



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 68

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год.

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины.

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436

от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redaksiya@pedklin.ru

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукоп

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ — <https://elibrary.ru>

В электронной базе EastView —

<https://shop.eastview.com>

На сайте журнала —

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., заместитель директора ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов Д.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов С.Л. к.м.н., г. Москва, Россия
Николаева Е.А. д.м.н., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Байко С. В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вяжкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусяев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Зоркин С.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия

Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Маянская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Переновская П.И. проф., г. София, Болгария
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 68

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

6.2023

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Deputy Director of Academician Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Executive Secretary

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

Science Editor

Rukijat A. Ildarova, MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrin B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov S.L., MD, PhD, Moscow, Russia
Nikolaeva E.A., MD, PhD, Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.Y., MD, PhD, Tver, Russia
Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Volynets G.V., MD, PhD, Moscow, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Dobrovanov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine. At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013, ISSN 1027-4065.

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform – <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database –

<https://shop.eastview.com>

On the magazine's website –

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

ПЕРЕДОВАЯ

Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Никитин А.В.
Аутоиммунный гастрит у детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Курсова Т.С., Морозов С.Л., Байко С.В., Длин В.В.
Генетические аспекты развития врожденных аномалий
почек и мочевых путей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н.,
Якорнова Г.В., Дерябина Е.Г., Дьякова М.М.,
Назарова Н.И., Ягубова Г.Х.

Клинико-лабораторная характеристика новорожден-
ных от матерей с гестационным сахарным диабетом,
перенесших COVID-19 во время беременности

Михеева Е.М., Пенкина Н.И., Юдицкий А.Д.
Факторы риска формирования высокой заболеваемости
вирусными инфекциями у детей, родившихся с приме-
нением вспомогательных репродуктивных технологий

Алиев Р.Р., Расулов И.Ш., Тарасова П.А., Шипилова Л.М.,
Гумениук О.И., Черненко Ю.В., Грознова О.С.
Анализ молекулярно-генетических причин врожден-
ных пороков сердца у детей

Еремеева А.В., Длин В.В.
Противорецидивная терапия у детей с хроническим
вторичным пиелонефритом: оценка эффективности
и обоснование дифференцированного подхода

Чугунова О.Л., Амергулова С.Б., Коваленко Л.А.,
Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И., Длин В.В.,
Шумилов П.В.

Ранняя диагностика острого повреждения почек у де-
тей с отравлениями химической этиологии

Крапивкин А.И., Яцкевич Е.Е., Осипова К.В.
Особенности стоматологического статуса у детей с рас-
стройством аутистического спектра

Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Завадовская В.Д.,
Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И.,
Юн В.Э., Кудлай Д.А., Зоркальцев М.А.
Динамика ультразвуковых показателей ретробульбар-
ного кровотока при различной длительности сахарного
диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте

Новикова В.П., Завьялова А.Н., Балашов А.Л.,
Маланичева Т.Г., Чуракова И.Ю., Самигуллина С.Б.
Пищевая переносимость и вкусовое восприятие ориги-
нальных продуктов прикорма на основе козьего моло-
ка: результаты многоцентрового клинического иссле-
дования

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Лялька Т.С.,
Рафикова Ю.С., Желев В.А., Ермоленко С.П.,
Михалев Е.В., Гришкевич И.Р., Мельников Н.Е.,
Солнышко А.Л., Богунецкий А.А., Кондратьева Е.И.,
Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Макаревич Е.И.
Патофизиологические механизмы и клинические по-
следствия воздействия на плод и новорожденного но-
вых психоактивных веществ — «солей»

FRONT-RANK

5 Volynets G.V., Khavkin A.I., Potapov A.S., Nikitin A.V.
Autoimmune gastritis in children

LITERATURE REVIEWS

15 Kursova T.S., Morozov S.L., Baiko S.V., Dlin V.V.
Genetic aspects of the development of congenital anomalies
of the kidney and urinary tract

ORIGINAL ARTICLES

24 Bychkova S.V., Malgina G.B., Chistyakova G.N.,
Yakornova G.V., Deryabina E.G., Dyakova M.M.,
Nazarova N.I., Yagubova G.H.
Clinical and laboratory characteristics of newborns from
mothers with gestational diabetes mellitus and COVID-19
during pregnancy

31 Mikheeva E.M., Penkina N.I., Yuditskiy A.D.
Risk factors for the formation of high morbidity of viral in-
fections in children born as a result of assisted reproductive
technologies

36 Aliyev R.R., Rasulov I.Sh., Tarasova P.A., Shipilova L.M.,
Gumeniuk O.I., Chernenkov Yu.V., Groznova O.S.
Analysis of molecular genetic causes of congenital heart de-
fects in children

41 Eremeeva A.V., Dlin V.V.
Anti-relapse therapy in children with chronic secondary
pyelonephritis: evaluation of effectiveness and rationale
for a differentiated approach

50 Chugunova O.L., Amergulova S.B., Kovalenko L.A.,
Sukhodolova G.N., Yaroshevskaya O.I., Dlin V.V.,
Shumilov P.V.
Early diagnosis of acute kidney injury in children with poi-
soning of chemical etiology

61 Krapivkin A.I., Yatskevich E.E., Osipova K.V.
Features of dental status in children with autistic disorders

67 Fomina S.V., Samoylova Yu.G., Zavadovskaya V.D.,
Koshmeleva M.V., Kachanov D.A., Trifonova E.I.,
Yun V.E., Kudlay D.A., Zorkaltsev M.A.
Dynamics of ultrasound indicators of retrobulbar blood flow
at different durations of type 1 diabetes mellitus in childhood
and adolescence

75 Novikova V.P., Zavyalova A.N., Balashov A.L.,
Malanicheva T.G., Churakova I.Yu., Samigullina S.B.
Tolerance and taste perception of goat milk-based origi-
nal complementary food products: results of a multicenter
clinical study

CLINICAL CASES

85 Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Lyulka T.S.,
Rafikova Yu.S., Zhelev V.A., Ermolenko S.P.,
Mikhalev E.V., Grishkevich I.R., Melnikov N.E.,
Solnyshko A.L., Bogunetsky A.A., Kondratieva E.I.,
Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Makarevich E.I.
Pathophysiological mechanisms and clinical consequences
of exposure of the fetus and newborn to new psychoactive
substances — “bath salts”

Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Рынгаченко Е.С.,
Кузьмина Т.Н., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А.,
Щербина А.Ю.

