным действием.

Продолжительность приема составлял, в среднем 2,5 мес (от 4 недель до 3 месяцев). Курсы терапии повторялись 2-3 раза в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пролечено всего 53 ребенка с мочекаменной болезнью. По данным компьютерной томографии определяли размеры и плотность конкремента, что составило менее 1,0см, по плотности меньше - 1000НУ. По результатам анализа мочи на уреазную активность, выявлены состав камней (ок-

салаты, фосфаты, аморфные соли) и скорость кристаллообразования.

Из них 8 детям старше 3-х лет проведено оперативное лечение, у которых после проведения 3 курсов консервативной терапии фитопрепаратами, конкременты размером более 1,0см сохранились в лоханке,

мочеточнике и в мочевом пузыре с уростазом. В связи с чем, проведена операция: Пиелолитотомия - 1, Уретеролитотомия - 5, цистолитотомия – 2.

Остальным 45 детям эндоскопическим путем установлены внутримочеточниковый стент-катетер, с назначением литолитической терапии в течение 1,5 месяца.

Таблица - Количество пролеченных больных в зависимости от возраста

Возраст	Количество детей, абс (%)		
	2018г.	2019г.	Всего
До 1 года	5 (9,4)	8 (15,1)	13 (24)
1-3 лет	6 (11,3)	10 (18,9)	16 (30,2)
4-7 лет	2 (3,8)	5 (9,4)	7 (13,2)
8-11 лет	3 (5,7)	3 (5,7)	6 (11,3)
12-14 лет	4 (7,5)	7 (13,2)	11(20,8)
Итого:	20 (37,7)	33 (62,3)	53 (100)

Из таблицы следует, что в числе пролеченных больных с мочекаменной болезнью преобладает возраст от 0 до 3 лет (54,7%).

После проведения консервативной терапии с установкой внутримочеточникового стента, у 2 (4,4%) детей сохранились конкременты в лоханке и мочеточнике, в связи с чем, проведена замена внутримочеточникового стента и назначен повторный курс литолитической терапии. Через 1,5 месяца после обследования конкременты не обнаружены, внутримочеточниковые стенты удалены.

Таким образом, своевременная диагностика мочекаменной болезни у детей и применение литолитической фитотерапии позволило минимизировать вероятность рецидивов образования камней, риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г., Кузьмичева Г. М., Рапопорт Л. М., Руденко В. И. Современные аспекты цитратной терапии у больных мочекаменной болезнью. *Врачебное сословие*. 2004; 4: 20–24.
2. Малкоч А. В. Дизметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь. *Нефрология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням*. М.: Медпрактика –2005;6: 472–516.
3. Отпущенникова Т.В., Дерюгина Л.А. Мочекаменная болезнь у детей – причины, диагностика, лечение. *Лечащий врач*.2015; 4: 61-67.
4. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010;3: 36-39.
5. Tiselius H. G., Ackermann D., Alken P., Buck C., Conort P., Gallucci M. Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. *Guidelines on urolithiasis Eur Urol*. 2001; 40 (4): 362–371.
6. Raza A., Turna B., Smith G., Moussa S., Tolley D. A. Paediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of paediatric calculi *J Urol*. 2005; 174 (2): 682–685.

Для корреспонденции:

Кушеров Берик Кабенович,

к.м.н., зав.отделения урологии

Центра детской неотложной медицинской помощи, г. Алматы

e-mail: kushеров-berik@mail.ru

УДК: 616-006

ДЖАМБУЛОВА Д.А., САРГЕЛОВ С.Ш.

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОБЛАСТОМ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

В статье представлены основные особенности ультразвуковой диагностики гепатобластом. Данная информация позволит расширить знания специалистов ультразвуковой диагностики для своевременного обнаружения данной патологии, а также может использоваться исследователями, изучающую данную тему.

Ключевые слова: УЗИ, гепатобластома, дети

(Для цитирования: Джамбулова Д.А., Саргелов С.Ш. Особенности ультразвуковой диагностики гепатобластом. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):85-88.)

ДЖАМБУЛОВА Д.А., САРГЕЛОВ С.Ш.

ГЕПАТОБЛАСТОМАНЫҢ УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ЕРЕКШІЛІГІ

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Бұл шолуда негізгі гепатобластоманың ультрадыбыстық ерекшелігі көрсетіледі. Бұл ақпарат ультрадыбыстық диагностика маманының уақытылы патологияны анықталуда дәрежесін жоғартылады. Сондай-ақ әдебиеттерге шолуды берілген тақырып зерттелінген ғылыми мақалаларда қолданса болады.

Түйінді сөздер: ультрадыбыстық зерттеу, гепатобластома, балалар

(Сілтеме үшін: Джамбулова Д.А., Саргелов С.Ш. Гепатобластоманың ультрадыбыстық ерекшелігі. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):85-88.)

JAMBULOVA D.A., SARGELOV S.SH.

THE MAIN FEATURES OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF HEPATOBLASTOMAS

Scientific center of Pediatrics and Children's surgery, Almaty

The review presents the main features of ultrasound diagnostics of hepatoblastomas which will improve the level of an ultrasounds diagnostics specialists for the timely detection of pathology.

Keywords: ultrasound diagnostics, hepatoblastoma, children

(For citation: Jambulova D.A., Sargelov S.Sh. The main features of ultrasound diagnostics of hepatoblastomas. *Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):85-88.)

Гепатобластома (ГБ) - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте из клеток предшественников гепатоцитов (гепатобластов). Является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0 - 14 лет [1].

Этиология до конца не изучена. Большинство случаев гепатобластомы рассматриваются как спорадические, но некоторые из них связаны с конституциональными генетическими аномалиями и пороками развития, такими как синдром Беквитта-Видемана и семейный аденоматозный полипоз толстого кишечника [2].

Показатель заболеваемости гепатобластом составляет 0,1 - 0,2 случая на 100 тыс. детского населения [1]. На долю гепатобластом приходится 72% от всех случаев злокачественных низкодифференцируемых печени у детей 0 - 14 лет и 85,5% от всех злокачественных низкодифференцируемых опухолей печени у детей 0 - 4 лет [1]. Данная патология характеризуется медленным развитием процесса и отсутствием субъективных жалоб больного ребенка [3].

Отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй - на 16-18-й месяцы жизни [4].

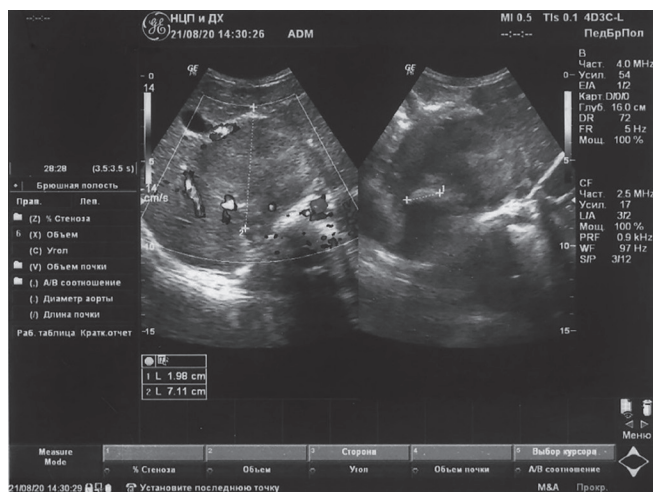


Рисунок 1 – Доплерографическая картина гепатобластомы правой доли печени ребенка. В правой доле печени визуализируется изоэхогенное образование с четким ровным контуром; при цветном доплерографическом картировании - крупные сосуды смешенного артериовенозного типа.

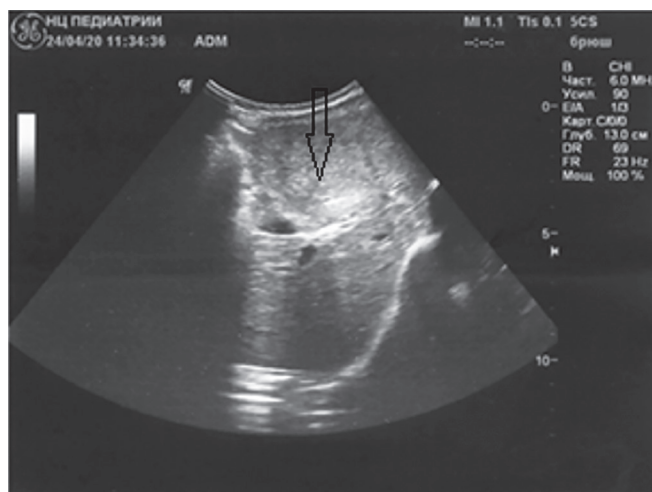


Рисунок 2 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 26 месяцев жизни. Гепатобластома с поражением левой доли печени. Исследование с использованием конвексного датчика (3,5-5,5мгц): в 4 и 3 сегменте печени визуализируется изоэхогенное образование с относительно четким, ровным контуром. (фотоархив Джамбуловой Д.А)

Важнейшее преимущество ультразвукового исследования перед другими методами не инвазивной визуализации (рентгенография, магнитнорезонансная или компьютерная томографии, ретроградная холангиопанкреатография) состоит в возможности повторять исследование так часто, как это диктуется клиникой. Ультразвуковое исследование используют как метод отслеживания регрессии опухолевого процесса на всех этапах химиотерапии и послеоперационном периоде.

А также как скрининг-метод после выписки пациента один раз в месяц для исключения рецидива заболевания [4].

За период с 01.01.2019г до 01.11.2020 год в Научном Центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) было обследовано 22 ребенка с новообразованиями печени, из них 10 девочек и 12 мальчиков. Среди них преобладали дети в возрасте от 0 до 3х лет, составившие 77,2% (17), остальные 22,7% (5) детей были от 4-х до 6 лет.

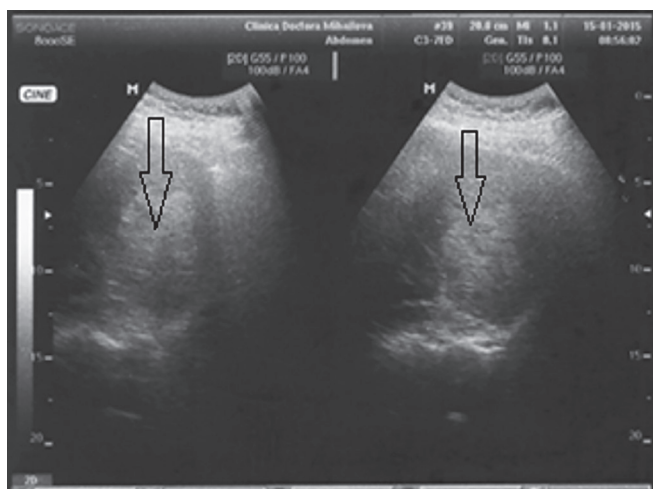


Рисунок 3 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 21 месяц жизни. Гепатобластома с поражением левой доли печени. Исследование проводилось с использованием конвексного датчика (3,5-3,5мгц): в левой доле печени, визуализируется повышенной эхогенности образование с четкими относительно ровными контурами (фотоархив Джамбуловой Д.А)



Рисунок 4 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 17 месяцев жизни. Гепатобластома с поражением квадратной доли печени. Исследование проводилось с использованием конвексного датчика (3,5-5,5мгц): в 4, 3 и частично в 5 сегменте печени визуализируется образование повышенной эхогенности размером 105*65*80мм, с четким ровным контуром (фотоархив Джамбуловой Д.А)

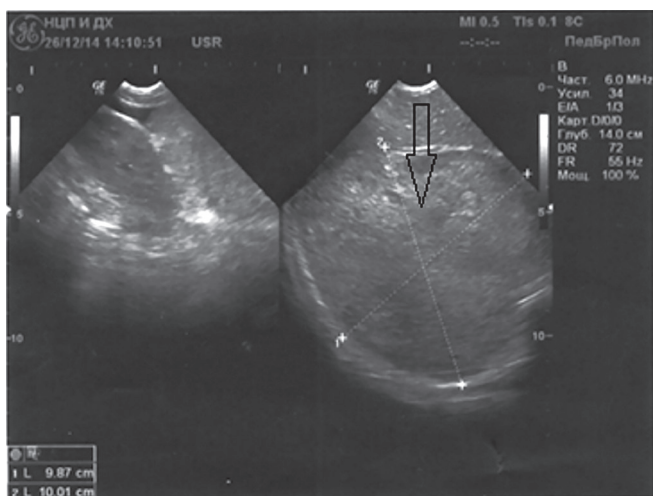


Рисунок 5 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 1 месяца жизни. Гепатобластома с поражением правой доли печени. Исследование проводилось с использованием микроконвексного датчика (6-10мгц): в 5,6,7,8 сегменте печени визуализируется изоэхогенное объемное образование размером 100*98*120мм. С четким ровным контуром. (фотоархив Джамбуловой Д.А)

Эхографически опухоль в 89% случаев выглядела как достаточно четко ограниченное массивное образование, чаще всего повышенной эхогенности с четкими, относительно неровными контурами. Опухоль поражала, в основном, два и более сегментов печени, преимущественно правую долю. В правой доле в 62% случаев поражались V, VI, VII, VIII сегменты. Внутри опухоли в 13% случаев встречались участки кальциноза и в 33% случаев -распада ткани опухоли. В 12% случаев образование имело изоэхогенную однородную структуру.

Кроме подтверждения локализации опухоли в печени, врачу ультразвуковой диагностики необходимо провести определение размеров опухоли, а также провести оценку объема опухоли по формуле ($A \cdot B \cdot C \cdot 0.523$), где А-длина, В-ширина, С-высота образования). Определить расположение опухоли, в зависимости от долей печени, и указать пораженные сегменты. Оценить возможность внепеченочного распространения опухоли, а также провести осмотр лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Гепатобластома может быстро прорасти в печеночную артерию, нижнюю полую вену или охватывать их в виде плотной муфты. По данным доплерографии, опухоль очень хорошо васкуляризирована. УЗИ органов брюшной полости с доплерографией применяется для исследования магистральных сосудов печени с целью определения распространения заболевания.

При ультразвуковом исследовании очень важно определить состояние магистральных сосудов печени

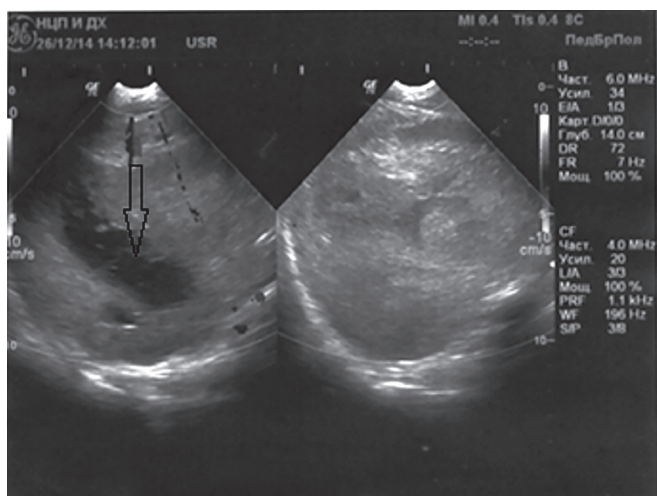


Рисунок 6 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 5 лет жизни. Гепатобластома с поражением правой доли печени с разрывом опухоли. Исследование проводилось с использованием микроконвексного датчика (6-10мгц): всю правую долю печени занимает объемное тканевое образование повышенной эхогенности не однородной структуры в нижней части визуализируется анэхогенный участок, с неоднородным содержимым с четкими фестончатыми краями) (фотоархив Джамбуловой Д.А)

и их взаимоотношения с объемным образованием. Необходимо определить ствол и долевыми ветви воротной вены, три печеночные вены, а также печеночный и надпеченочный отделы нижней полой вены. Для исключения вовлечения сосудистых структур в опухоль, а также наличия внутрисосудистого компонента опухоли следует использовать режимы цветового и спектрального доплера, рисунок 1.

УЗИ позволило выявить следующие осложнения, которые в дальнейшем были подтверждены при проведении контрастной компьютерной томографии. Так, у детей от 0 до 3х лет в 30% выявлено вовлечение сосудов, чаще всего нижней полой вены и вовлечение в процесс хвостатой доли печени в 20% случаев. Случаев разрыва опухоли не было. Вовлечение забрюшинных лимфатических узлов отмечено в 40%.

У детей более старшего возраста (от 3 до 7 лет) в два раза чаще (60%) выявлялось распространение опухоли в сосуды печени, преимущественно в нижнюю полую вену. В 10% - MTS в собственно-печеночную ткань печени и вовлечение в процесс хвостатой доли печени - 10%. Разрыв опухоли был в 10% и вовлечение забрюшинных лимфатических узлов отмечено в 70% случаев.

Визуализация гепатобластом на УЗИ

В связи с тем, что клинические симптомы появляются поздно, основная часть больных поступают в специализированные клиники в запущенных стадиях. Учитывая выше изложенное, внедрение современных

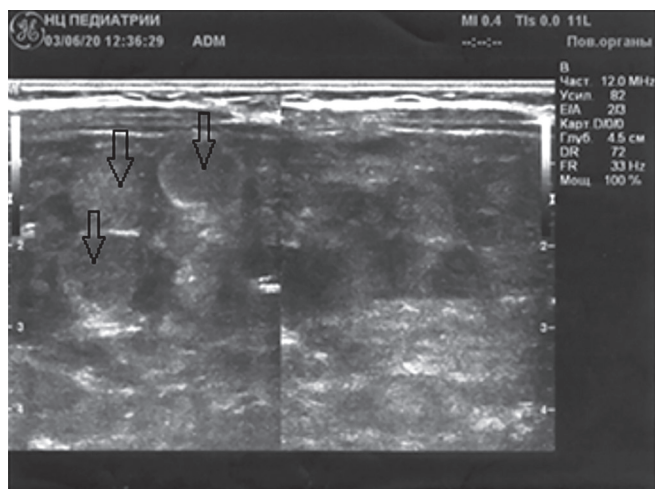


Рисунок 7 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 4 лет жизни гепатобластома правой доли печени, множественные MTS в собственнопеченочную ткань. Исследование проводилось с использованием линейного датчика (8-12мгц): паренхима печени не однородная за счет множественных ипееоэогенных образовании различного диаметра, непотающихся счету. (фотоархив Джамбуловой Д.А)

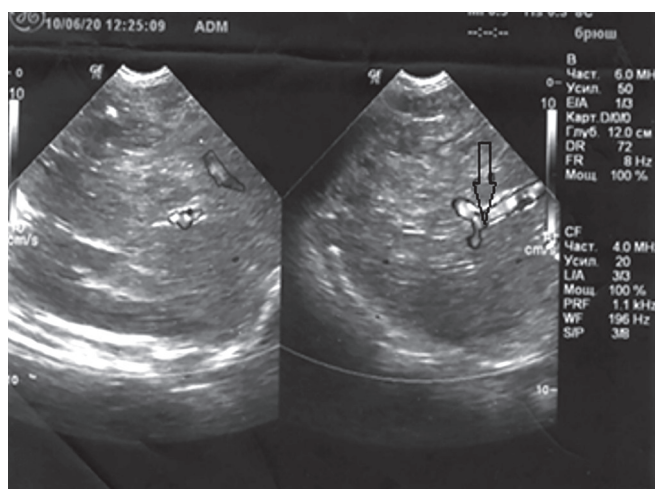


Рисунок 8 – Ультразвуковая картина печени ребенка в возрасте 2 месяц жизни гепатобластома правой доли печени с вовлечением v.portae. Исследование проводилось с использованием линейного датчика (6-10мгц): правую долю печени занимает повышенной эхогенности образование; просвет воротной вены, сужен, поток турбулентный (фотоархив Джамбуловой Д.А)

методов диагностики и лечения первичных опухолей печени приобретает особую актуальность.