Маски иммунодефицита: сложный диагностический
случай синдрома Ниймеген

Гамирова Р.Г., Гарифуллина Э.Н., Фейсханов А.К.,
Горобец Е.А., Гайнетдинова Д.Д., Волгина С.Я.,
Дорофеева М.Ю.

Туберозный склероз, ассоциированный с врожденной
лимфедемой

Гамирова Р.Г., Забирова К.Р., Сафина А.Р., Горобец Е.А.,
Волгина С.Я.

Врожденный псевдоартроз костей голени и расстрой-
ство аутистического спектра у пациента с нейрофибро-
матозом 1-го типа

Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Раздолькина Т.И.,
Верещагина В.С., Ширманкина М.В.,
Краснопольская А.В., Московская Е.Ф.

АНЦА-ассоциированный васкулит с рецидивирую-
щим тромбозом у подростка после новой коронавирус-
ной инфекции

Туриева С.В., Касохов Т.Б., Гуссоева И.Г., Бигаева А.М.,
Туаева Л.С.

Клинический случай трехпредсердного сердца

ОБМЕН ОПЫТОМ

Г Доддавад В.

Схема использования антибиотиков в отделении ин-
тенсивной терапии новорожденных в высокоспеци-
ализированной больнице, Индия

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Полякова Е.Б.

Алгоритм ранней диагностики и выбора тактики веде-
ния детей с пограничной брадикардией и с синдромом
слабости синусного узла

Кешишян Е.С., Тозлиян Е.В., Молокоедова А.В.

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа
(гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечни-
ковая недостаточность): сложности дифференциаль-
но-диагностического поиска

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Кобринский Б.А.

Маргарита Владимировна Жилинская — детский врач
и ученый (к 100-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция совета экспертов по вопросу применения
растительных лекарственных препаратов при инфек-
циях мочевыводящих путей у детей

Авторский алфавитный указатель статей, опублико-
ванных в 2023 г.

94 Mizernitskiy Yu.L., Zorina I.E., Ryngachenko E.S.,
Kuzmina T.N., Deripapa E.V., Rodina Yu.A.,
Shcherbina A.Yu.

Immunodeficiency masks: a complex diagnostic case
of Nijmegen breakage syndrome

99 Gamirova R.G., Garifullina E.N., Feiskhanov A.K.,
Gorobets E.A., Gaynetdinova D.D., Volgina S.Ya.,
Dorofeeva M.Yu.

Tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema

105 Gamirova R.G., Zabirowa K.R., Safina A.R., Gorobets E.A.,
Volgina S.Ya.

Congenital pseudarthrosis of the leg bones and autistic spec-
trum disorder in a patient with neurofibromatosis type 1

112 Balykova L.A., Soldatov O.M., Razdolkina T.I.,
Vereshchagina V.S., Shirmankina M.V.,
Krasnopolskaya A.V., Moskovskaya E.F.

ANCA-associated vasculitis with recurrent thrombosis
in a teenager after the new coronavirus infection

121 Turieva S.V., Kasokhov T.B., Gussoeva I.G., Bigaeva A.M.,
Tuaeva L.S.

Clinical case of cor triatriatum

EXPERIENCE EXCHANGE

126 G Doddawad V.

Drug utilization pattern of antibiotics in neonatal ICU
in a tertiary care hospital, India

FOR THE PRACTITIONER

132 Polyakova E.B.

Algorithm for early diagnosis, prevention and management
of children with sick sinus syndrome and limitary bradycardia

137 Keshishian E.S., Tozliyan E.V., Molokoedova A.V.

Autoimmune polyglandular syndrome of type 1 (hypopara-
thyroidism, adrenal insufficiency): difficulties in determin-
ing the differential and true diagnosis

HISTORY OF PEDIATRICS

144 Kobrinskii B.A.

Margarita Vladimirovna Zhilinskaya — pediatrician and sci-
entist (on the 100th anniversary of her birth)

INFORMATION

148 Resolution of the expert council on the use of herbal medi-
cines for urinary tract infections in children

154 Alphabetical author Index Of Papers Published in 2023

С новыми 2024 годом!

Аутоиммунный гастрит у детей

Г.В. Волынец¹, А.И. Хавкин¹, А.С. Потапов², А.В. Никитин¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Autoimmune gastritis in children

G.V. Volynets¹, A.I. Khavkin¹, A.S. Potapov², A.V. Nikitin¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Аутоиммунный гастрит, особенно у детей, — малоизученная проблема. Этиология аутоиммунного гастрита до сих пор неизвестна, однако рассматривается роль *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна—Барр в его развитии. В основе формирования аутоиммунного гастрита лежат опосредованная Т-лимфоцитами CD4⁺ аутоиммунная реакция и образование антител к париетальным клеткам желудка, мишенью которых служит желудочная H⁺/K⁺-АТФаза, с последующим разрушением париетальных клеток и развитием атрофии слизистой оболочки. Аутоиммунный гастрит считается предраковым состоянием. Клиническая картина аутоиммунного гастрита у детей не связана со специфическими симптомами поражения органов пищеварения. Абдоминальные боли встречаются редко. Специфические проявления диспепсического характера также редки. Часто развивается синдром хронической неспецифической интоксикации. Показатели красной крови у большинства детей с аутоиммунным гастритом остаются в пределах возрастной нормы. Железодефицитная анемия встречается у 13,8% пациентов. Витамин В₁₂-дефицитная анемия у детей отсутствует. Сывороточным маркером и критерием диагностики аутоиммунного гастрита у детей считаются аутоантитела к париетальным клеткам желудка. Лечение аутоиммунного гастрита направлено на предотвращение дефицита железа и/или витамина В₁₂. Специфические методы лечения не разработаны. Заключение. Частота развития аутоиммунного гастрита у детей недооценена. Роль *H. pylori* в возникновении аутоиммунного гастрита не подтверждается. Имеется тесная корреляция антител к париетальным клеткам желудка с ДНК вируса Эпштейна—Барр. Из-за неблагоприятных исходов и риска малигнизации важна ранняя диагностика заболевания. Атрофический гастрит и кишечная метаплазия являются предраковыми состояниями, хотя и крайне редко встречающимися в детском возрасте, пренебрегать ими не следует.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гастрит, вирус Эпштейна—Барр, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Никитин А.В. Аутоиммунный гастрит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68;(6): 5–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14

Etiology of autoimmune gastritis, particularly in children, is still unknown. However, the role of *Helicobacter pylori* and Epstein—Barr virus in the development of autoimmune gastritis is being considered. The formation of autoimmune gastritis is based on an autoimmune reaction mediated by CD4⁺ T-lymphocytes and the formation of antibodies to gastric parietal cells, the target of which is gastric H⁺/K⁺-ATPase, with subsequent destruction of parietal cells and the development of mucosal atrophy. Autoimmune gastritis is considered a precancerous condition. The clinical picture of autoimmune gastritis in children is not associated with any specific symptoms of the digestive organs. Abdominal pain is uncommon. Specific manifestations of a dyspeptic nature are rare. Often there is a syndrome of chronic nonspecific intoxication. Red blood counts in most children with autoimmune gastritis are within the age norm. Iron deficiency anemia occurs in 13.8% of patients. Vitamin B12 deficiency anemia does not occur in children. Autoantibodies to the parietal cells of the stomach are considered to be a serum marker and diagnostic criterion for autoimmune gastritis in children. Treatment of autoimmune gastritis is aimed at preventing iron and/or vitamin B₁₂ deficiency. No specific methods of treatment have been developed so far. Conclusion. The incidence of autoimmune gastritis in children is underestimated. The role of *Helicobacter pylori* in autoimmune gastritis has not been confirmed. There is a close correlation of antibodies to gastric parietal cells with Epstein—Barr viral DNA. Due to adverse outcomes and the risk of malignancy, early diagnosis of the disease is important. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia are precancerous conditions, although extremely rare in childhood, they should not be neglected.

Key words: children, autoimmune gastritis, Epstein—Barr virus, *Helicobacter pylori*.

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I., Potapov A.S., Nikitin A.V. Autoimmune gastritis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68;(6): 5–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Волынец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5413-9599 e-mail: volynets_g@mail.ru

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-8837-9243

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Потапов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей,

ORCID: 0000-0003-4905-2373

119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

История детской гастроэнтерологии как самостоятельного направления в медицине насчитывает немногим более полувека. Условной точкой отсчета можно считать создание в 1966 г. Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии. В нашей стране выделение детской гастроэнтерологии в отдельную субдисциплину связано с именем А.В. Мазурина. Детская гастроэнтерология в значительной мере отличается от общей не только структурой патологии, особенностями лекарственной терапии, но, прежде всего, характером течения заболевания в контексте анатомо-физиологических особенностей детского организма.

Одной из малоизученных проблем в гастроэнтерологии как взрослой, так и детской, остается аутоиммунный гастрит, который представляет собой хронический гастрит, вызванный иммуноопосредованной агрессией неизвестной этиологии. Эта агрессия направлена на париетальные клетки желудка и проявляется различными патологическими процессами, вызывающими состояние ахлогидрии и развитие дефицита витамина B_{12} вследствие разрушения париетальных клеток и атрофией слизистой оболочки [1].

Определение аутоиммунного гастрита было уточнено в исследовании R.G. Strickland и I.R. Mackay [2]. Они классифицировали хронический атрофический гастрит на два типа — тип А и тип В — в зависимости от наличия или отсутствия аутоантител. Гастрит типа А характеризовался наличием антител и атрофией слизистой оболочки железистой области тела желудка и гипергастринемией, в то время как гастрит типа В не сопровождался наличием аутоантител и преимущественно возникал в препилорической области. Термин «гастрит типа А» используется как синоним аутоиммунного гастрита. Однако были сообщения о случаях, когда в присутствии аутоантител на ранних стадиях заболевания не было эндоскопически визуализируемых признаков хронического атрофического гастрита. Эти случаи аутоиммунного гастрита имели характеристики, отличные от характеристик обычного гастрита типа А. Поэтому в настоящее время более рациональным считается термин «аутоиммунный гастрит» [3].