Ультразвуковое исследование пациентов с гепатобластомами желательно проводить на аппаратах экспертного класса, с использованием конвексных, микроконвексных и линейных датчиков с максимально высокой разрешающей способностью, частотой от 5-7 до 12-15мгц.

Совершенствование ультразвуковых диагностических технологий привело к тому, что в ряде случаев стало возможным отказаться от других радиологических исследований. Но при этом повышается ответственность специалиста, от которого требуется клинически правильно интерпретировать полученные результаты.

Основная доля ультразвуковых исследований в поликлинических условиях приходится на органы

брюшной полости. Печень - первое, что в этом случае визуализирует специалист. Задача врача - выявить патологию на ранних стадиях процесса, прежде чем она станет клинически значимой.

Таким образом, включение в плановый осмотр детей первого года жизни ультразвукового исследования органов брюшной полости (аналогичное нейросонографии) позволило бы своевременно диагностировать заболевание, до появления клинических симптомов, когда уже потребуются обширные и травматичные резекции печени. Тогда как ультразвуковая диагностика - недорогой и весьма доступный скрининговый метод для новорождённых, который позволяет выявить не только гепатобластомы, но и другие возможные заболевания на самом раннем этапе, что позволит исключить вовлечение в процесс других органов и систем с сохранением качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(5):776-9.
2. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* . 2012; 59(5):785-92.
3. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42(11): 1797 – 1803.
4. Клинический протокол диагностики и лечения гепатобластомы у детей, от «29» ноября 2016 года http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2
5. Malogolowkin M., Katzenstein H., Krailo M., Meyers R. Treatment of hepatoblastoma: The North American cooperative group experience. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012; 4: 1717-23.

Для корреспонденции:

Джамбулова Динара Айнидиновна,
врач отделения лучевой диагностики АО «НЦПДХ»
e-mail: dinara_30_85@mail.ru
тел.: 87775960116

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.36-089.843

¹КАХАРОВА Н.Р., ²КАСЕНОВА Г.Н., ²БАЗАРБАЕВА А.А.**СИНДРОМ ЗАДНЕЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (PRES) У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) – это клинико-радиологический синдром, включающий в себя судорожные приступы, головную боль, нарушение сознания, двигательные и зрительные расстройства, а также вазогенный отек головного мозга при нейровизуализации. Актуальность настоящей статьи связана с распространенностью PRES у детей с онкогематологической патологией (1,4%), в особенности у детей с острым лимфобластным лейкозом (55%). Период от начала лечения до появления первых клинических симптомов в среднем составляет 5 – 6 месяцев. В статье представлены современные патофизиологические данные, а также подходы к диагностике и лечению PRES у детей.

Ключевые слова: PRES, синдром задней обратимой энцефалопатии, острый лейкоз, дети, артериальная гипертензия, судороги, нейровизуализация.

(Для цитирования: Кахарова Н.Р., Касенова Г.Н., Базарбаева А.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) у детей с онкогематологической патологией. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):89-94.)

¹КАХАРОВА Н.Р., ²КАСЕНОВА Г.Н., ²БАЗАРБАЕВА А.А.**ОНКОГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ПАТОЛОГИЯСЫ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ҚАЛПЫНА КЕЛЕТІН АРТҚЫ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ СИНДРОМЫ (PRES)**¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, Алматы²«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Қалпына келетін артқы энцефалопатия синдромы – тырысулармен, бас ауруымен, қозғалу және көру қызметінің бұзылысымен, естің бұзылысымен, сонымен қатар нейровизуализация кезіндегі вазогенді бас миының ісігімен көрінетін клинико-радиологиялық синдром. Бұл мақаланың өзектілігі балалардың онкогематологиялық ауруларында (оның ішінде, жедел лимфобласттық лейкоз - 55%) PRES синдромының жиі кездесуімен байланысты. Бұл синдромның ең алғашқы клиникалық көрінісі ем басталғаннан соң 5 – 6 айдан кейін ғана көрінеді. Бұл мақалада балалардағы PRES синдромының заманауи патофизиологиялық мәліметтері, сондай-ақ емдеу және диагностикасын жүргізу әдіс-тәсілдері көрсетілген.

Түйінді сөздер: PRES, қалпына келетін артқы энцефалопатия синдромы, жедел лейкоз, балалар, артериальдық гипертензия, тырысулар, нейровизуализация.

(Сілтеме үшін: Кахарова Н.Р., Касенова Г.Н., Базарбаева А.А., Онкогематологиялық патологиясы бар балалардағы қалпына келетін артқы энцефалопатия синдромы (PRES). Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):89-94.)

¹KAKHAROVA N.R., ²KASENOVA G.N., ²BAZARBAYEVA A.A.**POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN CHILDREN WITH ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY**¹«Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov» NPJSC, Almaty²«Scientific Centre of Pediatrics and Child Surgery» JSC, Almaty

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical and radiological syndrome that includes seizures, headache, impaired consciousness, movement and visual disturbances, and vasogenic cerebral edema on neuroimaging [1]. The relevance of this article is related to the prevalence of PRES in children with hematological oncology pathology, especially in children with acute lymphoblastic leukemia (55%). The period from the start of treatment to the appearance of the first clinical symptoms is on average 5 - 6 months [2]. The article presents modern pathophysiological data, as well as approaches to the diagnosis and treatment of PRES in children.

Key words: PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome, acute leukemia, children, arterial hypertension, seizures, neuroimaging.

(For citation: Kakharova N.R., Kasenova G.N., Bazarbayeva A.A. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with oncohematological pathology. *Pediatriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery*. 2020;3-4 (101-102):89-94.)

ВВЕДЕНИЕ

При лечении гемобластозов и солидных опухолей у детей частота неврологических осложнений варьируется от 5 до 30% [3]. Особый интерес в последние годы вызывает синдром задней обратимой энцефалопатии (англ. posterior reversible encephalopathy syndrome — PRES), который является клинко-радиологическим синдромом, включающим в себя судорожные приступы, головную боль, нарушение сознания, двигательные и зрительные расстройства, а также вазогенный отек головного мозга при нейровизуализации [1]. В большинстве случаев патологические процессы при данном синдроме являются транзиторными, однако несвоев-

ременная диагностика может привести к необратимым повреждениям вплоть до лейкомаляции [4]. Впервые клиническая картина PRES была описана в 1996г Hinchey et al. у взрослых пациентов с эклампсией, почечной дисфункцией и системной красной волчанкой (СКВ), также была выявлена связь с тяжелой гипертензией и иммуносупрессивной терапией. Данный синдром был известен как синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, в настоящее время широко применяется термин PRES. Диагностика данного синдрома стала доступна после активного использования магнитно – резонансной томографии [5,6,7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заблеваемость синдромом задней обратимой энцефалопатии остается малоизвестной. В зарубежной литературе описано лишь несколько исследований, посвященных диагностике PRES у детей. Так в ретроспективных исследованиях, проводившихся на базе Детской исследовательской больницы Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA с января 1994г по январь 2014года PRES был выявлен у 37 (21 мальчика и 16 девочек) из 5217 детей, находившихся на лечении в связи с онкологическим заболеванием

в течение периода исследования [8]. По данным Shaukat Khanum Cancer Hospital and Research Center в период с января 2013г. по июль 2016г. у 1208 детей была диагностирована онкологическая патология. Из них у 15 мальчиков и 4 девочек в возрасте от 2,5 до 16 лет выявлен PRES, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 7 лет [9]. Также сообщалось, что PRES, связанный с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей встречается в 4,6% - 34% случаев [10,11].

ЭТИОЛОГИЯ

Причина возникновения PRES остается неизвестной, однако существуют состояния, наиболее часто связанные с риском возникновения данного синдрома: острая или хроническая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания (СКВ, узелковый полиартериит, болезнь Крона и др.), преэклампсия и эклампсия, септические состояния, трансплантация органов, костного мозга и стволовых клеток, хронические заболевания почек, массивные гемотрансфузии, электролитные нарушения, применение некоторых групп лекарственных препаратов (антиретровирусные, антидепрессанты, моноклональные антитела и др) [12]. В педиатрической практике чаще всего риск PRES возникает у детей с онко-

гематологической патологией (1,4%). Поражению в основном подвержены пациенты с острым лимфобластным лейкозом (55%). Несколько реже PRES встречается при остром миелобластном лейкозе (9%), что также может быть связано с разной частотой данных диагнозов. Период от начала лечения основного заболевания до проявления синдрома задней обратимой энцефалопатии в среднем составляет 5 – 6 месяцев [2]. Так при лечении острого лейкоза у детей PRES может возникнуть на любом этапе терапии. В связи с чем, следует обратить особое внимание на пациентов длительно получающих высокие дозы иммуносупрессивных (циклоsporин А, такролимус и др.) и цитостатических препаратов (цисплатин, карбопла-

тин, метотрексат, винкристин, L-аспарагиназа и др.). В свою очередь возникают сложности при дифференцировке PRES от токсического действия аспарагиназы или энцефалопатии, вызванной метотрексатом. Энцефалопатия, вызванная метотрексатом, имеет

тенденцию к поражению белого вещества головного мозга, возникает в определенный период времени (через несколько недель после интратекального введения метотрексата) и не связана с ограничением диффузии на диффузионной МРТ [6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В ходе изучения механизмов развития PRES были выделены две основные гипотезы. Одним из патогенетических механизмов данного состояния является нарушение ауторегуляции головного мозга при резком повышении артериального давления (60-80%), приводящее к разрушению гематоэнцефалического барьера за счет увеличения церебрального кровотока. В другом механизме, разрушение гематоэнцефалического барьера происходит за счет эндотелиальной дисфункции с церебральной гипоперфузией на фоне воздействия иммуносупрессивных и цитостатических препаратов, среди которых чаще всего PRES вызывает циклоспорин. Повреждение гематоэнцефалического

барьера приводит к вазогенному отеку головного мозга за счет интерстициальной экстравазации жидкости из капилляров и ее накопления в ткани головного мозга. Преимущественной локализацией данного отека является задняя часть головного мозга, что, скорее всего, связано с недостаточной регуляцией симпатической нервной системы в этой области. Относительная плотность симпатической иннервации наибольшая во внутренней сонной и передней церебральной областях и наименьшая в базилярной артерии и ее ветвях. Следовательно, нарушение механизмов ауторегуляции сначала происходит в более плохо иннервируемых сосудах заднего отдела кровообращения [1,6,13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиника синдрома задней обратимой энцефалопатии является неспецифичной. Наиболее частыми признаками PRES являются такие неврологические нарушения как: общемозговые расстройства, судорожная активность, нарушение зрения, очаговая неврологическая симптоматика и др. Данные проявления могут развиваться в пределах от нескольких часов до нескольких суток (в среднем 12 – 48 часов). Не все эти клинические симптомы описываются у детей с PRES. При легкой степени PRES может проявляться только одним из клинических симптомов, в большинстве случаев это головная боль или судороги [14,15]. Часто начальным проявлением PRES являются судорожный синдром, который обычно представлен генерализованными припадками с тонико-клоническими судорогами (74%), реже отмечается возникновение эпилептического статуса (3–17%). Затем происходит

нарастание головной боли (53%), сопровождающейся тошнотой и рвотой. В 90% случаев возникает спутанность сознания, которая может варьироваться от легкой сонливости вплоть до глубокой комы. Зрительные расстройства встречаются в 67% случаев и представлены множеством вариаций симптомов: корковая слепота, гомонимная гемианопсия, фотопсия, снижение остроты и расплывчивость зрения и др. Очаговая неврологическая симптоматика, включающая чувствительные и двигательные нарушения встречается у детей с PRES в 5 – 15% случаев. В среднем вышеизложенные клинические проявления синдрома задней обратимой энцефалопатии регрессируют в промежутке от 2 до 30 дней при проведении адекватной терапии [5,8,16,17]. Тяжесть и выраженность клинических проявлений данного синдрома могут быть различны и в 50% случаев требуют госпитализации в ОАРИТ [2].

ДИАГНОСТИКА

РES – это клиничко – радиологический диагноз, для постановки которого необходимо полное знание критериев визуализации и предполагаемых клинических проявлений. В связи с отсутствием общепринятых алгоритмов диагностики для постановки диагноза PRES необходим комплексный подход. Существуют некоторые критерии диагностики синдрома задней обратимой энцефалопатии: наличие неврологических расстройств, характерных для PRES; острота начала процесса, наличие состояний ассоциированных с PRES и отсутствие других причин возникновения энцефалопатии; обратимость изменений в головном мозге при эффективной и своевременной терапии. В последние годы сроки диагностики PRES значительно сократились (с недели до нескольких ча-

сов) благодаря активному использованию методов визуализации, среди которых МРТ является наиболее важным и ключевым элементом диагностики. По данным МРТ головного мозга в 65% случаев отек локализуется в субкортикальном белом веществе теменной и затылочной долей (рисунок 1) [16]. Как правило, он симметричен, иногда наряду с белым поражается и прилежащее серое вещество (27-44%). В 35% случаев отек может наблюдаться и в других отделах: височных, лобных (81-89%) долях, стволе (58%), мозжечке, но, как правило, с одновременным поражением и задних отделов. Дополнительные МРТ режимы помогают отличить вазогенный отек от цитотоксического, более характерного для ишемии. Изображения с плотностью протонов и T2 – взвешенные изображения по-

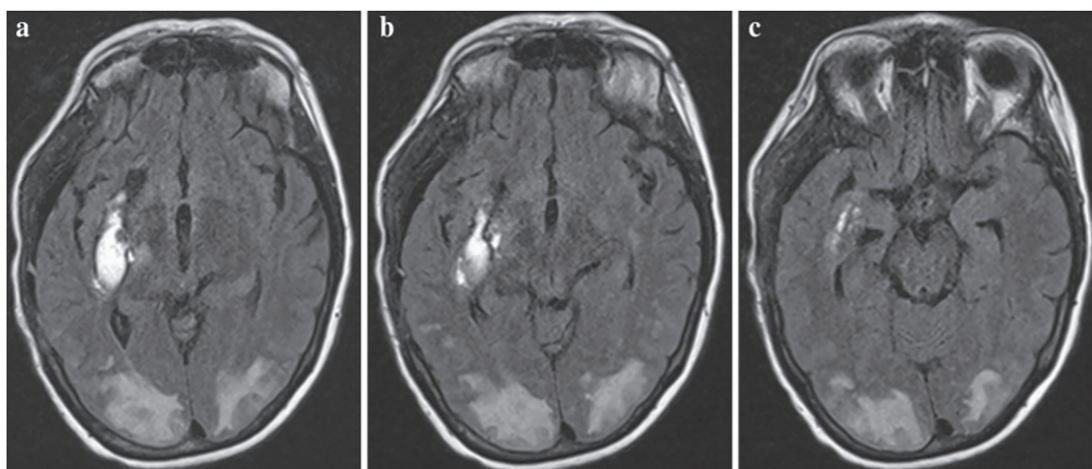


Рисунок 1 - Осевое МР-изображение (последовательность восстановления инверсии, ослабленная жидкостью) демонстрирует обширный вазогенный отек в затылочной области с обеих сторон и правое островковое кровоотечение [16].

казывают области высокого сигнала, указывающие на отек. Последовательности восстановления с инверсией, ослабленной жидкостью (FLAIR), также позволяет визуализировать поражения [2,9].

Поражение спинного мозга было зарегистрировано только у взрослых с PRES. Однако имеются данные о двух детях, у которых после завершения высокодозной химиотерапии, краниоспинального облучения и применения бевацизумаба при метастатической медуллобластоме через 6 месяцев развился PRES. В

обоих клинических случаях присутствовали головная боль, прогрессирующее нарушение сознания, гипертония и потеря зрения. У одного ребенка также были генерализованные судороги и выраженная дыхательная недостаточность (рисунок 2). Следует отметить, что пока клинические симптомы исчезают быстро и состояние пациентов соответственно улучшается в течение нескольких часов или дней, радиологические отклонения могут сохраняться значительно дольше [13,18].

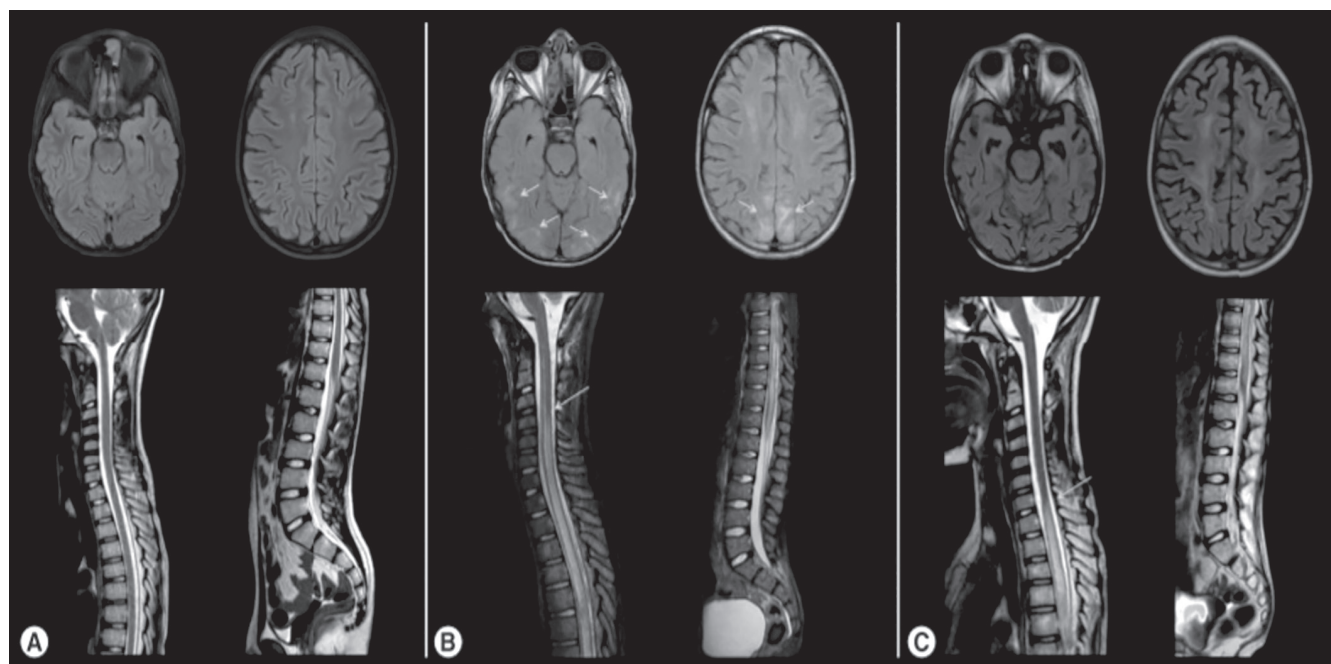


Рисунок 2 – Изображения МРТ 11-летнего мальчика. (А) Исходные МРТ-изображения не показывают изменений сигнала головного или спинного мозга. (В) Аксиальные FLAIR и сагиттальные T2-взвешенные МРТ изображения, полученные через 72 часа после клинического начала PRES, показывают двусторонние и симметричные области кортикальной гиперинтенсивности в задних теменных и височных долях и обширную гиперинтенсивность спинного мозга от С3 до мозгового конуса. (С) Осевые FLAIR и сагиттальные T2-взвешенные МРТ изображения, полученные через 3 месяца, показывают полное разрешение корковых аномалий головного мозга и остаточную гиперинтенсивность сигнала от Th1 до мозгового конуса [13].

С целью раннего выявления PRES на основании обзора литературы и данных клинических исследования была разработана шкала раннего предупреждения синдрома задней обратимой энцефалопатии (PEWS). Шкала состоит из трех следующих частей: (1) факторы риска, вызывающие данное состояние (2) клинические признаки (3) особенности ЭЭГ, включая мед-

ленные волны и эпилептиформные разряды. Оценка эффективности шкалы PEWS показала, что из 57 пациентов с острым лимфобластным лейкозом 54 имели балл менее 10, и ни у одного из них не был диагностирован PRES. У двух других, у которых баллы были равны 12 и 13, диагноз PRES был подтвержден на МРТ головного мозга [1,19,20].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления у пациентов с PRES недостаточно специфичны. Они могут имитировать различные неврологические состояния, такие как первичные опухоли и метастатическое поражение ЦНС, нейроинфекции, острую лекарственную энцефа-

лопатию (после метотрексата, винкристина, ифосфамида), васкулит, тромбоз венозного синуса головного мозга и ишемический инсульт (бассейна задней мозговой артерии), др. [12].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Основные осложнения, диагностированные радиологически, при постановке диагноза PRES включают ишемию и кровоизлияние в головной мозг [6].

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия PRES обычно симптоматическая и требует незамедлительных действий для снижения риска осложнений, а также предотвращения необратимых изменений в головном мозге. Основу лечения составляет устранение причин и провоцирующих факторов, вызывающих PRES. Комплексное лечение включает применение адекватной антигипертензивной терапии без резких колебаний артериального давления, противосудорожной и дегидратационной терапии. Своевременная антигипертензивная терапия способна купировать клинические проявления PRES в течение 1 – 2 дней и не требует пролонгированно-

го использования. По литературным данным мнения авторов относительно сроков лечения судорог расходятся, одни считают, что лечение следует продолжать до 12 месяцев после исчезновения симптомов, другие же утверждают, что прием противосудорожных препаратов можно прекратить сразу после исчезновения судорог.

Прогноз PRES в основном определяется основным заболеванием, у большинства пациентов неврологические проявления обратимы, но при развитии тяжелых осложнений неврологические последствия могут длительно сохраняться [2,4,6,10,16].

ВЫВОДЫ

РES является труднодиагностируемым осложнением у детей с онкогематологической патологией, в связи с отсутствием специфических клинических проявлений и требует проведения дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний. В результате чего необходимо тщательное обследование пациентов, получающих иммуносупрессивную и химиотерапию, для своевременной диагностики и выбора адекватного лечения с целью предотвращения необратимых изменений в

головном мозге. Материалы данной статьи отражают современные взгляды на эпидемиологию и патофизиологию PRES, также освещают новейшие подходы к диагностике и лечению данного состояния. На сегодняшний день особого внимания требуют выявление методов ранней диагностики, изучение факторов, имеющих неблагоприятное значение для исхода заболевания, подбор профилактического лечения и ознакомление медицинских сотрудников с этой малоизвестной энцефалопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zou LP, Liu LY, Li H, Wang YY, Liu Y, Chen J, Hu LY, Liu MJ, Zhang MN, Lu Q, Ma SF. Establishment and utility assessment of posterior reversible encephalopathy syndrome early warning scoring (PEWS) scale establishment and utility assessment of PEWS scale. *BMC Neurol.* 2019; 21; 19(1): 30.
2. Musiol K, Waz S, Boroń M, Kwiatek M, Machnikowska-Sokolowska M, Gruszczyńska K, Sobol-Milejska G. PRES in the course of hemato-oncological treatment in children. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34(4):691-699.
3. Щугарева Л.М., Иова А.С., Иванова О.В., Бойченко Э.Г., Гарбузова И.А., Станчева Н.В., Бондаренко С.Н., Хуторная Т.А., Зубаровская Л.С. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;4:60-68.
4. Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Стаховская Л.В. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи. *Consilium Medicum.* 2018;2:84-89.

5. Danhofer P, Tomeckova M, Cerna D, Zapletalova D, Horak O, Aulicka S, Jurikova L, Domansky J, Kovalcikova P, Pavlik T, Sterba J, Oslejskova H. Prognostic factors and seizure outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in children with hematological malignancies and bone marrow failure: A retrospective monocentric study. *Seizure*. 2019; 72:1-10.
6. Thaghi Arzanian, M., Shamsian B. S., Karimzadeh, P., Kaji Yazdi M., Malek, F., & Hammoud, M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Hematologic - Oncologic Disease: Literature Review and Case Presentation. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2014; 8(2), 1-10.
7. Shen T, Chen H, Jing J, Raza HK, Zhang Z, Bao L, Zhou S, Zhang S, Cui G. A study on clinical characteristics and the causes of missed diagnosis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in eclampsia. *Neurol Sci*. 2019; 40(9):1873-1876.
8. Khan RB, Sadighi ZS, Zabrowski J, Gajjar A, Jeha S. Imaging Patterns and Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Childhood Cancer Treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Mar; 63(3):523-526.
9. Khan SJ, Arshad AA, Fayyaz MB, Ud Din Mirza I. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Cancer: Clinical and Radiologic Findings. *J Glob Oncol*. 2018; 4:1-8.
10. Gaziev J, Marziali S, Paciaroni K, Isgro A, Di Giuliano F, Rossi G, Marziali M, De Angelis G, Alfieri C, Ribersani M, Andreani M, Palmieri MG, Placidi F, Romigi A, Izzi F, Floris R, Mercuri NB. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Hemoglobinopathies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(9):1531-1540.
11. Chen S, Hu J, Xu L, Brandon D, Yu J, Zhang J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Transplantation: a Review. *Mol Neurobiol*. 2016; 53(10):6897-6909.
12. Голяновский О.В., Падалко А.А., Мехедко В.В., Жежер А.А., Халанская О.А., Падалко Е.Ю., Жежер Н.П. Синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior reversible encephalopathy syndrome - Pres) В Акушерстве. *МНС*. 2020;2:79-85.
13. Lucchesi M, Mascacchi M, Mussa F, Favre C, Genitori L, Sardi I. Spinal cord involvement in two children with posterior reversible encephalopathy syndrome. *CNS Oncol*. 2017; 6(4):287-290
14. Han B, Li Y, Tang M, Wu S, Xu X. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome due to adrenal pheochromocytoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(28):20918.
15. Rahmanzadeh R, Rahmanzade R, Zabihyeganeh M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with mixed connective tissue disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10(1):145.
16. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol*. 2017; 264(8):1608-1616.
17. Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, Frank H. Miller, Ece Isin Akduman, Kamran Ali, Sara Sartaj, Courtney C Moreno. Secondary hypertension and complications: diagnosis and role of imaging. *Radiographics* 2019; 39:1036-55
18. Freedman D, Koram A, Gillson N, Aylward SC. Pediatric Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) With Spinal Cord Involvement Due to Pheochromocytoma. *Pediatr Neurol*. 2017; 77:92-93
19. Zama D, Gasperini P, Berger M, Petris M, De Pasquale MD, Cesaro S, Guerzoni ME, Mastrodicasa E, Savina F, Ziino O, Kiren V, Muggeo P, Mura RM, Melchionda F, Zanazzo GA. Supportive Therapy Working Group of Italian Pediatric Haematology and Oncology Association (AIEOP). A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centres: The challenge of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Haematol*. 2018; 100(1):75-82.
20. Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Electrographic patterns in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome and seizures. *J Neurol Sci* 2017; 375:294-8.

Для корреспонденции:

Кахарова Наргиза Рейзайдинқызы,

резидент 1-го года обучения по специальности
«Онкология и гематология детская» НАО КазНМУ

им. С.Д. Асфендиярова;

e-mail: knargizar@mail.ru

тел: +7(705)-218-22-46

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК: 616.35-007-089-053.2.

АХПАРОВ Н.Н., АФЛАТОНОВ Н.Б., АХТАРОВ К.М., КАСЕНОВ Ш.Е., КАЛТАЙ Н.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ АНОРЕКТАЛЬНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ У ДЕТЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

Проведен анализ историй болезней 920 детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, госпитализированных в клинику НЦПДХ с 2004-2019 гг. с различными аноректальными пороками развития.

Дана структура клинических форм аноректальных пороков развития. Изучены генеалогическое анамнезы у 653 больных. Даны комплексные оценки клинико-инструментальных исследований аноректальных мальформаций у детей.

Ключевые слова: дети, атрезия, фистулы, прямая кишка

(Для цитирования: Ахпаров Н.Н., Афлатонов Н.Б., Ахтаров К.М., Касенов Ш.Е., Калтай Н.А. Современные подходы в диагностике аноректальных мальформаций у детей. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):95-101.)

АХПАРОВ Н.Н., АФЛАТОНОВ Н.Б., АХТАРОВ К.М., ҚАСЕНОВ Ш.Е., ҚАЛТАЙ Н.А.

БАЛАЛАРДАҒЫ АНОРЕКТАЛЬДЫ АЙМАҚ АҚАУЛАРЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

2004-2019 жылдар аралығында ПжБХҒО клиникасында ауруханада жатқан 1 айдан 5 жасқа дейінгі 920 баланың ауру тарихына талдау жүргізілді. Клиникалық түрлердің құрылымында аноректальды ақаулардың нұсқалары анықталды. 653 науқастың шежірелік анамнезі зерттелді. Балалардағы аноректальды ақауларды клиникалық-инструменталды зерттеулерге кешенді бағалау берілді.

Кілттік сөздер: балалар, атрезия, фистулалар, тік ішек

(Сілтеме үшін: Ахпаров Н.Н., Афлатонов Н.Б., Ахтаров К.М., Касенов Ш.Е., Қалтай Н.А. Балалардағы аноректальды аймақ ақауларының диагностикасының заманауи тәсілдері. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):95-101.)

AKHPAROV N.N., AFLATONOV N.B., AKHTAROV K.M., KASENOV SH.E., KALTAI N.A.

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF ANORECTAL MALFORMATIONS IN CHILDREN

Scientific center of Pediatrics and Children's surgery, Almaty

Medical histories of 920 children aged from 1 month to 5 years hospitalized in the clinic CCPCS(НЦПДХ) from 2004 to 2019 were analyzed. Variants of anorectal malformations are identified in the structure of clinical forms. Researched enealogical anamnesis in 653 patients. Clinical instrumental studies of anorectal malformations in children was estimated.

Key words: children, atresia, fistulas, rectum.

(For citation: Akhparov N.N., Aflatonov N.B., Akhtarov K.M., Kasenov Sh.E., Kaltai N.A. Modern approaches to the diagnosis of anorectal malformations in children. Peditriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery. 2020;3-4 (101-102):95-101.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

На протяжении многих веков проблема аноректальных мальформаций (АРМ) остается актуальной проблемой детской хирургии. Первые описания таких пороков у животных известны ещё со времен Аристотеля и датируются 3 веком до нашей эры. Во втором веке до нашей эры Соранус – один из первых педиатров древнего Рима проводил рассечение анальной мембраны и расширение отверстия, тем самым спасая новорожденных от неминуемой гибели. В 1576 году Галеном описаны сфинктеры прямой кишки, копчик и мышцы, поднимающие задний проход [6,7,8,9]. Антенатальная диагностика изолированной АРМ встречается редко, большинство случаев диагностируется в раннем неонатальном периоде [10]. Существует широкий спектр АРМ, от низких аномалий с промежностной фистулой и

простым лечением до высоких аномалий с комплексным лечением [11]. С улучшением знаний об эмбриологии, анатомии и физиологии аноректальной зоны и благодаря достижениям в методах визуализации появилась возможность улучшить диагностику и начальное лечение АРМ.

В последние годы отмечается повышение интереса детских хирургов – колопроктологов к этой проблеме. При этом имеется понимание, что сами аноректальные мальформации представляют собой широкий спектр пороков развития аноректальной области. Несмотря на многовековую историю попыток хирургического лечения АРМ и достигнутые в последние годы успехи, проблемы, как в их диагностике, так и хирургической коррекции, а также дальнейшей реабилитации до конца еще не решены.

ЦЕЛЬ

Ознакомить широкий круг детских хирургов с многолетним опытом применения информативных клиничко-инструментальных методов диагностики АРМ и выбором тактики лечения.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 920 историй болезней детей, находившихся на лечении и реабилитации в Научном центре педиатрии и детской

хирургии с различными анатомическими вариантами АРМ. Возраст детей был от 0 до 5 лет.

Все фотографии из личных архивов авторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа 920 случаев АРМ установлены следующие варианты аноректальных пороков развития:

- Перинеальная фистула - 162 (17,6%)
- Ректоуретральная фистула - 321 (34,9%)
- Ректоvesикальная фистула - 91 (9,9%)
- Вестибулярная фистула - 184 (20%)
- Атрезия без фистулы - 46 (5%)
- Стеноз ануса - 5 (0,6%)
- Атрезия / стеноз прямой кишки - 4 (0,4%)
- Атрезия прямой кишки при нормально сформированном анусе (Н – фистула) - 72 (7,8%)
 - Клоакальная атрезия – 35 (3,8%)

При изучении генеалогического анамнеза 653 больных (71%) выявлено, что ближайшие родственники страдали различными заболеваниями толстой кишки: болезнь Гиршпрунга и идиопатический мегаректосигмоид – в 65 случаях (9,9%), различные аномалии аноректальной зоны – у 146 пациентов (22,4%), долихосигма у 88 детей (13,4%), хронические запоры неустановленной этиологии 221 детей (33,9%), хронический колит – у 114 (17,5%), патологии МВС у 19 (2,9%). При сборе акушерско-гинекологического анамнеза, выяснено, что 350 детей с аноректальными агенези-

ями родилось от матерей с неотягощенным анамнезом. У матерей 303 пациентов выявлен отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Отмечалось сочетание нескольких факторов риска: профессиональных вредностей у 32 (10,5%) матерей, ОРВИ у 45 (14,8%) человек, острых инфекции у 24 (8%), не санированных очагов хронических инфекции 32 (10,5%) наблюдение, использование антибактериальной терапии в период беременности у 27 (8,9%) женщин, непролеченной гинекологической патологии у 59 (19,5%), токсикозов различных сроков беременности у 64 (21,2%), вредных привычек у 20 (6,6%).

Диагноз аноректальной мальформации, за исключением анального стеноза можно определить сразу после рождения, в ходе обычного неонатального осмотра. Крайне важна ранняя диагностика порока развития, так как диагностика на 4-5 день ведет к расширению ободочной кишки, развитию обструктивного синдрома и даже развитию сепсиса. При осмотре промежности есть несколько важных клинических проявлений таких как наличие или отсутствие анального отверстия, влагалища и уретрального отверстия, обнаружение свищей и различных аномалий крестцово-копчиковой области.

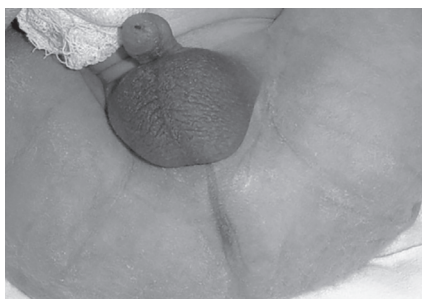


Рисунок 1 - Отсутствие заднепроходного отверстия. Данная и все последующие фотографии собственные

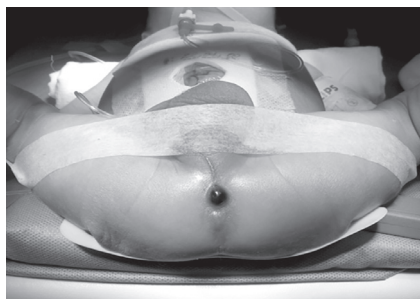


Рисунок 2 – Атрезия ануса. Неперфорированный анус у новорожденного.

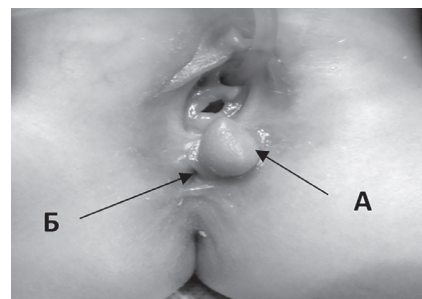


Рисунок 3 – Атрезия. А - Липома промежности. Б - Ректопромежностный свищ

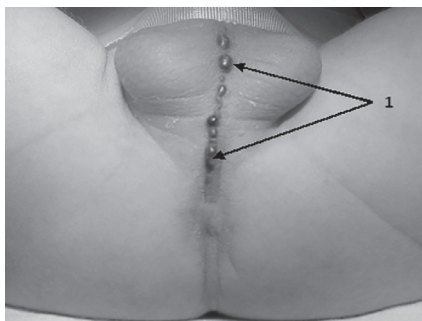


Рисунок 4 - Атрезия. Ректопромежностный свищ. 1- «черные узелки», представленные скоплением мекония под эпидермисом



Рисунок 5 - Атрезия. Ректовестибулярный свищ



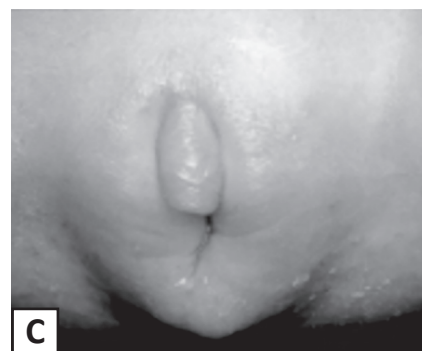
Рисунок 6 - Персистирующая клоака. Субклиторный проход



Рисунок 7 - Персистирующая клоака. А - Внешний вид;



В - Увеличенные большие половые губы;



С - Мальформация больших половых губ.

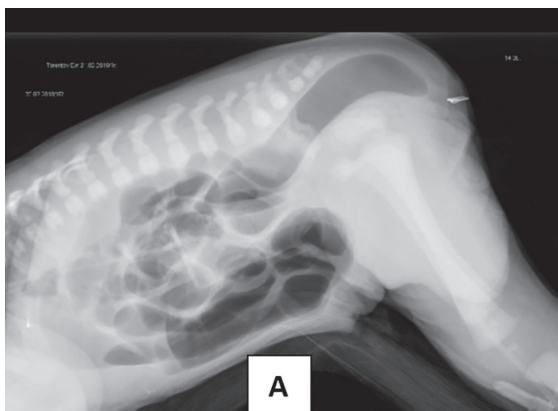
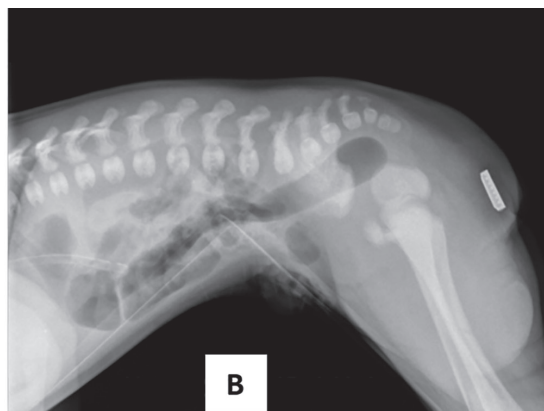


Рисунок 8 - Рентгенография «prone position». Определяют уровень атрезии прямой кишки по расстоянию между меткой на промежности и газовым пузырем в слепом конце прямой кишки. А – Низкая атрезия;



В – Высокая атрезия

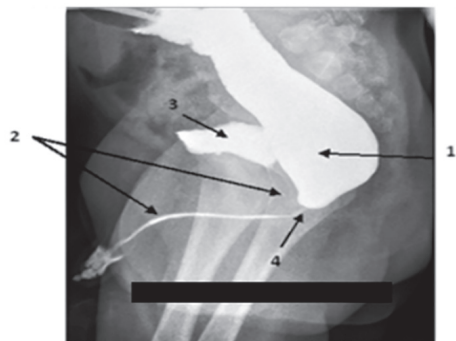


Рисунок 9 - Дистальная стомография. Атрезия ануса. Ректоуретральный (бульбарный) свищ. 1 – прямая кишка; 2 – уретра; 3 – мочевого пузыря; 4 - свищ.