Аутоиммунный гастрит считается предраковым заболеванием, однако реальный риск развития рака желудка, связанный с аутоиммунным гастритом, остается невыясненным, а долгосрочный прогноз для людей с этим заболеванием варьирует [4, 5]. Прогностически значимыми факторами риска развития рака желудка при аутоиммунном гастрите служат тяжесть атрофии и длительность заболевания [5, 6]. Долгосрочный прогноз для детей с аутоиммунным гастритом не исследовался. Однако в связи с более длительной продолжительностью их жизни аутоиммунный гастрит заслуживает особого внимания как преднеопластическое состояние у детей. В опу-

бликованных сообщениях об опухолевой эволюции атрофии желудка в детской популяции развитие аденокарциномы желудка было описано у 2 пациентов через 17 лет и 8,5 года после впервые установленного диагноза аутоиммунного гастрита [7]. Учитывая возможность прогрессирования псевдопилорической метаплазии и микронодулярной гиперплазии в рак, у детей целесообразно периодически проводить обследование для исключения аутоиммунного гастрита, особенно при имеющихся других аутоиммунных заболеваниях, таких как сахарный диабет 1-го типа или заболевания щитовидной железы, при которых распространенность аутоиммунного гастрита выше в 3–5 раз [7–9].

Этиологические факторы аутоиммунного гастрита

Этиология аутоиммунного гастрита до сих пор неизвестна. Среди инфекционных факторов, вызывающих хронический гастрит, безусловно, ведущее место отводится изучению влияния микроорганизма *Helicobacter pylori*, в геноме которого присутствуют цитотоксинассоциированные гены, способные вызывать различные выраженные патологические процессы в слизистой оболочке желудка, в том числе активацию онкогенных белков [10]. Инфекция *H. pylori* приводит к прогрессированию хронического атрофического гастрита с кишечной метаплазией и широко признается сильнейшим фактором риска развития рака желудка [9, 11, 12].

В развитии аутоиммунного гастрита может играть роль инфекция *H. pylori*, при которой механизм повреждения слизистой оболочки желудка включает выработку антител против H^+/K^+ -АТФазы, что приводит к прогрессированию повреждения париетальных клеток. Имеются убедительные доказательства в поддержку механизма молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и протонной помпой [13]. Однако имеются данные о быстром прогрессировании аутоиммунного гастрита вследствие эрадикации *H. pylori* [14–16].

Таким образом, единого мнения по вопросу роли *H. pylori* в развитии аутоиммунного гастрита пока не достигнуто. Однако большинством исследователей признается, что роль *H. pylori* в развитии аутоиммунного гастрита весьма незначительна. У взрослых антитела к париетальным клеткам были обнаружены только среди *H. pylori*-негативных пациентов [13, 17]. Показано, что у детей инфекция *H. pylori* может не играть роли в развитии аутоиммунного гастрита [18, 19].

Поиск других инфекционных маркеров, которые могут быть триггерами аутоиммунного гастрита, показал высокую распространенность ДНК вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка у детей с хроническим гастритом [20–23]. При этом наличие ДНК вируса Эпштейна–Барр в слизистой

оболочке желудка тесно коррелирует с наличием аутоантител к париетальным клеткам, которые встречаются у детей с хроническим гастритом в 40% случаев (см. рисунок), хотя частота развития аутоиммунного гастрита у детей остается неустановленной и варьирует от 2 до 40%.

Вирус Эпштейна–Барр представляет собой повсеместно распространенный гамма-герпесвирус человека, инфицирование которым вызывает мононуклеоз, лимфому Беркетта, карциному носоглотки, аутоиммунные заболевания и рак желудка. В результате эффективного иммунного контроля большинство вирус-положительных людей переносят вирус как бессимптомную персистирующую инфекцию на протяжении всей жизни. Персистирующая инфекция вызывает злокачественные новообразования в лимфатических и эпителиальных клетках [23, 25].

Таким образом, распространенность аутоиммунного гастрита у детей остается неизученной, как и причины его возникновения, хотя медленно развивающийся процесс приводит к онкологическим трансформациям эпителиальных клеток. При этом инфекция *H. pylori* маловероятно служит причиной этого заболевания, а иммунологические нарушения в слизистой оболочке желудка, сопровождающиеся образованием антител к париетальным клеткам с последующим их разрушением, могут быть обусловлены вирусом Эпштейна–Барр, который имеет выраженный тропизм к эпителиальным клеткам и вызывает значительные иммунные нарушения [23, 26].

Патогенез аутоиммунного гастрита

В основе формирования аутоиммунного гастрита лежит образование антител к париетальным клеткам желудка. Аутоиммунная реакция, опосредованная главным образом Т-лимфоцитами CD4+, приводит к разрушению париетальных клеток и развитию в течение нескольких лет атрофии слизистой оболочки [19]. Мишенью для антител к париетальным клеткам желудка служит желудочная H^+K^+ -АТФаза, называемая протонным насосом, или протонной помпой, потому что белки, входящие в ее состав, переносят соляную кислоту из клеток-продуцентов в просвет желудка [26].

Париетальные клетки продуцируют соляную кислоту, участвующую помимо процессов пищеварения во всасывании железа. Секреция желудочного сока необходима для сольubilизации поступающего в организм железа, т.е. создания условий для его нормального всасывания. Гистопатологические изменения слизистой оболочки желудка, которые сопровождаются разрушением париетальных клеток и их потерей, способствуют снижению желудочной секреции, гипо- или ахлоргидрии, что приводит к нарушению всасывания железа и железодефицитной анемии [19]. У взрослых рефрактерная к лечению железодефицитная анемия может предшествовать началу пернициоз-

ной анемии, развивающейся примерно через 20 лет, и, следовательно, может встречаться у детей.

Кроме соляной кислоты, париетальные клетки продуцируют гликопротеин — внутренний фактор Кастла, который служит кофактором, необходимым для связывания, транспортировки и всасывания в подвздошной кишке витамина B_{12} , играющего решающее значение для эритропоэза и производства миелина. Однако у детей антитела к внутреннему фактору Кастла, обнаруживаемые у взрослых с аутоиммунным гастритом и пернициозной анемией, практически не встречаются [19].

Вследствие разрушения париетальных клеток нарушается образование как соляной кислоты, так и внутреннего фактора Кастла, что ведет к нарушению всасывания железа с развитием железодефицитной анемии и всасывания витамина B_{12} с последующим нарушением эритропоэза и развитием пернициозной анемии. Пернициозная анемия — не единственный симптом заболевания. Витамин B_{12} также имеет решающее значение в производстве миелина, недостаток которого приводит к таким неврологическим расстройствам, как онемение, парестезии, слабость и атаксия, которые могут предшествовать анемии, злокачественная ассоциативная дегенерация спинного мозга [1, 19].

Необходимо концентрировать внимание на том, что заболевание развивается медленно, в течение многих лет. Антитела должны быть стойкими и содержаться в достаточной концентрации, чтобы вместе с аутореактивными Т-клетками CD4+ желудка вызвать местную реакцию и способствовать атрофии слизистой оболочки и разрушению париетальных клеток [19]. До настоящего времени четко не определена динамика концентрации антител к париетальным клеткам в зависимости от времени и патологии заболевания. Однако у больных с тяжелым течением аутоиммунного гастрита исчезновение источника антигена вследствие выраженной атрофии слизистой оболочки приводит к снижению титра антител. Примечательно, что антитела к париетальным клеткам желудка присутствуют также у 2,5–9% здоровых взрослых людей [27].

Клинические проявления аутоиммунного гастрита

Клинически аутоиммунный гастрит часто ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена и сахарный диабет 1-го типа, поэтому может считаться системным заболеванием. В частности, известны осложнения аутоиммунного тиреоидита, отнесенные к категории 3В полигландулярного аутоиммунного синдрома [19]. Однако аутоиммунный гастрит может быть и самостоятельным заболеванием, не связанным с другими иммунопатологическими процессами.

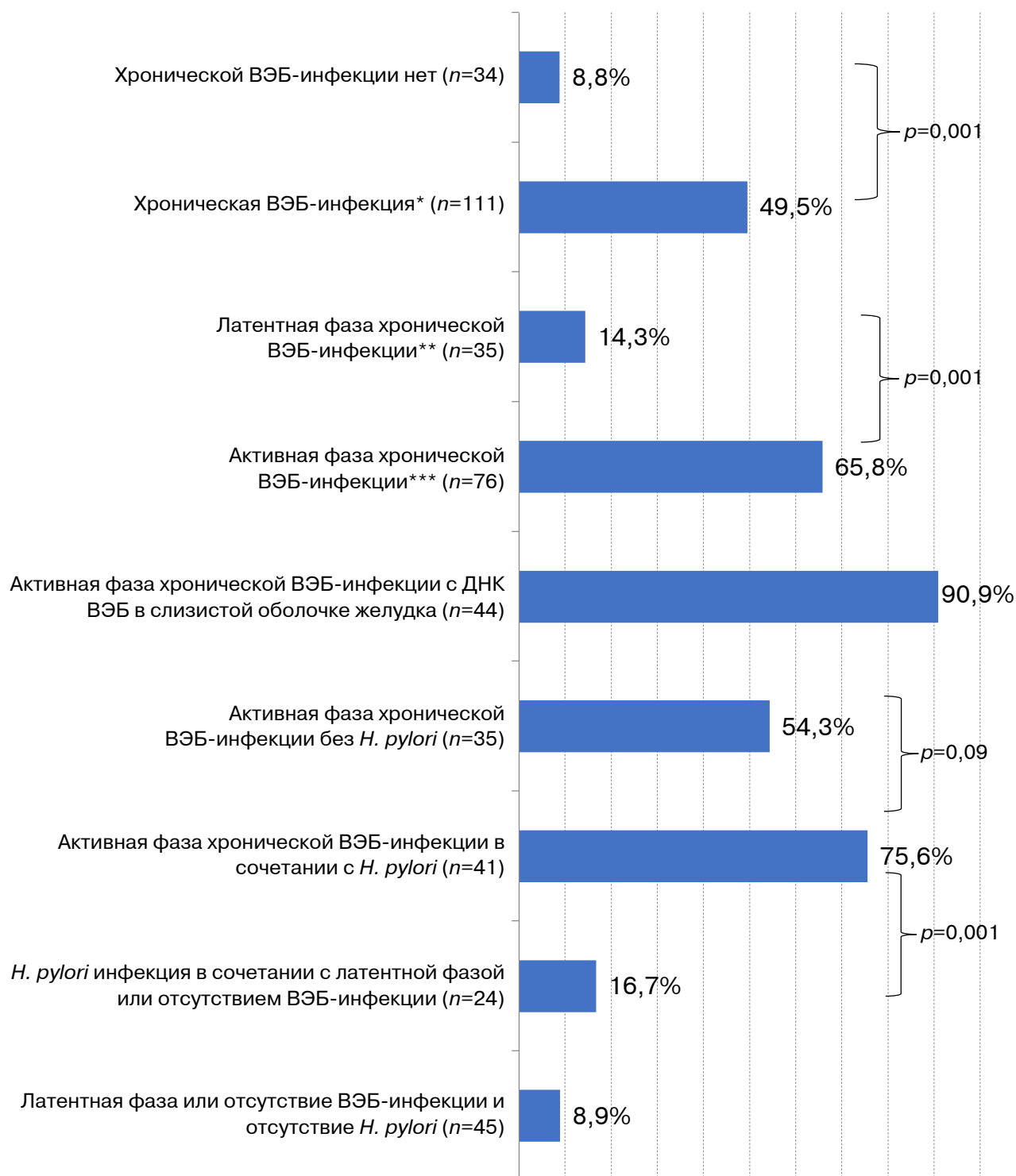


Рисунок. Частота обнаружения аутоантител к париетальным клеткам желудка (в %) в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), активности хронической Эпштейна—Барр-вирусной инфекции и инфицированности *Helicobacter pylori* [20, 27]. Хроническая ВЭБ-инфекция — IgG к ВЭБ, в 4 раза и более превышающие референсные значения [20, 27]. Латентная фаза хронической ВЭБ-инфекции — IgG к ВЭБ, в 4 и более раз превышающие референсные значения и отсутствие специфических ДНК ВЭБ. Активная фаза хронической ВЭБ-инфекции — IgG к ВЭБ, в 4 раза и более превышающие референсные значения и наличие специфических ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка.