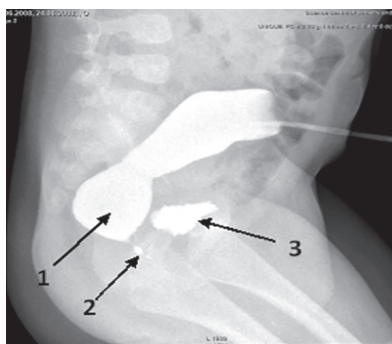


Рисунок 10 - Дистальная стомография. Атрезия ануса. Ректоуретральный (простатический) свищ. 1 – прямая кишка; 2 – ректоуретральный свищ; 3 – мочевого пузыря

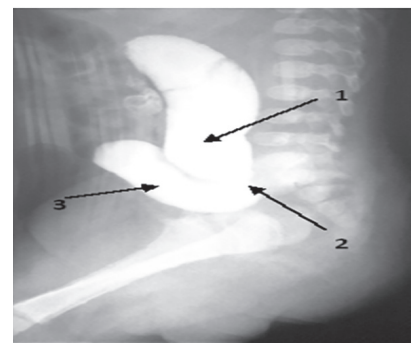


Рисунок 11 - Дистальная стомография. Атрезия ануса. Ректовезикальный свищ. 1 – прямая кишка; 2 – ректовезикальный свищ; 3 – мочевого пузыря

ДИСТАЛЬНАЯ СТОМОПРОКТОГРАФИЯ

Стомопротография была предложена Gross GW, A.Рena при аноректальных мальформациях у детей с выведенной на первом этапе лечения стомой. Исследование позволяет визуализировать анатомо-морфологическое состояние прямой кишки и диагностировать возможно ранее не выявленный свищевой ход.

Техника исследования относительно простая и удобная в применении. Необходимые материалы: катетер Фоллея с раздувающимся баллоном в 5 мл, шприц 50-60 мг и водорастворимый контраст. В дистальную стому, со стороны передней брюшной стенки, вводится катетер Фоллея, раздувается баллон для закупоривания выхода и предотвращения обратного

оттока контрастного вещества. Постепенно вводят водорастворимый контраст (Урографин, Ультравист, Омнипак), создающий внутри кишки повышенное гидростатическое давление (рисунок 11). Прямая кишка проходит через воронкообразную мышечную структуру, которая обычно сокращается в результате сжатия ректальной связки, поэтому введение контрастного вещества с достаточным повышенным давлением позволяет наполнить нисходящий отдел и определить дистальный, ректальный сегмент любого свища. Снимок важно проводить в латеропозиции, при этом отчетливо контрастируется свищевой ход, уретра и мочевого пузырь. Кроме того, можно определить степень расширения прямой кишки.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ И СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА В 3D ПРОЕКЦИИ

Компьютерно-томографическое (КТ) исследование прямой кишки и сфинктерного аппарата проводилось на аппарате «Asteon» (Toshiba)/Япония, по методике Ikawa (1986). В зависимости от возраста и веса ребенка оптимальное поле сканирования составляло от 12 до 24 см, силой тока 40-100мА, толщина среза и шаг стола соответственно 1-3. Во всех случаях компьютерная томография (КТ) проводилась

в положении ребенка на спине с вытянутыми ногами. Для контрастирования прямой кишки использовалось водорастворимое контрастное вещество, которое вводилось в прямую кишку при помощи катетера Фоллея, непосредственно перед обследованием.

КТ органов малого таза, с одновременным контрастированием прямой кишки, позволяет судить об уровне расположения анального канала и пря-

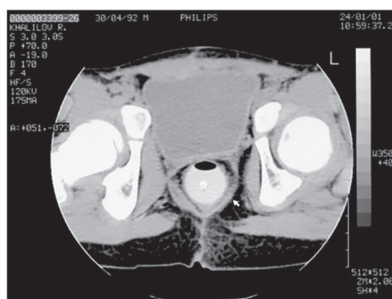


Рисунок 12 - Компьютерная томография на уровне пуборектальной мышцы. Вариант нормы.

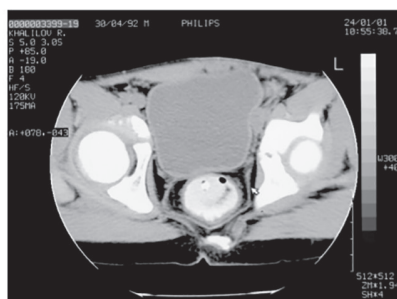


Рисунок 13 - Компьютерная томография на уровне m. levator ani. Вариант нормы.

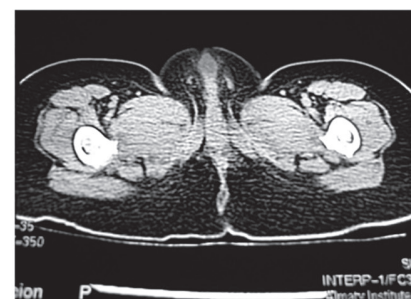


Рисунок 14 - Мышцы наружного сфинктера гипоплазированы при высокой форме аноректального порока.

мой кишки, по отношению к центру лонно-прямокишечной мышцы, определить ее тип и состояние отключенного отдела кишечника. В норме пубо-ректальная мышца контурируется в виде петли, сгибающей прямую кишку по задне-боковой полуокружности и прикрепляющейся к лонным костям. Петля во всех случаях имела ровные четкие контуры и равномерную толщину, плотность ее была идентична плотности ягодичных мышц. M.levator ani контурируется в виде двух тонких дуг, примыкающих к массе m.puborectalis. Наружная порция сфинктера овальным мышечным массивом окружает анальное отверстие, контуры овала четкие и ровные, а толщина мышечных пучков - равномерная по окружности. При высоких формах атрезии прямой кишки (в т.ч. при клоакальной форме) КТ выявила грубое недоразвитие

всех мышечных элементов сфинктерного аппарата (рисунки 12 и 13).

Лобково-прямокишечная петля представлена мышечными пучками, образующими массив пониженной плотности и веерообразно размытыми нечеткими краями вокруг свищевого канала по задней стенке порочно развитого мочевого пузыря. Передние концы пубо-ректальной петли направлены к лонным костям, однако в месте прикрепления к кости мышцы фрагментированы, а их контуры "размазаны". На срезах через подкожную порцию наружного сфинктера заднего прохода (НСЗП) мышечные волокна контурируются в виде массы неопределенной формы, расположенной по задней полуокружности свища. На всех срезах мышцы, образующие НСЗП, смещены вентрально к свищевому каналу (рисунок 14).

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ)

МРТ обладает такими же мультипланарными способностями как и КТ, но без лучевой нагрузки. Это улучшает контрастную разрешимость, так же способствует более легкой дифференциации мекония от стенки прямой кишки и мышечного комплекса леватора. В неонатальном периоде меконий легче визуализируется на МРТ, как гиперинтенсивное вещество по сравнению с другими тканями, на уровне T_1 – снимках, благодаря липидному содержанию. Роль МРТ в оценке уровня аномалий и наличия фистулы в неонатальном периоде, несмотря на маленькие размеры тела, препятствующему пространственной визуализации очень велика. МРТ может более точно установить уровень атрезии кишечника и состояние мышц тазового дна. В период новорожденности атрезии со свищами диагностируются приблизительно в 20% случаев. Для улучшения диагностики

атрезий со свищами необходимо применение вазелинового масла, путем введения его в дистальную колостому, а для более лучшего контрастирования показано увеличение давления в дистальной стоме (рисунки 16,17,18).

Таким образом, для уточнения различных форм аноректальной мальформации всем детям следует проводить комплексные и последовательные исследования различными методами, которые позволят объективно оценить морфо-функциональное состояние прямой кишки.

Нами был внедрен в 2006 году алгоритм диагностики и лечения аноректальной мальформации по Пеня, где представлен круг необходимых мероприятий, который должен будет выполнить врач к которому обратился ребенок с пороком аноректальной аномалии [6].

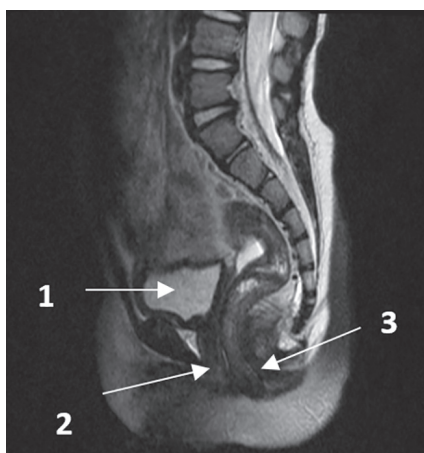


Рисунок 16 - Магнитно – резонансная томография органов малого таза. Продольный срез. Вариант нормы 1.мочевой пузырь 2.влагалище 3.прямая кишка

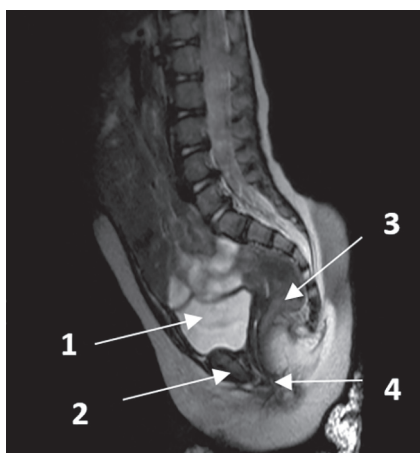


Рисунок 17. Магнитно – резонансная томография органов малого таза. Продольный срез. Атрезия. Ректовестибулярный свищ 1. мочевого пузыря 2. влагалище 3. прямая кишка 4. ректовестибулярный свищ

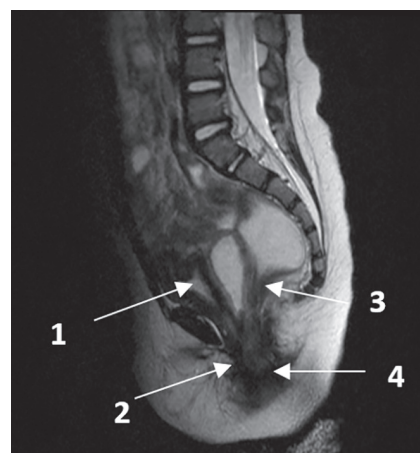


Рисунок 18. Магнитно – резонансная томография органов малого таза. Продольный срез. Персистирующая клоака 1. мочевого пузыря 2. влагалище 3. прямая кишка 4. общий канал

НОВОРОЖДЕННЫЕ МАЛЬЧИКИ С АНОРЕКТАЛЬНОЙ АНОМАЛИЕЙ

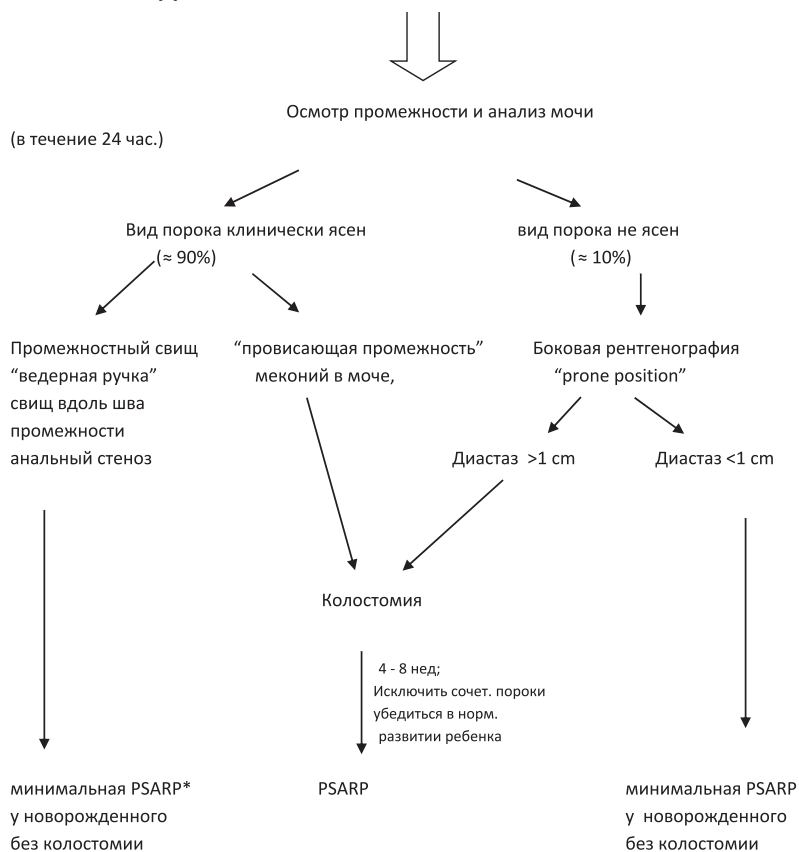


Рисунок 19 - Алгоритм выбора метода лечения у новорожденных мальчиков с аноректальными аномалиями (А.Реña) [6]. PSARP (ЗСАПП) – Заднесагитальная аноректопластика

НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕВОЧКИ С АНОРЕКТАЛЬНОЙ АНОМАЛИЕЙ

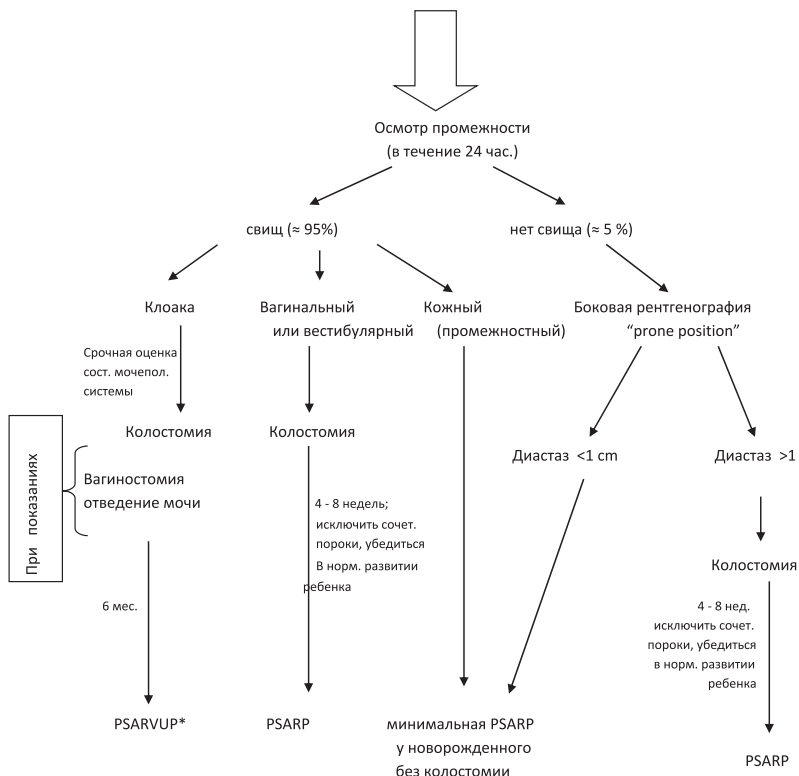


Рисунок 20 - Алгоритм выбора метода лечения у новорожденных девочек с аноректальными аномалиями (А.Реña) [6]. *PSARVUP (ЗСАРВУП) - заднесагитальная аноректовагиноуретропластика

ВЫВОДЫ

1. Основным критерием диагностики аноректальных мальформации у детей является комплексное использование клинико-инструментальных методов исследования (анамнез, клиника, ультразвуковое, эндоскопическое, рентгенологическое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография органов малого таза).

2. Внедренный алгоритм диагностики и лечения по Пенья показал самую высокую эффективность при

аноректальных мальформациях у детей и способствовал ранней диагностике и своевременной хирургической коррекции данной патологии.

3. Дополнительного применения КТ и МРТ исследования у больных с аноректальными мальформациями, будет способствовать выявлению сопутствующей патологии, которые влияют на степень удерживающей функции неоануса в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Georgeson KE, Inge TH, Albanese CT. Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus--a new technique. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (06):927-930
2. М.А. Аксельров., В. Сергиенко О.А. Верхованцев. Лапароскопия или лапаротомия при формировании колостомы у новорожденных с атрезией ануса и прямой кишки? *Хірургія дитячого віку*. 2018; 2(59):64-66.
3. Авернин В.И., Ионов А.Л., Караваяева С.А. и др. Аноректальные мальформации у детей (Федеральные клинические рекомендации). *Детская хирургия*. 2015; 4: 29-35.
4. Ленюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста. М.: Медицина. 1999;85-135.
5. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *Eur J Med Genet* 2007; 50(4): 281-290.
6. Marc A Levitt¹ and Alberto Peña, Anorectal malformations, *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 33.
7. Holbrook C, Misra D, Zaparackaite I, Cleeve S. Post-operative strictures in anorectal malformation: trends over 15 years. *Pediatr Surg Int* 2017; 33 (08): 869-873
8. Pandey V, Gangopadhyay AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V. Management of anorectal malformation without ligation of fistula: an approach preventing posterior urethral diverticula. *J Pediatr Urol* 2014; 10 (06): 1149-1152
9. Wood RJ, Reck-Burneo CA, Dajusta D, Ching C, Jayanthi R, Bates DG, Fuchs ME, McCracken K, Hewitt G, Levitt MA. Cloaca reconstruction: a new algorithm which considers the role of urethral length in determining surgical planning. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(3): 582-583.
10. Samuk I, Bischoff A, Hall J, Levitt M, Peña A. Anorectal malformation with rectobladder neck fistula: a distinct and challenging malformation. *J Pediatr Surg* 2016; 51 (10): 1592-1596
11. Заполянский А.В., Коростылев О.Ю., Абу-Варда И.Ф., Кандратьева О.В., Свирский А.А. Первичная проктопластика у новорожденных с аноректальными пороками развития. *Мед. новости*. 2016; 7: 13-16.

Для корреспонденции:

Ахпаров Нурлан Нуркинович,

доктор мед. наук., зав. отделением хирургии №1 НЦПДХ

e-mail: nurlanakhparov@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК:575.224.232:616

КРИВЕНКО Е.В., ЖУМАДУЛЛАЕВ Б.М., ЕЛИБАЕВ Б.А., САРГЕЛОВ С.Ш., МАХНЁВА А.Ф.,
КАРИМОВ Д.С., БЕКТУРСУНОВА Т.А.

СОЛИДНАЯ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКАЯ КОСТНАЯ КИСТА У ДЕТЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

В статье сообщается о трёх случаях диагностики и лечения солидного варианта аневризматической (аневризмальной) костной кисты (АКК) с локализацией очага поражения в трубчатых костях конечностей с применением различных вариантов трансплантатов. При этом лучевые методы диагностики позволили точно определить локализацию, структуру патологического очага и патоморфологическое исследование подтвердил диагноз АКК. Радикальная хирургическая операция с применением различных модификаций реконструкций костного дефекта является методом выбора лечения АКК, обеспечивающее полное выздоровление пациента.

Ключевые слова: аневризматическая костная киста, дети, трансплантат.

(Для цитирования: Кривенко Е.В., Жумадуллаев Б.М., Елибаев Б.А., Саргелов С.Ш., Махнёва А.Ф., Каримов Д.С., Бектурсунова Т.А. Солидная аневризматическая костная киста у детей. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):102-109.)

КРИВЕНКО Е. В., ЖҰМАДІЛЛӘЕВ Б. М., ЕЛІБАЕВ Б. А., СӘРГЕЛОВ С.Ш., МАХНЁВА А.Ф.,
КАРИМОВ Д.С., БЕКТУРСУНОВА Т.А.