Figure. The frequency of detection of autoantibodies to the parietal cells of the stomach (in %), depending on the infection with the Epstein—Barr virus, the activity of chronic Epstein—Barr virus infection and infection with *Helicobacter pylori* [20, 27].

Chronic EBV infection — IgG to EBV 4 or more times higher than the reference values [20, 27]. Latent phase of chronic EBV infection — IgG to EBV 4 or more times higher than the reference values and the absence of specific EBV DNA. The active phase of chronic EBV infection — IgG to EBV 4 or more times higher than the reference values and the presence of specific EBV DNA in the gastric mucosa.

Клиническая картина аутоиммунного гастрита не связана с какими-либо специфическими признаками или симптомами, характерными для заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наиболее частыми начальными проявлениями служат гематологические нарушения (на различные формы анемии приходится 37% случаев), за которыми следует морфологическое подтверждение гастрита (34%). Клинически бессимптомный аутоиммунный гастрит наблюдается у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, а во время дальнейшего наблюдения в большинстве случаев отмечались гематологические изменения, в частности дефицит железа и витамина В₁₂, гипергастринемия [19, 27].

У детей, как и у взрослых, абдоминальные боли более характерны для неаутоиммунного гастрита. Болевой синдром при аутоиммунном гастрите (если имеется) характеризуется длительными болями в животе, которые носят ноющий характер и не имеют определенной локализации. Из диспепсических проявлений для аутоиммунного гастрита, по сравнению с неаутоиммунным гастритом, более характерны изжога, ощущение горечи и/или кислоты во рту, что специфично для гастроэзофагеальных рефлюксов, а также метеоризм, который свидетельствует о нарушении пищеварения. Однако при аутоиммунном гастрите у детей, по сравнению с детьми, имеющими неаутоиммунный гастрит, чаще отмечается синдром хронической неспецифической интоксикации, характеризующийся субфебрилитетом и/или эпизодическими кратковременными немотивированными подъемами температуры тела до фебрильной, а также лимфаденопатией с увеличением преимущественно передне- и/или заднешейной группы лимфатических узлов, может быть гепатолениальный синдром (табл. 1) [24].

Показатели красной крови у 86,2% детей с аутоиммунным гастритом остаются в пределах возрастной нормы. У 13,8% пациентов отмечается железодефицитная анемия легкой степени. Другой, характерный для взрослых симптом аутоиммунного гастрита, — витамин В₁₂-дефицитная анемия — практически отсутствует у детей. Вероятно, это связано с тем, что пернициозная анемия развивается преимущественно при атрофическом гастрите, развивающемся в более старшем, а часто — в пожилом возрасте, тогда как у детей аутоиммунный гастрит имеет доатрофическую стадию [24].

Особенности диагностики аутоиммунного гастрита

Сывороточным маркером и критерием диагностики аутоиммунного гастрита считаются аутоантитела к париетальным клеткам желудка, определяющиеся у 90% пациентов с пернициозной анемией. Циркулирующие антитела к париетальным клеткам в сыворотке могут быть обнаружены с помощью

лабораторных методов, в том числе иммуноферментного анализа, иммунофлуоресценции. Аутоантитела к внутреннему фактору Кастла (продукту париетальных клеток) менее чувствительны и имеются только у 60% пациентов, но более специфичны (98,6%) [19, 27, 28]. Однако у детей антитела к внутреннему фактору Кастла практически не встречаются [19, 24].

Важную роль в диагностике аутоиммунного гастрита играет эндоскопия. Поскольку аутоиммунный гастрит может протекать бессимптомно, эндоскопия с биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела/инцизуры желудка считается «золотым стандартом» диагностики. Классические эндоскопические признаки аутоиммунного гастрита у взрослых включают бледность слизистой оболочки, сглаживание складок, повышенную видимость подслизистых кровеносных сосудов вследствие истончения слизистой оболочки и часто наличие видимой атрофической границы. На ранних стадиях заболевания эндоскопическая картина может быть нормальной [1, 3, 4]. У детей при аутоиммунном гастрите эндоскопическая картина верхнего отдела желудочно-кишечного тракта характеризуется изменениями слизистой оболочки кардии и нижней трети пищевода в виде отека, гиперемии и эрозий. В теле желудка при аутоиммунном гастрите, в отличие от неаутоиммунного гастрита, достоверно чаще выявляются отек, гиперемия, эрозии и узловатость слизистой оболочки. В антральном отделе желудка при аутоиммунном гастрите достоверно чаще встречается узловатость слизистой оболочки. В луковице двенадцатиперстной кишки отек и гиперемия слизистой оболочки при аутоиммунном гастрите определяются достоверно чаще, чем при неаутоиммунном гастрите (табл. 2) [28–30].

Однако эндоскопических данных недостаточно для диагностики аутоиммунного гастрита. Морфологически характерной чертой раннего аутоиммунного гастрита является умеренная лимфоцитарная инфильтрация в средних и глубоких слоях собственной пластинки слизистой оболочки желудка, но гистопатологические исследования, как правило, не выявляют ни заметной деструкции париетальных клеток, ни атрофии. Тем не менее считается, что при классическом аутоиммунном гастрите в антральном отделе желудка имеются минимальные изменения. Наблюдается хроническое воспаление и признаки дистрофии разной степени выраженности как в фундальном, так и в антральном отделах желудка. Часто можно видеть активное воспаление и метаплазию пилорического и кишечного типа, повышенный апоптоз эпителиальных клеток тела желудка. При этом, несмотря на активное воспаление, инфекция *H. pylori* ни в момент исследования, ни в анамнезе не определяется. Гистологическая особенность аутоиммунного гастрита состоит также в гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток,

которые участвуют в образовании соляной кислоты за счет высвобождения гистамина, стимулирующего париетальные клетки [3, 4].

У детей в фундальном отделе желудка отличительной особенностью аутоиммунного гастрита от неауто-

иммунного гастрита является резко и умеренно выраженная дистрофия поверхностного эпителия, более выраженное повышение числа межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном эпителии слизистой оболочки, диффузная инфильтрация собственной пла-

Таблица 1. Частота клинических проявлений аутоиммунного гастрита у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24]
Table 1. The frequency of clinical manifestations of autoimmune gastritis in children compared with non-autoimmune gastritis [24]

Синдромы и симптомы			Аутоиммунный гастрит (n=58)	Неаутоиммунный гастрит (n=70)	p
Болевой синдром	Характер болей в животе	ноющие боли в животе	30 (51,7%)	59 (84,3%)	<0,001
		боли в животе независимо от приема пищи	12 (41,1%)	19 (32,2%)	<0,7
		боли в животе натощак	4 (13,3%)	15 (25,4%)	<0,3
		боли в животе во время еды	1 (3,3%)	1 (1,7%)	<0,8
		боли в животе после еды	9 (30,0%)	10 (16,9%)	<0,3
		боли в животе через 15–20 минут после еды	6 (20,0%)	10 (16,9%)	<1,0
		боли в животе связаны с физической нагрузкой	2 (6,7%)	2 (3,4%)	<0,9
		боли длительные	23 (76,7%)	31 (52,5%)	<0,05
		боли кратковременные	2 (6,7%)	6 (10,2%)	<0,9
	Локализация болей	в эпигастрии и/или пилородуоденальной	3 (10,0%)	40 (67,8%)	<0,001
		в правом подреберье	13 (43,3%)	9 (15,3%)	<0,01
		неопределенная локализация	14 (46,7%)	10 (16,9%)	<0,01
Диспепсический синдром	отрыжка		13 (22,4%)	17 (24,3%)	<1,0
	изжога		21 (36,2%)	13 (18,5%)	<0,05
	тошнота		20 (34,5%)	27 (38,6%)	<0,8
	рвота		6 (10,3%)	9 (12,9%)	<0,9
	ощущение тяжести в эпигастрии		3 (5,2%)	0	<0,2
	ощущение горечи и/или кислоты во рту		21 (36,2%)	13 (18,5%)	<0,05
	метеоризм		21 (36,2%)	9 (12,9%)	<0,005
	запоры		12 (20,7%)	14 (20,0%)	<1,0
	склонность к поносам		2 (3,4%)	11 (15,7%)	<0,05
Синдром хронической неспецифической интоксикации	эмоциональная лабильность		26 (44,8%)	23 (32,9%)	<0,3
	частые головные боли		19 (32,8%)	20 (28,6%)	<0,8
	раздражительность		19 (32,8%)	20 (28,6%)	<0,8
	слабость		8 (13,8%)	10 (14,3%)	<0,9
	астенизация		25 (43,1%)	24 (34,3%)	<0,5
	субфебрилитет		14 (24,1%)	2 (2,9%)	<0,001
	лимфаденопатия		50 (86,2%)	26 (37,1%)	<0,001

стинки и лимфофолликулярная гиперплазия (табл. 3). Отличительная морфометрическая особенность слизистой оболочки фундального отдела при аутоиммунном гастрите у детей, в отличие от неаутоиммунного гастрита, состоит в более выраженной реакции местной иммунной системы, что проявляется лимфофолликулярной гиперплазией и более значительным увеличением количества межэпителиальных лимфо-

цитов, эозинофилов и плазматических клеток — продуцентов антител, а также в большей выраженности и длительности воспаления. Кроме того, наблюдаются статистически значимое ($p < 0,001$) снижение количества париетальных клеток и их гипертрофия [24, 31].

Подобные изменения обнаруживаются и в антральном отделе желудка у детей с аутоиммунным гастритом: резко и умеренно выраженная дистрофия поверх-

Таблица 2. Частота выявления эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки желудка при аутоиммунном гастрите у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24, 30]

Table 2. The frequency of detection of endoscopically visualized changes in the gastric mucosa in children with autoimmune gastritis compared with non-autoimmune gastritis [24, 30]

Верхний отдел желудочно-кишечного тракта		Отек и гиперемия	Эрозии и/или язвы	Узловатость слизистой оболочки
Кардия и нижняя треть пищевода	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	46 (79,3%)	21 (36,2%)	—
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	35 (50,0%)	3 (18,6%)	—
Фундальный отдел	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	45 (77,6%)	7 (12,1%)	15 (25,9%)
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	39 (55,7%)	1 (1,4%)	6 (8,6%)
Антральный отдел	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	58 (100,0%)	9 (15,5%)	26 (44,8%)
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	67 (95,7%)	7 (10,0%)	14 (20,0%)
Луковица двенадцатиперстной кишки	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	49 (84,5%)	10 (17,2%)	8 (13,8%)
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	39 (55,7%)	12 (17,1%)	9 (12,9%)

Таблица 3. Частота выявления морфологических изменений слизистой оболочки фундального отдела желудка при аутоиммунном гастрите у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24, 31]