БАЛАЛАРДАҒЫ СОЛИДТІ АНЕВРИЗМАТИКАЛЫҚ СҮЙЕК ЖЫЛАУЫҒЫ

«Педиатрия және балалар хирургиясы Ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Мақалада үш науқастағы аяқ-қолдың түтікше сүйектеріндегі оқшаулау орналасқан аневризматикалық (аневризмальді) сүйек жылауығының (АСЖ) солидтік түрінің диагностикасы мен әртүрлі трансплантаттарды қолдана отырып емдеген жағдайлары туралы хабарланады. Бұл ретте сәулелік диагностика әдістері патологиялық ошақтардың орналасуын және құрылымын нақты анықтауға мүмкіндік берді және патоморфологиялық зерттеу АСЖ диагнозын растады. Сүйек ақауын қайта жаңартудың әртүрлі модификациясын қолдана отырып радикалды хирургиялық ота қолдану АСЖ бар науқастың толық сауығын қамтамасыз ететін негізгі ем әдісі болып табылады.

Түйінді сөздер: аневризматикалық сүйек жылауығы, балалар, трансплантат.

(Сілтеме үшін: Кривенко Е. В., Жұмаділләев Б. М., Елібаев Б. А., Саргелов С.Ш., Махнёва А.Ф., Каримов Д.С., Бектурсунова Т.А. Балалардағы солидті аневризматикалық сүйек жылауығы. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):102-109.)

KRIVENKO E.V., ZHUMADULLAEV B.M., B.A. YELIBAEV, SARGELOV S. SH., MAKHNEVA A. F.,
KARIMOV D.S., BEKTURSUNOVA T.A.

SOLID ANEURYSMAL BONE CYST IN CHILDREN

«Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery», JSC, Almaty

The article reports about three clinical cases of diagnosis and treatment of a solid version of an aneurysmal bone cyst (ABC). The lesion is localized in the tubular bones of the limbs with using various options of transplants. At the same time, radiation diagnostic methods made it possible to accurately determine the localization, structure of the pathological focus and the pathomorphological study confirmed the diagnosis of ABC. Radical surgery using various modifications of bone defect reconstruction is the method of choice for the treatment of ABC, ensuring the complete recovery of the patient.

Keywords: aneurysmal bone cyst, children, transplant.

(For citation: Krivenko E.V., Zhumadullayev B.M., B.A. Yelibayev, Sargelov S. Sh., Makhneva A. F., Karimov D.S., Bektursunova T.A. Solid aneurysmal bone cyst in children. Peditriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery. 2020;3-4 (101-102):102-109.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аневризматическая костная киста (АКК) представляет собой деструктивное доброкачественное поражение кости, характеризующееся множеством губкообразных, не выстланных эндотелием пространств различного диаметра, заполненных кровью, имеющих тенденцию к росту, преимущественно встречающееся в молодом возрасте, а именно в первых двух декадах жизни. По международной классификации болезней АКК относится к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани. Частота выявления АКК составляет 0,14 на 100 000 человек в год [1-3]. Впервые АКК описана как самостоятельная нозологическая форма, с локализацией поражения таза и позвоночника, в 1942 году докторами Н.Л. Jaffe и L. Lichtenstein [4,5]. Основной причиной возникновения костных кист является дистрофический процесс, связанный с гемодинамическими расстройствами и нарушением оттока интерстициальной жидкости в результате порока сосудистой сети в метадиафизарном отделе быстро растущей детской кости. Локальные расстройства гемодинамики приводят к повышению внутрикостного давления на ограниченном участке кости с вовлечением окружающих кровеносных сосудов и формированием полости, заполненной артериальной, венозной кровью либо серозной, серозно-геморрагической жидкостью с высокой фибринолитической активностью. Несмотря на доброкачественность, АКК может быть локально агрессивным и вызывать боль, отек, деформацию, нарушение роста пластинок или суставных поверхностей, патологические неврологические симптомы и патологический перелом в зоне поражения [2,4,5].

АКК могут возникать самопроизвольно или быть элементом в структуре другой опухоли кости, например, при хондробластоме, остеобластоме, гигантоклеточной опухоли (остеобластокластома), хондромиксоидной фиброме, фиброзной дисплазии, гемангиоме. Соответственно, выделяют первичные кисты, встречающиеся приблизительно в 50-70% случаев, и вторичные. Самой распространенной причиной вто-

ричной АКК, встречающейся в 20–40% случаев, является гигантоклеточная опухоль. Реже это происходит в результате развития некоторых злокачественных опухолей, таких как, телеангиэктатическая остеосаркома, хондросаркома и гемангиоэндотелиома [6,7,8].

Существует несколько вариантов классификации АКК. По данным Enneking, в зависимости от локального поражения АКК, разделяется на три типа (Enneking staging system):

А) неактивный, наиболее доброкачественный, характеризуется локальным поражением. Расширение кости редко, и возможно минимальное воспаление или периостальная реакция.

Б) активный – поражение с расширением, истончением и реактивными изменениями кортикального слоя кости, видимые на рентгенограммах.

В) агрессивный - с быстрым расширением кортикального слоя кости и разрушением окружающих тканей, проявляющиеся с клиническими симптомами.

Рентгенологическая классификация АКК по Каппана, основанное на морфологических изменениях (рисунок 1):

I тип - повреждения расположены в центре кости с четким ограничением, без или слегка расширением кортикального слоя кости.

II тип - поражения имеют выраженное расширение, и истончение кортикального слоя кости с вовлечением всего костного сегмента.

III тип - эксцентричное метафизарное поражения кости и обычно поражают только одну сторону кортикального слоя.

IV тип - субпериостальное повреждение с расширением от кортикального слоя кости.

V тип - повреждения возникают периостально, расширяясь к периферии и проникая в кортикальную кость [9].

Выделяют два гистологических варианта АКК: классический или кистозный – до 95% случаев и солидный – до 5% случаев. Впервые солидный вариант АКК выделил N.G. Sanerkin с соавт. в 1982 году [8,9].

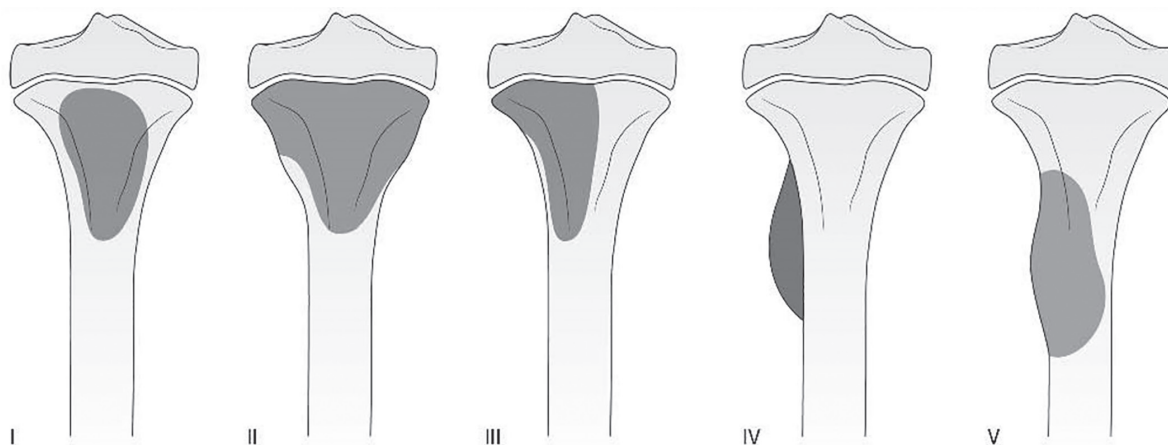


Рисунок 1 - Рентгенологическая классификация АКК, разработанная Сарапна и основанная на морфологических изменениях [9].

Локализация поражения: АКК может возникать в любой кости скелета, но чаще всего возникает в метафизарной зоне длинных трубчатых костей (бедренная, большеберцовая и плечевая) - в 50–60% случаях. В 20-30% случаях встречается в позвонках, мелких костях кистей и стоп и плоских костях скелета (кости таза, лопатка). В костях черепа и челюстях АКК встречается редко, возможны экстракостальные локализации.

Часто течение заболевания бессимптомное, может оказаться случайной находкой. Клинические симптомы зависят от локализации и стадии патологического процесса, величины кисты и степени разрушения кости. Поражение трубчатых костей проявляется распирающими, давящими болями, что обусловлено прогрессивным ростом кисты, вздутием кости, истончением кортикальной пластинки, растяжением и истончением надкостницы. Локально может проявляться припухлостью, с тенденцией к увеличению в размере, изменению контуров пораженного сегмента кости. Может определяться также уменьшение объема движений в смежном суставе, развитие контрактуры. Резорбтивный процесс, происходящий внутри кисты, приводит к уменьшению массы костной ткани, следствием чего является уменьшение механической прочности кости, что в свою очередь ведет к возникновению патологического перелома [2,3,5,8,9].

При рентгенологическом исследовании выявляется эксцентрический литический очаг поражения, как правило, выходящий за нормальные анатомические границы кости, с истончением кортикального слоя, на большем протяжении, хорошо ограничен за счет тонкого склеротического «ободка» (периостальная реакция). Толщина данного «ободка» зависит от темпов роста опухоли, чем медленнее рост, тем больше толщина и наоборот. При локально агрессивном поведении АКК можно наблюдать разрушение кортикального слоя кости, а также участки «потери» границ опухоли в прилежащих мягких тканях, что может имитировать картину злокачественное поражение кости. В некоторых случаях на рентгенограммах визуализируется септированность образования, описываемые специалистами лучевой диагностики как «мыльные пузыри».

При КТ-исследовании более четко видны границы и распространенность опухоли, что позволяет более детально стадировать патологический процесс (Enneking staging system) [2,6,7].

При МРТ-исследовании характерно обнаружение множественных уровней жидкости (fluid-fluid levels), вследствие разделения компонентов крови и их различной суммарной плотности: сыворотка/форменные элементы [7,9].

При гистологическом исследовании - опухоль хорошо ограничена, состоит из кистозных полостей, заполненных эритроцитами. Стенки таких полостей не содержат эндотелиальных клеток. Септы представлены зрелой соединительной тканью, состоящей из вытяну-

тых фибробластоподобных клеток. Одним из постоянных гистологических признаков АКК является выявление гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток, которые могут распределяться неравномерно, местами образуя целые кластеры [4,5,6,10,11].

В настоящее время первичные АКК идентифицируются как отдельные новообразования, так как подтверждена клональная неопластическая пролиферация, обусловленная активацией онкогена, локализованного на коротком плече 17-й хромосомы. В 70% случаев АКК при цитогенетическом исследовании характерно обнаружение транслокаций небольших участков t(16;17) с перестройкой *USP6* (*TRE2* или *TRE17*) гена (слияние генов). Первое сообщение о такой находке представил в 1999 году G. Papoutsakopoulos. Данная хромосомная транслокация активирует онкоген, который является опухолевым геном и спусковым механизмом развития деструктивной опухолевой ткани, состоящая из гигантских клеточных остеокластов или клеток, разрушающих кости и сосудистые пространства. Онкоген также запускает выработку фермента матриксная металлопротеиназа - белка, который атакует и разрушает лежащий в основе структурный матрикс кости. Кроме того, онкоген запускает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) - белкового сигнала в организме, который обеспечивает кровоснабжение этой деструктивной опухоли, позволяя ей быстро расти. Несмотря на онкогенную активацию гена *USP6* в АКК, опухоль не имеет злокачественного потенциала. Что интересно, при вторичных АКК данная перестройка не выявляется [14,15].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с доброкачественными новообразованиями, такими как гигантоклеточная опухоль, однополостная (солитарная) костная киста, хондробластома, фиброзная дисплазия, неоссифицирующая фиброма, хондромиксоидная фиброма, остеобластома и злокачественные новообразования костей, главным образом телеангиэктатическая остеосаркома [1,2,3,5].

АКК исторически лечили хирургическим путем и, в зависимости от локализации, варианта очага деструкции применялись резекции кости, выскабливание. Хирургическое лечение АКК до настоящего времени остается основным видом терапии и иногда требует пластические варианты с применением металлоконструкции, костных или цементных имплантов, гидроксипатита, кальция сульфата, кальция фосфата. Существует так же консервативные варианты терапии АКК с применением локальной лучевой или медикаментозной терапии [2,6,10,11,12,13].

С целью улучшения ранней диагностики заболевания и своевременной терапии приводим собственные данные по лечению детей с солидным вариантом АКК, за период с 2015 по 2020 годы в отделении онкологии НЦ педиатрии и детской хирургии.

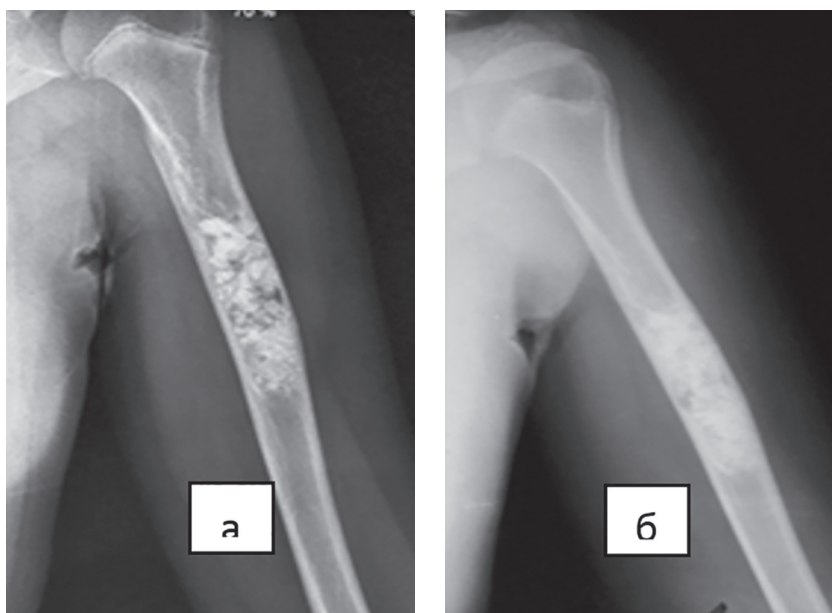


Рисунок 2 - Контрольная рентгенограмма левой плечевой кости пациентки Ж., через 2 года (а) и через 5 лет (б) после хирургического лечения солидного варианта АКК с применением кальций гидроксиапатита.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Ж, возраст 8 лет, поступила в онкологическое отделение Научного центра педиатрии и детской хирургии в 2015 году. Заболевание выявлено случайно, как рентгенологическая находка. На рентгенограмме выявлен эксцентрический литический очаг просветления в проксимальном диафизе плечевой кости протяжённостью 7,5 см, умеренное вздутие с истончением кортикального слоя и угрозой патологического перелома.

При компьютерной томографии определялось кистозное образование проксимального диафиза левой плечевой кости с его расширением, размерами 1,6x1,5x7,5 см, однородной структуры, с плотностью 32-55 по НУ, истончение кортикального слоя. Киста имела в центральной части тонкую, неполную поперечную перегородку.

Произведена экскохлеация аневризмальной костной кисты проксимального диафиза плечевой кости с последующим заполнением полости гранулами кальция гидроксиапатита, учитывая возраст пациента.

Цитологическое исследование: картина более характерна для гигантоклеточной опухоли.

Гистологическое исследование: фрагменты, пред-

ставленные костными балками, в большинстве некротизированные. Межбалочные пространства выполнены фиброзной тканью и неизменными эритроцитами, встречаются участки с мономорфным клеточным составом - веретеновидные клетки без признаков атипии, единичные гигантские клетки типа остеокластов, единичные митозы, обширные кровоизлияния, очаговый гемосидероз. Визуализируются очаговые структуры обызвествления, окрашивающиеся больше гематоксилином - «blue bone». Заключение: Аневризмальная костная киста, солидный вариант.

Окончательный клинический диагноз: АКК проксимального диафиза левой плечевой кости, солидный вариант, II тип. Состояние после экскохлеации с заполнением полости гранулами кальция гидроксиапатита.

В раннем послеоперационном периоде и в первый год наблюдения аллергических реакции на имплант, признаки его рассасывания и отторжения не отмечены, функция конечности была в полном объёме. На контрольных рентгенограммах 2-го и 5-го года наблюдения отмечается репаративный процесс и замещение имплантата в костную ткань (рисунок 2). Срок наблюдения – 60 месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент А.С., 17 лет, госпитализирован в марте 2020 года с жалобами на припухлость и болезненность в области латеральной поверхности нижней трети правой голени. Предварительный клинический диагноз: Гигантоклеточная опухоль? Аневризмальная костная киста? дистального метадиафиза правой малоберцовой кости. Из анамнеза выяснено, что пациент 3 года назад получил травму по тыльной поверх-

ности нижней трети голени справа. Не обследован. В последние месяцы отмечается появление припухлости и болезненности при активном движении.

Локально: болезненная припухлость в тыльной поверхности дистальной голени протяжённостью около 6 см. На рентгенограмме голени, голеностопного сустава справа отмечается вздутие, литическое и пролиферативное поражение дистального метадиафиза правой мало-

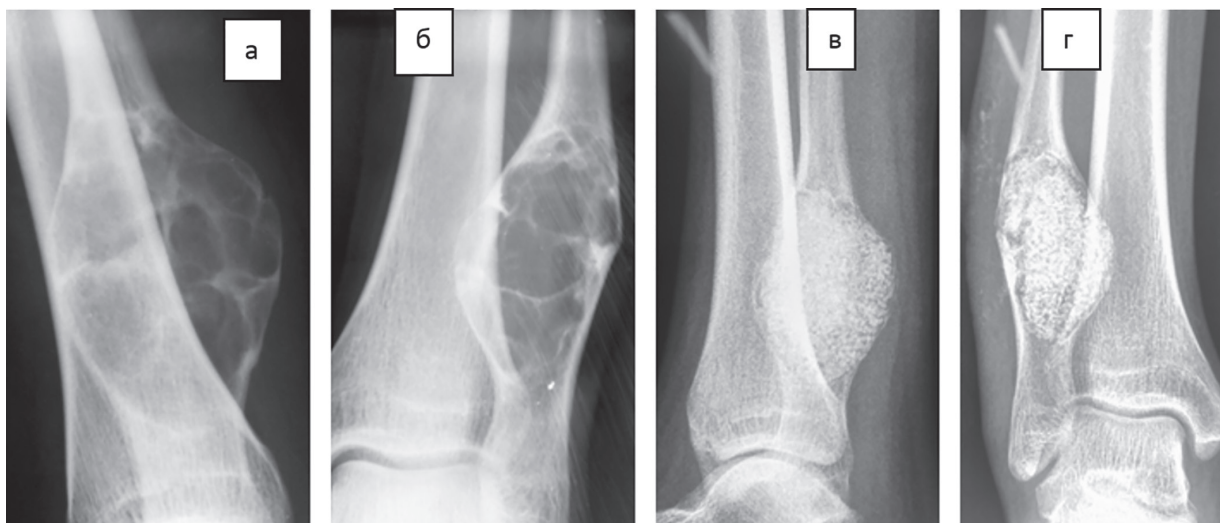


Рисунок 3 – Рентгенограммы пациента А.С. до операции (а и б): вздутие, литическое поражение дистального метадиафиза правой малоберцовой кости без периостита, с истончением кортикального слоя, септированность в виде «мыльных пузырей». После операции (в и г): эксскохлеация и заполнение костной полости гранулами кальция гидроксиапатита.

берцовой кости без признаков периостальной реакции с истончением кортикального слоя, септированность образования в виде «мыльные пузыри» (рисунок 3).

На КТ-сканах определялся литическая деструкция и увеличение объема дистального метадиафиза правой малоберцовой кости, с формированием множества полостей общим размером 8,3x4,5x2,9см, заполненные тканевыми массами с четкими склеротическими ободками, трабекулами по периферии. Кортикальный слой истончен, без нарушения целостности. Заключение: Картина больше соответствует АКК; дифференцировать с гигантоклеточной опухолью.

С учётом клинико-рентгенологической картины, локализации очага поражения, возраста и роста подростка проведено хирургическое вмешательство в объёме - Эксскохлеация образования дистального метадиафиза правой малоберцовой кости и заполнение полости гранулами кальция гидроксиапатита (рисунок 3).

Гистологическое исследование: неопластическая ткань представлена вытянутыми фибробластоподобными клетками, местами строящие разнонаправленные пучки. Присутствуют очаги реактивного остеогенеза в виде незрелых трабекул в окружении пролиферирующих клеток остеобластического ряда. Визуализируются скопления золотистого пигмента, многочисленные макрофаги, содержащие данный пигмент в цитоплазме. В большом количестве обнаруживаются гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки, расширенные сосуды, местами присутствуют полости, выполненные эритроцитами. Определяется септированность образования (рисунок 4). С учетом клинико-рентгенологических признаков морфологическая картина соответствует АКК, солидный вариант.

Окончательный клинический диагноз: АКК дистального метадиафиза правой малоберцовой кости, солидный вариант, II тип. Состояние после эксскохле-

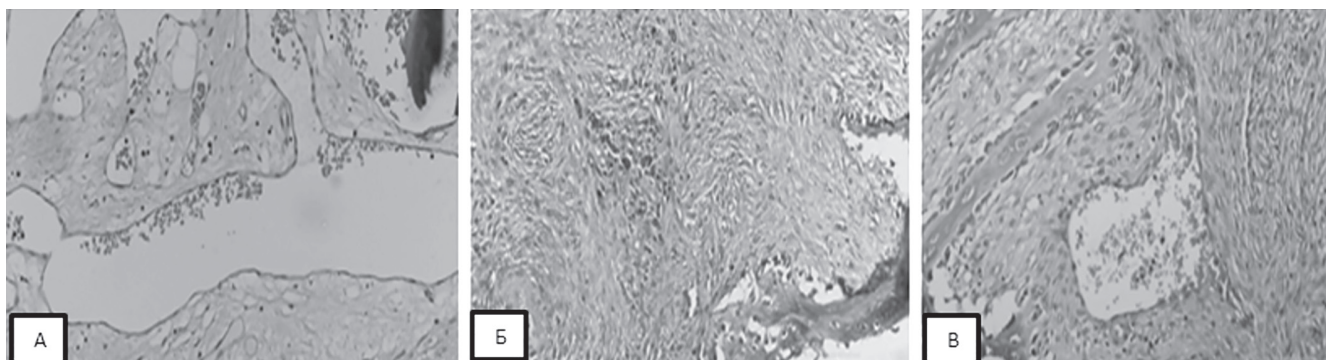


Рисунок 4 – Гистологические препараты костного образования пациента А.С.

А) Окраска гематоксилином и эозином. АКК-полости, выстланные уплощенными клетками, содержащие эритроциты. Б) Окраска гематоксилином и эозином. АКК – очаги скопления золотистого пигмента гемосидерина, многочисленные макрофаги, содержащие данный пигмент в цитоплазме. В) Окраска гематоксилином и эозином. АКК – реактивный остеогенез в виде незрелых трабекул в окружении пролиферирующих клеток остеобластического ряда.

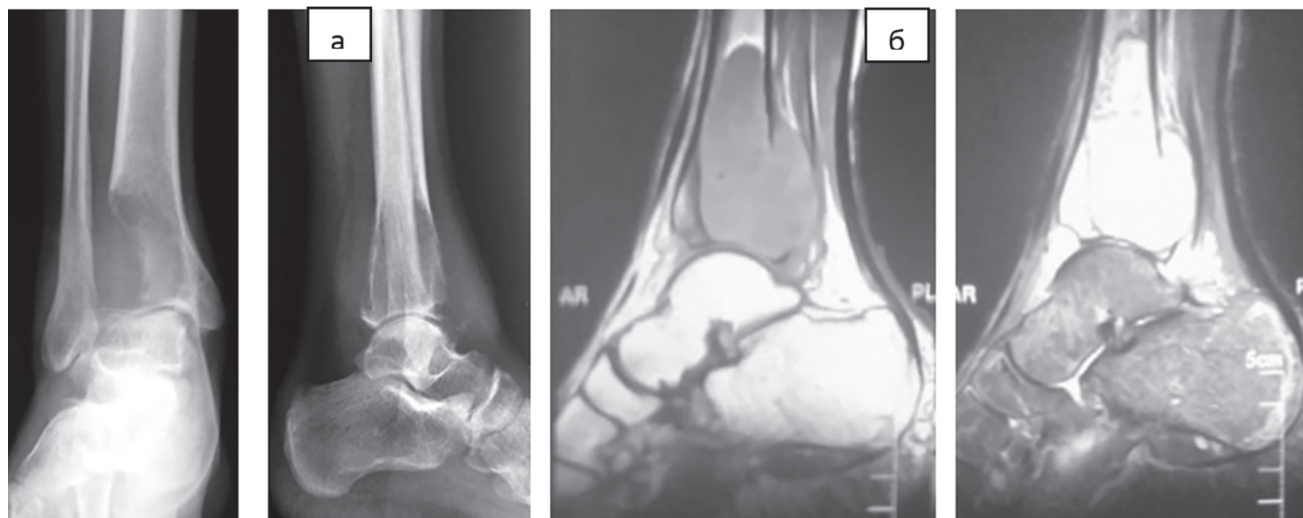


Рисунок 5 - Рентгенограмма (а) и МРТ (б) правых голени и голеностопного сустава пациента А.И. до операции.

ации АКК с заполнением полости гранулами кальция гидроксиапатита.

Послеоперационный период протекал гладко, аллергических, воспалительных реакции и признаков от-

торжения имплантата не отмечены. Пациент выписан на динамическое наблюдение в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями. Срок наблюдения 3 месяца.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент А.И, 17 лет, в декабре 2016 года подвернул правый голеностоп и после чего появились периодические боли при физической нагрузке в области голеностопного сустава, не лечился. В апреле 2017 года стала появляться припухлость по передне-латеральной поверхности нижней трети голени справа. Обратился к врачу по месту жительства, проведены консервативные виды терапии по поводу ушиба голеностопного сустава справа, без эффекта. Появилась

хромота и 19.06.17 проведена рентгенография правого голеностопного сустава в 2-х проекциях. На рентгенограммах дифференцировалось кистозное образование по латеральному полуцилиндру дистального эпиметафиза большеберцовой кости, с неровными относительно четкими контурами, корковый слой был истончен и прослеживался не на всем протяжении, периостальная реакция отсутствовала; суставная щель была неравномерно сужена с утолщением субхондрального слоя;

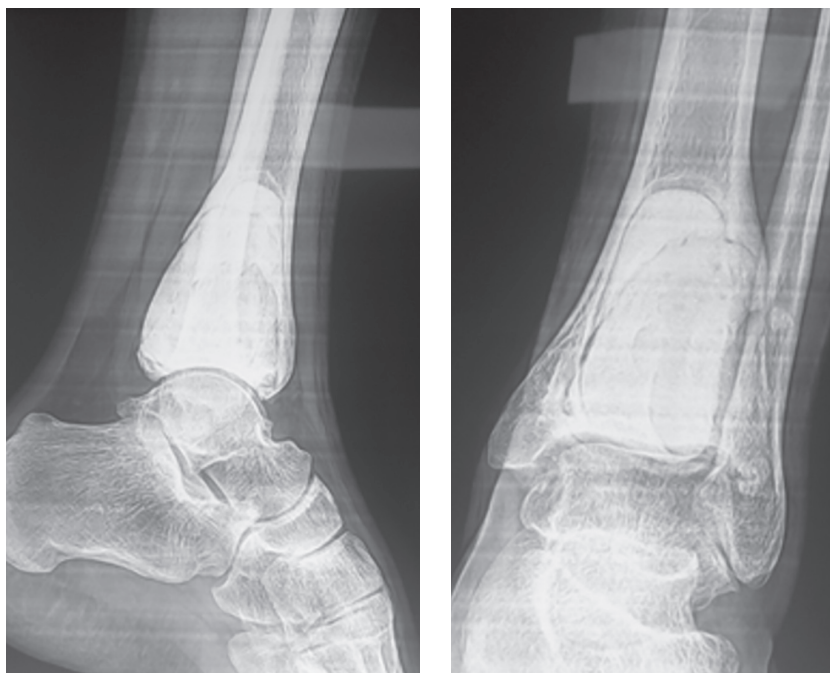


Рисунок 6 - Рентгенограмма пациента А.И., через 30 месяцев после экскохлеации с заполнением полости костным цементом.

отмечался периартикулярный остеопроз. Заключение: внутрикостное кистозное образование дистального эпиметафиза большеберцовой кости справа; деформирующий остеоартроз правого голеностопного сустава. Пациент был направлен на консультацию к детскому онкологу и госпитализирован в отделение онкологии с предварительным клиническим диагнозом: Гигантоклеточная опухоль? Костная киста? дистального эпиметафиза большеберцовой кости с угрозой патологического перелома (рисунок 5).

С учётом рентгенологической картины заболевания и локализации очага поражения, функциональность большеберцовой кости в голеностопном суставе, возраста и роста подростка 21.07.17г проведено оперативное вмешательство в объёме эксхолеация патологического очага дистального эпиметафиза правой большеберцовой кости с заполнением полости костным цементом (рисунок 6). Послеоперационный период протекал гладко.

Цитологическое исследование: Цитограмма характерна для гигантоклеточной опухоли.

Гистологическое исследование: Аневризмальная костная киста, солидный вариант. Дифференциальная диагностика проводилась с гигантоклеточной опухолью кости.

Окончательный клинический диагноз: АКК дистального метафиза правой большеберцовой кости, солидный вариант, II тип. Состояние после эксхолеации с заполнением полости костным цементом.

Медиана наблюдения - 34 месяцев. Функция голеностопного сустава в полном объёме.

Таким образом, анализируя данные три случая АКК, следует отметить, что все дети были направлены на госпитализацию с предварительным диагнозом Гигантоклеточная опухоль? кости. Из них 2 мальчика в возрасте 17 лет и 1 девочка, в возрасте 8 лет. Во всех случаях, еще в дооперационном периоде гигантоклеточная опухоль и злокачественные новообразования костей были исключены и установлен клинический диагноз АКК. Основным подспорьем в правильной диагностике были данные рентгенологических исследований (обзорная рентгенография в 2-х проекциях, КТ/МРТ очага поражения). Проведенные после операций морфологические исследования костных образований подтвердило диагноз АКК во всех описанных случаях. Всем троим пациентам проведено хирургическое лечение в объёме выскабливания АКК с применением пластических вариантов конструкции. В 2-х случаях применены гранулы кальция гидроксиапатита и в 1 случае – костный цемент с антибактериальным содержанием по индивидуальным особенностям. Исползованные нами методики способствовали достижению хороших результатов и исключили проведение сложных и дорогостоящих оперативных вмешательств. Во всех случаях удалось добиться хорошего лечебного эффекта – без рецидивов, с последующим восстановлением костной ткани и сохранением функциональности суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition, 2013: 302–4.*
2. Рогожин Д.В., Коновалов Д.М., Большаков Н.А., Талалаев А.Г., Козлов А.С., Кузин А.С. Аневризмальная костная киста у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 2 (16): 33–39.*
3. Hakim D.N., Pelly T., Kulendran M., Caris J.A. *Benign tumours of the bone: A review. J Bon Oncol 2015; 4: 37–41.*
4. Rădulescu R., Bădilă A., Manolescu R., Sajin M., Japie I. *Aneurysmal bone cyst – clinical and morphological aspects. Rom J Morphol Embryol. 2014; 55 (3): 977–81.*
5. Jaffe H.L., Lichtenstein L. *Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the Roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. Arch Surg 1942; 44 (6): 1004–25.*
6. *MRI of Bone and Soft Tissue Tumors and Tumorlike Lesions. Differential Diagnosis and Atlas. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(1):16. doi:10.3174/ajnr.A1149*
7. Hudson TM. *Fluid levels in aneurysmal bone cysts: a CT feature. AJR Am J Roentgenol. 1984; 142 (5): 1001-4*
8. Hongtao Hu, Jianxin Wu, Liang Ren, Xianze Sun, Feng Li, Xiaojian Ye. *Destructive osteoblastoma with secondary aneurysmal bone cyst of cervical vertebra in an 11-year-old boy: case report. Int J Clin Exp Med. 2014; 7 (1): 290-295.*
9. Rapp, Timothy B. MD; Ward, James P. MD; Alaia, Michael J. MD *Aneurysmal Bone Cyst, Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2012; 20 (4): 233-241*
10. Caro PA, Mandell GA, Stanton RP. *Aneurysmal bone cyst of the spine in children. MRI imaging at 0.5 tesla. Pediatr Radiol. 1991; 21 (2): 114-6.*

11. *Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: concept, controversy, clinical presentation, and imaging. Am J Roentgenol. 1995; 164 (3): 573-80.*
12. *Блудов АБ, Замогильная ЯА, Неред АС, Кочергина НВ. Аневризмальная костная киста. Саркомы Костей, Мягких Тканей и Опухоли Кожы. 2013;(4):3-9.*
13. *Соловьев АЕ, Ларичева ОВ. Результаты лечения костных кист и опухолей костей у детей. Рос Мед-Биол Вестн им. акад И.П.Павлова. 2017;25(2):264-69.*
14. *Qalik M, Qalik SG, Aygun MS, Esme H. Aneurysmal bone cyst of rib: a report of a rare case. J Emerg Med Case Rep. 2016;7:49-50*
15. *Panoutsakopoulos G., Pandis N., Kyriazoglou I., Gustafson P., Mertens F., Mandahl N.: Recurrent t(16;17) (q22;p13) in aneurysmal bone cysts. Genes Chromosomes Cancer. 1999; 26:265–6.*

Для корреспонденции:**Жумадуллаев Бахрам Маликайдарович,**

к.м.н., заведующий отделением хирургии №2,

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»

Тел. +77017254387

e-mail: bahram1967@mail.ru

ORCID 0000-0002-0882-7323

УДК: 616.24-003.829.1

МАРШАЛКИНА Т.В., ЗАИТОВА А.Г., ШАРИПОВА М.Н., БАЯЛИЕВА З.А

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГЕМОСИДРОЗА ЛЕГКИХ У ДЕВОЧКИ 13 ЛЕТ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

В статье представлен случай редкой патологии легких - идиопатического гемосидроза легких у ребенка 13 лет. Он демонстрирует трудность диагностики данного заболевания и указывает на необходимость исключения его у детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, сочетающихся с железодефицитной анемией, у которых нет признаков улучшения при приеме препаратов железа.

Ключевые слова: дети, гемосидроз легких, синдром Делена-Геллерстедта

(Для цитирования: Маршалкина Т.В., Заитова А.Г., Шарипова М.Н., Баялиева З.А. Клинический случай идиопатического гемосидроза легких у девочки 13 лет. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):110-114.)

МАРШАЛКИНА Т.В., ЗАИТОВА А.Г., ШАРИПОВА М.Н., БАЯЛИЕВА З.А.

ОН ҮШ ЖАСТАҒЫ ҚЫЗДАҒЫ ИДИОПАТИЯЛЫҚ ӨКПЕ ГЕМОСИДРОЗЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

«Педиатрия және балалар хирургиясы Ғылыми орталығы» АҚ, Алматы

Мақалада сирек кездесетін өкпе патологиясы - 13 жасар балада идиопатиялық өкпе гемосидрозының жағдайы көрсетілген. Бұл осы ауруды диагностикалаудың қиындығын көрсетеді және темір жетіспеушілік анемиясымен біріктірілген, төменгі тыныс алу жолдарының қайталанатын инфекцияларымен ауыратын балаларда оны жоққа шығарудың қажеттілігін көрсетеді, оларда темір қоспасымен емдеуде жақсару белгілері байқалмайды.

Түйінді сөздер: балалар, өкпе гемосидрозы, Делен-Геллерштедт синдромы

(Сілтеме үшін: Маршалкина Т.В., Заитова А.Г., Шарипова М.Н., Баялиева З.А. Он үш жастағы қыздағы идиопатиялық өкпе гемосидрозының клиникалық жағдайы. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):110-114.)

MARSHALKINA T.V., ZAITOVA A.G., SHARIPOVA M.N., BAYALIEVA Z.A.

CLINICAL CASE OF IDIOPATHIC HEMOSIDEROSIS OF LUNGS IN A GIRL 13 YEARS OLD

«Scientific Center for Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty

The article presents a case of a rare lung pathology - idiopathic pulmonary hemosiderosis in a 13-year-old child. It demonstrates the difficulty of diagnosing this disease and indicates the need to exclude it in children with recurrent lower respiratory tract infections, combined with iron deficiency anemia, that doesn't improve after treatment with iron supplements.

Key words: children, pulmonary hemosiderosis, Delen-Gellerstedt syndrome

(For citation: Marshalkina T.V., Zaitova A.G., Sharipova M.N., Bayaliev Z.A. Clinical case of idiopathic Hemosiderosis of lungs in a girl 13 years old. PEDIATRIYA I Detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery. 2020;3-4 (101-102):110-114.)

Идиопатический гемосидроз легких (буряя индурация легких, синдром Делена-Геллерстедта, «железное легкое») это редкое заболевание, характеризующееся волнообразным рецидивирующим течением

триадой симптомов – кровохарканием, железодефицитной анемией и рентгенологической картиной диффузной легочной инфильтрации [1, 2]. К сожалению, эта триада признаков нечасто встречается у детей в

начале заболевания, что приводит к задержке постановки диагноза и отрицательному исходу [3]. Впервые данная болезнь была описана R. Virchow в 1864 году как «бурая индурация легких». В 1931 немецким патологоанатомом W. Gelen N., а в 1939 Gellerstedt независимо друг от друга описали случаи данного заболевания. Частота встречаемости идиопатического гемосидероза легких (ИГЛ) составляет от 0,24 до 1,23 на 1000000 населения, при этом смертность достигает 50% [2-4]. В нашей клинике за последние 33 года наблюдалось всего 3 случая.

Этиология заболевания остается неизвестной, и было высказано несколько гипотез: аутоиммунная, аллергическая, генетическая или экологическая [1-4]. Высказаны мнения относительно врожденной неполноценности эластических волокон сосудов нарушений структуры, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, наличия аномальных анастомозов между легочными артериями и венами [6]. В последние годы наибольшее признание получила гипотеза об иммунопатологической природе заболевания, ведущей к дефектам базальной мембраны легочных капилляров.

«Золотым» стандартом диагностики ИГЛ является биопсия легкого, но этот метод сложен из-за его инвазивного характера и потенциальных осложнений, особенно у маленьких детей [2, 5]. Другими диагностическими методами могут быть исследования бронхоальвеолярного лаважа, мокроты или желудочном лаважа на наличие макрофагов перегруженных гемосидерином (сидерофагия) [5-7].

В связи с редкостью данной патологии каждый клинический случай гемосидероза легких представляет большой практический и теоретический интерес. Приводим собственное наблюдение ребенка с ИГЛ.

Больная К., 13 лет, госпитализирована с жалобами на кровохаркание, периодическое появление носового кровотечения, затрудненное дыхание, сопровождающееся чувством нехватки воздуха, одышку с усилением в ночное время, слабость, быструю утомляемость.

Родилась от 1 физиологически протекавших беременностей и родов, доношенная. Росла и развивалась соответственно возрасту.

Считает себя больной с 11 лет, когда впервые появились боли в животе, рвота с примесью крови, кровохаркание, головокружение, снижение аппетита, общая слабость. Девочка была госпитализирована в ОДБ по месту жительства, где была выявлена выраженная анемия: уровень гемоглобина составлял 34 г/л. Помимо снижения уровня Hb, была выявлена гематурия, что дало повод выставить диагноз: инфекция мочевыводящих путей. Проводились неоднократно заместительные гемотрансфузии, позволившие повысить уровень гемоглобина к выписке из стационара до 88 г/л. На амбулаторном этапе, после выписки из стационара,

получала железосодержащие препараты, что способствовало поднятию уровня гемоглобина до 92 – 108 г/л. Рецидив заболевания, с аналогичными жалобами и резким снижением уровня гемоглобина, произошел через 2 месяца. К геморрагическому синдрому присоединилась респираторная симптоматика в виде покашливания, небольшой одышки, появления влажных хрипов при аускультации легких. На обзорной рентгенограмме грудной клетки по всем легочным полям были выявлены множественные облакоподобные тени с гиперинтенсивными инфильтрациями. При бронхоскопии был выявлен катарально-геморрагический эндобронхит. Для исключения желудочного кровотечения проведена ФЭГДС с выявлением гиперпластического антрального гастрита и бульбита. Проводимая антибактериальная терапия с применением антибиотиков широкого спектра действия не привела к рентгенологической ремиссии заболевания. Изменения на рентгенограмме грудной клетки сохранялись, лишь с уменьшением плотности инфильтратов. При КТ исследовании легких выявлены изменения свойственные интерстициальному их поражению.

Дифференциальная диагностика, проводимая для исключения других заболеваний легких, при которых возможны кровохаркание и легочные кровотечения с использованием серологической диагностики (РПГА, ИФА) позволили исключить аспергиллез, микоплазмоз, листериоз. После бактериологического исследования мокроты и бронхоальвеолярных смывов и последующей консультации фтизиатра был исключен специфический процесс в легких.

В последующие 5 месяцев девочка неоднократно обращалась к врачу первичного медицинского звена по поводу кровохаркания, периодического появления носового кровотечения. Мониторинг гемоглобина указывал на его стойкое снижение, в пределах анемии 1 степени, на фоне постоянного приема железосодержащих препаратов. Контрольное рентгенологическое обследование с интервалом каждые 2 месяца – на сохранение легочной инфильтрации.

Через 5 месяцев с момента первого острого эпизода заболевания, после предварительной (в режиме телемедицины) консультации пульмонологом девочка была госпитализирована в пульмонологическое отделение НЦПДХ. Данная госпитализация требовалась для исключения или подтверждения гемосидероза легких. К этому периоду сохранялись эпизодическое кровохаркание и носовые кровотечения.

Объективно: при аускультации легких в нижних отделах по-прежнему выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы, преимущественно в нижних отделах на фоне некоторого ослабления дыхания. Сатурация кислорода удерживалась в пределах 95%. Уровень гемоглобина со 117 г/л поднялся до 133г/л. На рентгенограмме легких очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани уже не было, но сохраня-

лись выраженная деформация и усиление легочного рисунка, с вовлечением в процесс междолевой плевры справа. Повторное бронхологическое обследование выявило двусторонний, ограниченный крупными бронхами, катаральный эндобронхит. По данным спирографии вентиляционные нарушения легких не выявлены. При цитологическом исследовании мокроты эритроциты не обнаружены, в достаточном кол-ве присутствовали нейтрофилы и клетки плоского эпителия.

В мокроте и бронхиальном смыве гемосидерин не был выявлен, в связи с чем в окончательном диагнозе гемосидероз не выставлен и девочка выписана домой с диагнозом идиопатический фиброзирующий альвеолит, с рекомендацией продолжить гормональную терапию из расчета 1 мг по преднизолону.

В течение последующих 1,5 лет девочка наблюдалась по месту жительства и находилась в состоянии клинко-рентгенологической ремиссии. Попытки снизить дозу преднизолона приводили к возобновлению кровохаркания и ухудшению физикальных данных в легких, по поводу чего ребенок неоднократно госпитализировался в стационары по месту жительства. Лечение, как правило, проводилось симптоматическое, с применением антибактериальных средств, на фоне системных кортикостероидов, доза которых увеличивалась в период обострения. При увеличении дозы глюкокортикоидов временно прекращалось кровохарканье. В динамике заболевания появилась ночная респираторная симптоматика в виде чувства нехватки воздуха и затрудненного дыхания. Последующее ухудшение состояния ребенка, сопровождавшееся нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, падением сатурации кислорода до 30%, потребовало ее госпитализации в реанимационное отделение. После стабилизации состояния девочка вновь госпитализирована в пульмонологическое отделение НЦПДХ.

На момент второй госпитализации состояние девочки тяжелое. Бледные кожные покровы, геморрагических высыпаний не было. Повышенного питания, за счет длительной гормональной терапии и развития синдрома Кушинга. Рост 166 см, вес 61 кг, ИМТ=22,14. Легкий периоральный цианоз, синева под глазами. Грудная клетка с небольшим эмфизематозным вздутием. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры. В покое одышки нет. Смешанная одышка при минимальной физической нагрузке. При перкуссии над легкими легочной звук «пестрый». Дыхание при аускультации равномерно ослаблено, рассеянные влажные хрипы с обеих сторон. Небольшая тахикардия с ЧСС до 85 в 1 мин и умеренным приглушением сердечных тонов. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторно при поступлении и на протяжении первого месяца госпитализации в общем анализе крови выявлялась анемия 2 степени тяжести. Колебания

гемоглобина в пределах 69 г/л – 86 г/л и эритроцитов в пределах $3,16 \cdot 10^{12}/л$ – $4,11 \cdot 10^{12}/л$. Количество ретикулоцитов – 44%. Наблюдалось стабильное снижение MCV (77,02-fl), MCH (23,52 пг), MCHC (30,52 г/дл). Данные показатели позволили сделать вывод о наличии у пациентки гипохромной анемии.

Был проведен биохимический анализ крови на содержание железа, которое составило < 5 мкмоль/л (норма 12,5-32 мкмоль/л), трансферрин – 3,47 г/л (норма 1,83-3,63 г/л), ферритин 6105,7 мкг/л (норма 7-140 мкг/л).

Основные биохимические параметры – общий белок, билирубин, трансаминазы, креатинин и мочевины сохранялись на референсных значениях.

При бактериологическом исследовании мокроты выделена сапрофитная форма стрептококка в низких ($1,0 \cdot 10^3$ кл/мл) титрах.

Морфологическое исследование мокроты выявило значительное кол-во клеток плоского эпителия, большое кол-во нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, большое количество макрофагов содержащих гемосидерин (гемосидерофагия).

Исследование газового состава капиллярной крови: рН 7,378, рСО₂ 47,5 мм рт. ст, рО₂ 34,2 мм рт.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в динамике не выявило патологических изменений, за исключением холестаза.

Анализ мочи за весь период госпитализации – без патологии.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки изменения характеризовались, преимущественно, диффузным усилением бронхосудистого рисунка с небольшим снижением пневматизации в нижних отделах легких.

При проведении КТ легких, с шагом по 2,5 мм, выявлялись множественные очаговые и очагово-сливные тени по всем полям обеих легких с неровными, нечеткими, местами четкими контурами, плотностью 200-400НУ. Просветы бронхов 1-3 порядка были проходимы. Внутривидные лимфоузлы не увеличены. Тень сердца типично расположена, не расширена. Плевральная полость свободна от жидкостей.

На электрокардиограмме синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 77-100 в минуту. Электрическая ось сердца не отклонена. Укорочение интервала PQ.

ЭхоКГ - Данных за ВПС не выявлено. Градиент давления в легочной артерии – 8 мм.рт.ст. в нисходящей АО – 11 мм.рт.ст. Полости сердца не расширены. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Жидкости в перикарде нет. Сочетание поражения легких, кровохаркания и анемии послужило основанием для проведения ребенку специального обследования – торакоскопической биопсии легкого, считающего «золотым» диагностическим стандартом ИГЛ.

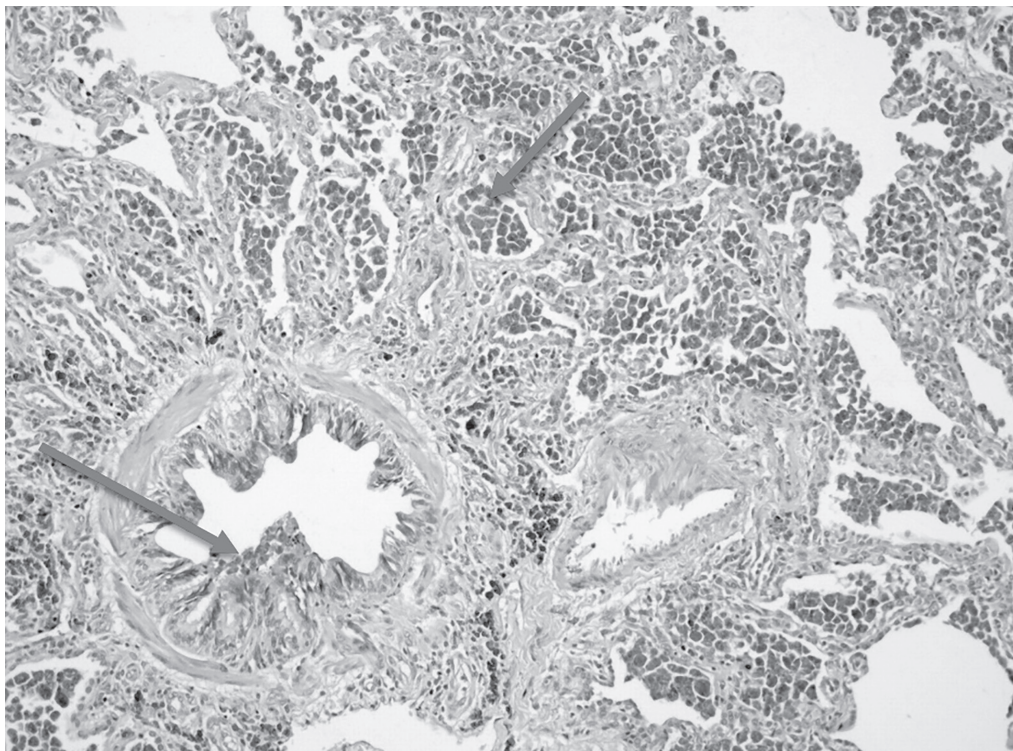


Рисунок 1 – Микропрепарат легкого ребенка К, 13 лет. Гемосидерофаги в просвете альвеол и межальвеолярных перегородках ткани лёгкого, указано стрелками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x20. (Фоторафия предоставлена морфологом НЦПДХ, к.м.н. Махневой А.Ф.)

Макроскопически ткань легкого была полнокровна, багрового цвета. Взят на биопсию участок легкого из средней доли, сдан на гистологическое исследование.

При гистологическом исследовании биопсийного материала выявлено нарушение строения ткани легкого, в которой определялись множественные очаги отложения пигмента желто-коричневого цвета, множество макрофагов в цитоплазме которых имеется аналогичный пигмент (гемосидерофаги). Пигменты выявлялись как в просвете альвеол, так и межальвеолярных перегородках (рисунок 1). В ткани легкого определялись дистелектазы. Резко растянутые альвеолы чередовались с безвоздушной тканью легких. Бронхи мелкого калибра имели гофрированную слизистую оболочку (предположительно бронхоспазм). Так же выявлялась инфильтрация лимфоидной ткани с образованием лимфоидных фолликулов. Висцеральная плевро не утолщена, местами разволокнена.

На основании наличия у ребенка классической триады симптомов - кровохаркание, железодефицитная анемия, инфильтративные изменения в легких, лабораторных данных – выявление гемосидерофагов в мокроте и биопсийном материале легких был выставлен диагноз Идиопатический гемосидероз легких.

В настоящее время нет общепринятых международных рекомендаций по терапии ИГЛ. В небольших клинических исследованиях максимальный результат достигался при применении кортикостероидов, что

снижало вероятность рецидива легочного кровотечения и скорость развития фиброза легких. В описанном нами случае, наряду с симптоматической терапией было продолжено лечение с применением системных глюкокортикоидов. На момент госпитализации девочка получала преднизолон из расчета 0,8 мг/кг, было снижение от первоначальной дозы 1.0 мг/кг/сутки. Снижение дозы привело к рецидиву заболевания. Нами доза системных кортикостероидов была пересмотрена в сторону ее увеличения, преднизолон был заменен на метипред 60 мг/сутки.

Девочка выписана из стационара на 48 день госпитализации

Таким образом, заболевание у наблюдавшейся нами больной характеризовалось волнообразным и рецидивирующим течением: наличием в период обострения одышки, влажных хрипов в легких, продуктивным кашлем с примесью крови. Легочные изменения сочетались с железодефицитной анемией и резким падением уровня гемоглобина в острый период заболевания, наличием в мокроте макрофагов с продуктами распада гемоглобина (гемосидерина). Сочетание характерных клинических признаков, железодефицитной анемии и гемосидерин-нагруженных макрофагов в образцах мокроты с аналогичными изменениями в биоптате укладывались в клинику идиопатического гемосидероза легких. Однако диагностика была запоздалая, лишь через 2 года с начала первых симптомов. Этому, скорее всего, способствовали ред-

кость заболевания, малая осведомленность врачей о данном заболевании, специфичность лабораторного исследования. Вместе с тем, следует отметить, что диагноз ИГЛ был заподозрен еще в первую госпитализацию ребенка в НЦПДХ, после безуспешной заместительной терапии анемии и антибактериального лечения воспалительного процесса в легких, однако отрицательный результат исследования мокроты на гемосидерофаги не позволил выставить этот диагноз. Только в следующую госпитализацию были выявлены гемосидерофаги в мокроте и биоптате легкого. Этот

клинический случай подчеркивает тот факт, что ИГЛ следует подозревать у детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, у которых в анамнезе есть железодефицитная анемия, у которых нет признаков улучшения при приеме препаратов железа и может потребоваться повторное переливание крови. Отсутствие гемосидерофагов в мокроте при наличии кровохаркания не должно исключать диагноз ИГЛ у детей. Требуется ранняя и своевременная диагностика, чтобы начать адекватное иммунодепрессивное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen X.-Y., Sun J.-M., Huang X.-J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;11(6):677–681.
2. Koker S. A., Gozmen S., Oymak Y. Idiopathic pulmonary hemosiderosis mimicking iron deficiency anemia: a delayed diagnosis? *Hematol Reports*. 2017;9(2)
3. Castellazzi L., Patria M. F., Frati G., Esposito A. A., Esposito S. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42(1)
4. Yettra M., Goldenberg E., Weiner H. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *California Medicine*. 1960;93(93):330–336.
5. Potalivo A., Finessi L., Facondini F. Severe respiratory distress in a child with pulmonary idiopathic hemosiderosis initially presenting with iron-deficiency anemia. *Case Reports in Pulmonology*. 2015;2015:5.
6. Казымова Д.В., Ахмадеева З.М., Байков Д.З., Байкова Д.В. Идиопатический гемосидероз легких. *Практическая медицина*. 2012; 7(62):181-183.
7. Шалыга И.Ф., Мишин А.В., Козловская Т.В., Мартемьянова Л.А., Турченко С.Ю., Шibaева С.Н. Идиопатический гемосидероз легких (синдром Целена – Гелерстедда) *Проблемы здоровья и экология*. 2016; 1 (47): 90-94

Для корреспонденции:

Маршалкина Татьяна Васильевна,
кандидат мед. наук., АО «НЦПДХ»
e-mail: matava_57@mail.ru

УДК: 616-071: 616.151.514

¹БАЗАРБАЕВА А.А., ¹КИЯЛБЕКОВА Ж.А., ²БЕКБАТЫРОВА Д.Е

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А У ДЕВОЧКИ

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

В настоящей публикации мы приводим пример клинического наблюдения гемофилии А среднетяжелой формы у девочки. Данный клинический случай уникален не только тем, что во всем мире зарегистрированы всего около 60 случаев гемофилии у девочек, но и тем, что у данной пациентки развилось осложнение заместительной терапии в виде образования ингибирующих антител против фактора антигемофильного глобулина. Учитывая пол (девочка), возраст ребенка (1 год 3 месяца) и ингибиторную форму гемофилии А с высоким титром (14BE), пациентке, ее сестрам и матери необходимо проведение генетического анализа для выявления генеза мутации, прогноза будущего потомства матери.

Ключевые слова: гемофилия А, мутации, дети, ингибитор, геморрагический синдром.

(Для цитирования: Базарбаева А.А., Киялбекова Ж.А., Бекбатырова Д.Е. Клинический случай ингибиторной формы гемофилии А у девочки. Педиатрия и детская хирургия. 2020;3-4 (101-102):115-118.)

¹БАЗАРБАЕВА А.А., ¹КИЯЛБЕКОВА Ж.А., ²БЕКБАТЫРОВА Д.Е

А ГЕМОФИЛИЯНЫҢ ИНИБИТОРЛЫҚ ФОРМАСЫНЫҢ ҚЫЗ БАЛАДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

¹«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, Алматы

Бұл басылымда біз қыз баладағы орташа ауырлық дәрежедегі А гемофилиясының ингибиторлық түрінің дамуымен асқынған клиникалық жағдайдың мысалын келтіреміз. Бұл клиникалық жағдай бүкіл әлемдегі қыз балаларда гемофилияның 60-қа жуық жағдайы тіркелгендігімен ғана емес, сонымен қатар бұл пациентте антигемофилді глобулин факторына қарсы орын басу терапиясы барысында ингибиторлық антителдердің пайда болуының асқынғандығымен ерекшеленеді. Науқастың жынысын (қыз бала), жасын (1 жас 3 ай) және жоғары титрлі А гемофилиясының ингибиторлық формасын (14BE) ескере отырып, науқастың өзіне, әпкелері мен анасына, ген мутациясын және болашақ ұрпақтарынан ауруды болжау үшін генетикалық анализден өткізу қажет.

Түйінді сөздер: А гемофилиясы, мутациялар, балалар, ингибитор, геморрагиялық синдром.

(Сілтеме үшін: Базарбаева А.А., Киялбекова Ж.А., Бекбатырова Д.Е. Гемофилияның ингибиторлық формасының қыз баладағы клиникалық жағдайы. Педиатрия және бала хирургиясы. 2020;3-4 (101-102):115-118.)

¹BAZARBAYEVA A.A., ¹KIYALBEKOVA ZH.A., ²BEKBATYROVA D.E.

A CLINICAL CASE OF AN INHIBITORY FORM OF HEMOPHILIA A IN A GIRL

¹ «Scientific Centre of Pediatrics and Child Surgery» JSC, Almaty² «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov» NPJSC, Almaty

In this publication, we give an example of clinical observation of moderate to severe hemophilia A in a girl, complicated by the development of an inhibitor. This clinical case is unique not only in that around 60 cases of hemophilia in girls have been reported worldwide, but also in that this patient developed a complication of replacement therapy in the form of inhibitory antibodies against the antihemophilic globulin factor. Given the gender (girl), the child's age (1 year 3 months) and the inhibitory form of hemophilia A with a high titer (14BE), the patient, her sisters and mother need to undergo genetic analysis to identify the genesis of the mutation, and to predict the future offspring of the mother.

Key words: hemophilia A, mutations, children, inhibitor, hemorrhagic syndrome

(For citation: Bazarbaeva A.A., Kiyalbekova Zh.A., Bekbatyrova D.E. Clinical case of inhibitor hemophilia A in a female. *Pediatriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery.* 2020;3-4 (101-102):115-118.)

Гемофилия А – это врожденная недостаточность VIII фактора (антигемофильного глобулина) свертывания крови, относится к одной из распространенных нарушений системы гемостаза, с X-сцепленным типом наследования, характеризующаяся геморрагическим синдромом различной степени тяжести. В зависимости от уровня фактора выделяют следующие степени тяжести заболевания: менее 1% — тяжелая, 1—5% — средней тяжести, 5—40% — легкая [1,2].

Согласно глобальному исследованию Всемирной федерации гемофилии в 2016 году, общее число людей с гемофилией составило 184 723 человека, в том числе 16 949 человек в США. [3,4]. По данным Всероссийского общества гемофилии количество больных гемофилией в России на 2017 год составило 9401 человек [1]. По сведениям Казахстанской ассоциации больных гемофилией с данным диагнозом в стране на 2019 год зарегистрировано 841 взрослый и 540 детей. Гемофилией А страдает примерно один из 5000 новорожденных мальчиков.

Причины гемофилии А представляет собой сложную систему взаимосвязанных процессов на генном и биохимическом уровне. Гемофилию могут вызывать не только наследуемые генетические аномалии, но и спонтанные мутации. Если заболевание появляется в семье, не имеющей анамнеза гемофилии, такой вариант называют спорадическим. Частота встречаемости спорадических случаев гемофилии может достигать 1/3 всех случаев заболевания. Генетической причиной заболевания являются мутации в гене FVIII (40-50%), расположенного в терминальном отделе длинного плеча в Xq28, который отвечает за синтез антигемофильного глобулина. Внутривнутрихромосомные рекомбинации в гене FVIII, среди которых выделяют инверсии интрона 22 встречаются примерно в 43-45% и интрона 1- в 2-5% случаев. Так как данный ген расположен на половой хромосоме X и наследуется по рецессивному типу, данная патология проявляется у мужчин, так как в их генотипе одна X-хромосома. У мальчиков X-хромосома наследуется от матери, которая может являться носителем дефектного гена FVIII [3,4].

Женщины, являющиеся носительницами данного гена, обычно не имеют клинических проявлений заболевания, поскольку чаще всего у них уровень активности VIII фактора в плазме не менее 50%. Имеются литературные данные, что 30 % гетерозиготных женщин при активности фактора ниже 40% подвержены риску кровотечений после серьезных травм и инвазивных процедур вне зависимости от степени тяжести [5,6]. Крайне редко гемофилия, проявляется и у женщин, что связано с наличием двух дефектных генов FVIII или при отсутствии случайной инактивации X хромосомы. При мутации в гене FVIII происходит синтез дефектного белка, который не выполняет свою функцию в полном объеме. Дефицит или дисфункция фактора VIII ставит под угрозу активацию фактора X, что в последующем нарушает каскад механизмов свертывания.

Таким образом, биохимической основой нарушения является недостаточность активности комплекса теназы, вызванная недостаточной функцией фактора VIII [5,6,7,8].

Всего в мире задокументировано порядка 60 случаев гемофилии у девочек [1,7, 9]. В случаях развития гемофилии у девочек, а также в спорных случаях, при возникновении трудности постановки диагноза и определения тактики лечения, необходимо проведение генетической диагностики. Существуют различные корреляции между типом мутации и тяжестью заболевания: так инверсии интрона 22, интрона 1, полиморфизм единичного нуклеотида с образованием новых стоп-кодонов связаны с тяжелой гемофилией А, с другой стороны миссенс-мутации встречаются менее чем у 20 % людей с тяжелой гемофилией А, но определяются почти у всех людей с диагнозом легкой или умеренной степени [4,8]. В лечении гемофилии А за последние три десятилетия достигнуты большие успехи. В настоящее время комплексное лечение гемофилии включает: лечение эпизодов кровотечений, профилактику с использованием заместительной терапии, генетическое консультирование пациентов, а также носителей заболевания, и меры направленные на улучшение качества жизни [10,11,12].

Наиболее значительным осложнением лечения гемофилии является развитие ингибирующих антител (ингибиторов), направленных против фактора VIII, которые нейтрализуют защитные коагулянтные эффекты заместительной терапии. По данным литературы, ингибиторы FVIII поражают примерно 20-30% пациентов с тяжелой формой гемофилии А, и развивается в основном в течение первых 50 дней лечения FVIII после медианы 14,5 дней воздействия фактора [13,14]. Лечение кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора проводится препаратами шунтирующего действия. Эффективным лечением ингибиторной формы гемофилии является индукция иммунологической толерантности (ITI) со степенью успеха от 75-95% случаев [15]. Новым вектором направления в тактике лечения является генная терапия, представляет собой наиболее актуальный подход лечения, которая уже показывает обнадеживающие результаты.

Представляем вашему вниманию редкий клинический случай ингибиторной формы гемофилии А у девочки.

Пациентка — девочка, 1 год 3 месяца, ребенок от 2 беременности, 2 родов. Первая беременность матери — двойня (девочки), протекала без особенностей, девочки живы, растут и развиваются соответственно возрасту. Со слов матери у одной из девочек отмечаются эпизоды носового кровотечения с частотой 1 раз в 1-2 месяца, купируются самостоятельно. Данная беременность протекала без особенностей, роды в срок путем кесарева сечения. Вес при рождении 4400 грамм, рост 54 см. Со слов родителей наследственный анамнез не отягощен, в семье отец и мать являются

старшими детьми: братья и сестры детей не имеют, геморрагические явления со стороны близких родственников никогда не выявлялись. Брак по словам родителей не близкородственный, по национальности-узбеки. Девочка выписана из родильного дома в удовлетворительном состоянии. Росла и развивалась соответственно возрасту, привита согласно прививочному календарю. Аллергоanamнез не отягощен. Детские инфекции и другие инфекционные заболевания отрицают. Дебют заболевания с 5-ти месячного возраста, когда появились гематомы на туловище, ногах. С данными жалобами к гематологу не обращались, никакой гемостатической терапии не получали. В возрасте 8 месяцев в связи с ОРВИ обратились в поликлинику по месту жительства, где участковым врачом была назначена антибактериальная терапия, внутримышечно. После проведения внутримышечных инъекций появились обширные гематомы на месте инъекций. В связи с чем, ребенок был направлен на консультацию гематолога в областную детскую больницу, где при обследовании уровень фактора VIII составил 1,1% (20.01.2020). Для точной верификации диагноза и определения тактики лечения 24.02.2020 года ребенок был направлен в дневной стационар Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ).

Жалобы при обращении: на множественные гематомы на туловище, нижних конечностях.

При осмотре общее состояние было средней тяжести, за счет проявлений геморрагического синдрома. Пациентка правильного телосложения, умеренного питания, кожа бледная, в области верхних и нижних конечностей, на коже туловища имелись множественные гематомы. Костно-суставная система без видимой патологии. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было, частота дыхания 122 в минуту, тоны сердца ясные ритмичные, ЧСС 30 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Данные общего анализа крови от 24.02.2020 г.: гемоглобин 101 г/л, эритроциты $3,47 \times 10^{12}$ /л, MCV 84.7 fL, MCH 29.1 pg, MCHC 34,4 g/dL лейкоциты $14,4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 35%, лимфоциты 56,2%, моноциты 4,9%, эозинофилы 3,8%, базофилы 0,1%, ретикулоциты 1,25%, СОЭ 6мм/час,

В коагулограмме от 24.02.2020 выявлено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (144,5 сек) на фоне нормальных показателей протромбинового (10,7 сек) и тромбинового времени (21,8 сек), ПТИ 113,8% (норма 80-110%), МНО 0,91 (норма 0,8-1,26), этаноловый тест отрицательный. При определении уровня факторов в условиях НЦПДХ от 24.02.2020: выявлено снижение уровня фактора VIII-1,3%, фактор IX-75,4%, фактор Виллебранда- 92%, уровень активности фактора Виллебранда-113,6%. На основании анамнестических и клинических данных, лабораторных исследований был выставлен клини-

ческий диагноз: Гемофилия А, средне-тяжелая форма (24.02.2020).

По месту жительства с 04.05.2020 по 11.05.2020 девочка находилась на стационарном лечении в районной больнице по месту жительства с жалобами на множественные гематомы по всему телу. Получала заместительную терапию фактора VIII 25 МЕ /кг внутривенно два раза в день в течение шести дней. После улучшения состояния и регрессии геморрагического синдрома гематологом Туркестанской области было рекомендовано введение фактора VIII по 25МЕ/кг один раз в день внутривенно три раза в неделю.

На контрольном обследовании 21.09.2020 года в дневном стационаре НЦПДХ со слов мамы состояние ребенка ухудшилось - усилились геморрагические проявления в виде обширных гематом по всему телу на фоне заместительной терапии. При объективном обследовании: состояние ребенка тяжелое за счет основного заболевания, геморрагического синдрома в виде обширных гематом в области грудной клетки слева диаметром 6-7 см., и в области левого голеностопного сустава диаметром. 4-5 см.

При обследовании: в коагулограмме от 21.09.2020: АЧТВ 88,4 сек, ПВ-10,9 сек, ПТИ-104 сек, МНО-0,97, фибриноген 4,64, ТВ-20,2, этаноловый тест-отрицательный. Уровень фактора VIII от 21.09.2020 - 1,6 %, фактора IX-52,8%, антиген фактора Виллебранда-79,9%. Выявлен ингибитор к F VIII 14 БЕ (21.09.2020). При проверке способности плазмы больного инактивировать фактор VIII в нормальной плазме в пробе на свертывание выявлен ингибитор с высоким титром, более 5 Бетезда единиц (14 БЕ), который характеризуется быстрым ростом титра после введения фактора VIII.

Таким образом, у ребенка на фоне проводимой заместительной терапии развилось осложнение – появление ингибитора к фактору VIII до 14БЕ. Рекомендовано отменить профилактическую заместительную терапию. С целью профилактики кровотечения - препараты шунтирующего действия. При хорошем венозном доступе, достижении более 3х летнего возраста, готовить к ITI терапии (индукция иммунологической толерантности).

Гемофилия А является наследственным заболеванием, поражающим в основном лиц мужского пола, именно поэтому в данной работе значительное внимание уделяется патогенезу развития данного заболевания и половой принадлежности. Это второй случай развития гемофилия А у девочки в Казахстане. На данный момент другой девочке, которой диагноз гемофилия А выставлен ранее - 10 лет, проживает в г. Алматы, диагноз ей был выставлен в семилетнем возрасте.

В описанном клиническом наблюдении, учитывая ранний возраст, пол ребенка, осложнение заместительной терапии в виде образования ингибитора ребенку необходимо проведение генетического анализа для выявления генеза мутации, прогноза будущего потомства матери. Планируется проведение генетического исследования в условиях зарубежных клиник

ЛИТЕРАТУРА

1. *European Haemophilia Consortium. Available at: <http://www.ehc.eu/bleeding-disorders/haemophilia/> (in Russian).*
2. Боранбаева Р.З., Омарова К.О., Манжуова Л.Н., Булабаева Г.Е., Байгоджаева А.К. Современные принципы лечения детей с гемофилией в Республике Казахстан. *Педиатрия и детская хирургия. 2018; 2 (22): 18-19.*
3. Şalcıoğlu Z, Bayram C, Şen H, Ersoy G, Aydoğan G, Akçay A, Tuğcu D, Akıcı F, Gökçe M, Demirkaya M, Auçiçek A, Başlar Z.. *Congenital Factor Deficiencies in Children: A Report of a Single-Center Experience. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018; 24 (6):901-907.*
4. Hirayama A.B, Silva A., Rocha J., Roberti M. *Prevalence of symptoms in hemophilia carriers in comparison with the general population: a systematic review. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2019; 41(4):349-355.*
5. David D., Morais S., Ventura C., Campos M. *Female haemophilic homozygous for the factor VIII intron 22 inversion mutation, with transcriptional inactivation of one of the factor VIII alleles. Haemophilia 2003; 9:125-130.*
6. Cai XH., Wang XF., Dai J., Fang Y., Ding QL., Xie F., Wang HL. *Female hemophilia A heterozygous for a de novo frameshift and a novel missense mutation of factor VIII. J Thromb Haemost. 2006; 4:1969-1974*
7. Бескоровайная Т. С., Миловидова Т.Б., Щагина О.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика гемофилии А с использованием новой медицинской технологии «Система детекции инверсии интрона 22 гена F8» в группе больных из Российской Федерации. *Медицинская генетика 2016; 15: 23-29.*
8. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е. Б. и др. *Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017; 16: 4-17*
9. Oldenburg J, Pezeshkpoor B, Pavlova A. *Historical review on genetic analysis in hemophilia A. Semin Thromb Hemost. 2014; 40(8): 895-902.*
10. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A. *GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>*
11. Xu H, Zhong R, Wang K, Li X, Zhao Y, Jiang J, Si S, Sun L. *Diagnostic Values of Inflammatory and Angiogenic Factors for Acute Joint Bleeding in Patients With Severe Hemophilia A. Clin Appl Thromb Hemost. 2020; 26: 1-6.*
12. Acharya SS. *Advances in hemophilia and the role of current and emerging prophylaxis. Am J Manag Care. 2016; 22(5): 116-25.*
13. Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. *Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1055-1068*
14. Gavrel M, Rafowicz A, d'Oiron R, Franchi-Abella S, Lambert T, Adamsbaum C. *Imaging features of atypical bleeds in young patients with hemophilia. Diagn Interv Imaging. 2019;100(3): 35-145.*
15. Боранбаева Р.З., Абдилова Г.К., Асламбекова Н.А. Эффективность лечение ингибиторных форм гемофилии у детей. *Известия НАН РК.Серия биологическая. 2017; 5 (323): 34-38.*

Для корреспонденции:

Базарбаева Айгуль Абаевна,

руководитель по науке и образованию

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии

e-mail: bazarbaeva_aigul@mail.ru

Тел.: +77017650707

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ» (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

1. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направительным письмом от учреждения, в котором работают авторы, в адрес главного редактора журнала.

2. Оригинальные статьи (научно-исследовательские и клинические наблюдения), поступающие в редакцию журнала, подлежат рецензированию.

3. Статьи следует высылать по электронной почте в формате Microsoft Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf).

4. Структура заголовка оригинальной статьи:

- фамилия и инициалы автора (авторов);
- название статьи (не более 10 слов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа, ведомственная принадлежность ее (их), через запятую указываются город и страна;
 - в заголовке принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению указывается цифрами, надстрочным знаком, в порядке упоминания;
 - в той же последовательности весь заголовок оригинальной статьи (казахстанских авторов) повторяется в переводе на казахский или русский в зависимости от языка статьи;
 - затем заголовок статьи полностью дублируется на английском в переводе с русского языка.

В оригинальной статье выделяется: Цель, Материалы и методы, Результаты исследования и их обсуждение, Выводы (Заключение). В тексте статьи не допускается повторения данных таблиц и рисунков.

5. К оригинальным статьям вслед за каждым заголовком на соответствующих языках дается Резюме объемом не более 100 слов, отражающие: Цель, Материалы, Методы, Результаты, Заключение и Ключевые слова.

• Для других статей (обзор, обмен опытом, краткое сообщение) – Резюме дается в кратком изложении сути концепции статьи плюс Ключевые слова.

6. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.

7. Требования к оформлению текста статьи.

Формат листа - А4, шрифтом Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал – 1,5. Формат документа при отправке в редакцию - *.doc или *.docx.

• Объем статей: не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для обзора литературы, 12 – для лекции и до 8 – для обмена опытом, клинического наблюдения, краткого сообщения.

• При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

8. Литература.

• Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором (не по алфавиту) в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15 источников.

• В списке цитируемой литературы указываются фамилии и инициалы **всех** авторов, полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index или Medicus MEDLINE, год, том, номер, страницы (первая и последняя);

Примеры:

- Шарипова М.Н., Тулебаева А.К., Адамова Г.С. Опыт применения ферментозаместительной терапии у пациентов с синдромом Марото-Лами в Казахстане. *Вопросы практической педиатрии*. 2017; 4 (12): 37-42.

- Jurecka A., Lugowska A., Golda A., Czartoryska B., Tyłki-Szymanska A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *Journal Appl.Genetics*. 2015; 56: 205-210.

• при цитировании книжного издания (книги, монографии материалов конференции и др.) – фамилии и инициалы автора, полное название книги, место, издательство, год издания, количество страниц в книге.

Пример: Хаитов Р.М. *Физиология иммунной системы*. М.: ВИНТИ РАН, 2005. 375.

Пример ссылок на материал, размещенный на Интернет-ресурсе:

Maternal, infant and young children nutrition. WHA65.6, 26 May 2012. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_R6-en.pdf

• Не желательны ссылки на авторефераты и диссертации, так как они являются рукописями.

9. В статье дается минимально необходимое количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков (фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков и др.), **размещаемых сразу же по ходу текста**. В тексте указывается порядковый номер таблицы, рисунка и др. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания (рисунок 1, рисунок 2 и т.д., таблица 1, таблица 2 и т.д.).

10. **Сведения «Для корреспонденции».** Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты **всех авторов**. Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывается первым. **Обязателен его мобильный телефон.**

11. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

12. С подписчиков на годовой комплект журнала (прилагается копия абонемента) плата за публикацию не взимается.

13. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

14. Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.

Статьи направлять по адресу:

050023, Казахстан, г.Алматы, пр.Аль-Фараби, 146
 Редакция журнала «Педиатрия и детская хирургия»
 +7 701 379 89 88, тел.: +7 (727) 269-67-14
 e-mail: journal@pediatria.kz

**Уважаемые педиатры, детские хирурги
и врачи смежных специальностей Казахстана!**

Призываем Вас подписываться на наш журнал «Педиатрия и детская хирургия»

Подписка на журнал производится во всех почтовых отделениях.

Индексы журнала:

Для индивидуальной подписки - 75 823

Для учреждений - 25 823

	<p>АБОНЕМЕНТ</p> <p>Басылымдар индексі 75823</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Педиатрия және бала хирургиясы</td> <td style="width: 50%;">Комплекті сан</td> <td style="width: 50%;">1</td> </tr> </table> <p>2021 жылға, айлары</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>х</td><td></td><td></td><td>х</td><td></td><td></td><td>х</td><td></td><td></td><td>х</td> </tr> </table> <p>Қайда _____ (почта индексі) _____ (мекен- жайы)</p> <p>кімге _____ (аты-жөні)</p>	Педиатрия және бала хирургиясы	Комплекті сан	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			х			х			х			х			
Педиатрия және бала хирургиясы	Комплекті сан	1																													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																				
		х			х			х			х																				
120																															
	<p>Тасымалдау 75823</p> <p>басылым индексі</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Бағасы</td> <td style="width: 20%;">жазылу мекен- жайын өзгерту</td> <td style="width: 10%;">2720 ...теңге</td> <td style="width: 10%;">00 ...тиын</td> <td style="width: 20%;">комплекті саны</td> <td style="width: 20%;">1</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td>х</td><td></td><td></td><td>х</td><td></td><td></td><td>х</td><td></td><td></td><td>х</td> </tr> </table> <p>қайда _____ (почта индексі) _____ (мекен - жайы)</p> <p>кімге _____ (аты-жөні)</p>	Бағасы	жазылу мекен- жайын өзгерту	2720 ...теңге	00 ...тиын	комплекті саны	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			х			х			х			х
Бағасы	жазылу мекен- жайын өзгерту	2720 ...теңге	00 ...тиын	комплекті саны	1																										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																				
		х			х			х			х																				

Верстка: Д.Б. Калиев. Подписано 19.12.2020 г. Электронный формат 60x90 1/16 - Печать офсетная

Тираж 300. Заказ номер 316.

Отпечатано: Общественное объединение «Илийское Добровольное общество детей-инвалидов»

г. Алматы, ул. Жумабаева, дом №16