Table 3. The frequency of detection of morphological changes in the mucous membrane of the fundus of the stomach in children with autoimmune gastritis compared with non-autoimmune gastritis [24, 31]

Морфологические изменения	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	p	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)
Дистрофия поверхностного эпителия слизистой оболочки	58 (100,0%)	$<0,001$	51 (72,9%)
незначительная	13 (22,4%)		15 (21,4%)
умеренная	34 (58,6%)		31 (44,3)
резкая	11 (19,0%)		5 (7,1%)
Повышение числа межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном отделе	58 (100,0%)		69 (98,6%)
незначительное	8 (13,8%)	$<0,005$	26 (37,1%)
умеренное	38 (65,5%)		38 (54,3%)
резкое	12 (20,7%)	$<0,05$	5 (7,1%)
Инфильтрация собственной пластинки	58 (100,0%)		63 (90,0%)
поверхностный отдел	33 (56,9%)	$<0,05$	45 (64,3%)
диффузная	25 (43,1%)	$<0,06$	18 (25,7%)
Признаки атрофии и склеротические изменения	7 (12,1%)		4 (5,7%)
Лимфоидная гиперплазия	30 (51,7%)	$<0,001$	13 (18,6)
Поверхностный гастрит	29 (50,0%)		46 (65,7%)
Диффузный гастрит	29 (50,0%)	$<0,04$	21 (30,0%)

Таблица 4. Частота выявления морфологических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка при аутоиммунном гастрите у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24, 31]

Table 4. The frequency of detection of morphological changes in the mucous membrane of the antrum of the stomach in children with autoimmune gastritis compared with non-autoimmune gastritis [24, 31]

Морфологические изменения	Аутоиммунный гастрит (n=58)	p	Неаутоиммунный гастрит (n=70)
Дистрофия поверхностного эпителия слизистой оболочки	57 (98,3%)	<0,001	34 (48,6%)
незначительная	3 (5,2%)		8 (11,4%)
умеренная	28 (48,3%)	<0,005	16 (22,9)
резкая	26 (44,8%)	<0,001	10 (14,3%)
Повышение числа межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном отделе	58 (100,0%)		10 (100,0%)
незначительное	4 (6,9%)	<0,016	17 (24,3%)
умеренное	35 (60,3%)		43 (61,4%)
резкое	19 (32,8%)	<0,020	10 (14,3%)
Инфильтрация собственной пластинки	58 (100,0%)		66 (94,3%)
поверхностный отдел	8 (13,8%)	<0,020	28 (40,0%)
диффузная	50 (86,2%)	<0,001	38 (54,3%)
Признаки атрофии и склеротические изменения	25 (43,1%)	<0,002	12 (17,1%)
Лимфоидная гиперплазия	23 (39,7)		20 (28,6%)
Поверхностный гастрит	11 (19,0%)	<0,002	33 (47,1%)
Диффузный гастрит	47 (81,0%)	<0,002	37 (52,9%)

ностного эпителия слизистой оболочки, резкое повышение числа межэпителиальных лимфоцитов, диффузная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, достоверно чаще встречающимися склеротическими изменениями (табл. 4) [24, 31].

Известно, что у взрослых аутоиммунный гастрит сопровождается гипо- и ахлоргидрией. Базальная кислотность (рН) тела желудка при аутоиммунном гастрите у детей статистически значимо выше, чем при неаутоиммунном гастрите ($p < 0,004$) [24]. Этот феномен можно объяснить компенсаторной гипертрофией париетальных клеток при снижении их количества, что подтверждается морфологическими и морфометрическими исследованиями биоптатов слизистой оболочки фундального отдела. Это может усиливать продукцию соляной кислоты. Кроме того, при аутоиммунном гастрите у детей атрофия слизистой оболочки желудка наблюдается крайне редко, преимущественно наблюдается доатрофическая стадия гастрита, что также подтверждается при морфологическом исследовании. Вероятно, поэтому не отмечается атрофии желудочных желез и, как следствие, гипо- и ахлоргидрии [24, 31].

Лечение при аутоиммунном гастрите

Лечение детей с аутоиммунным гастритом направлено на предотвращение дефицита железа и/или витамина В₁₂ [19]. Специфические методы лечения не разработаны. При аутоиммунном гастрите в ком-

плексе с другими аутоиммунными заболеваниями проводится лечение основного заболевания, в том числе с использованием иммуносупрессивной терапии. Однако эффективность лечения аутоиммунного гастрита, сопровождающегося активной фазой инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна–Барр, повышается при включении в комплекс терапии препаратов интерферона, а при обнаружении в биоптатах слизистой оболочки желудка ДНК вируса Эпштейна–Барр — противогерпесвирусных препаратов [24, 32].

Заключение

Таким образом, нами представлена концепция развития аутоиммунного гастрита у детей, основанная на многолетнем опыте научно-клинического изучения рассматриваемой проблемы. Показано, что диагностика аутоиммунного гастрита, частота развития которого в детском возрасте недооценена, с помощью определения антител к париетальным клеткам желудка, которые служат информативным маркером заболевания, важна из-за возможности неблагоприятных исходов и риска малигнизации. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что антитела к париетальным клеткам имеются у пациентов и с другими аутоиммунными заболеваниями, поэтому такие пациенты нуждаются в особом внимании, чтобы нивелировать риск развития осложнений аутоиммунного гастрита, в том числе пернициозной анемии. Наличие антител к париетальным клеткам

предшествует атрофическим поражениям слизистой оболочки желудка, развивающейся через много лет. Кроме того, антитела к париетальным клеткам имеются примерно у 20% пациентов с инфекцией *H. pylori*, но патогенез девиации иммунного ответа пока неясен.

Рекомендации по гистологическому мониторингу повреждений слизистой оболочки желудка у детей

в настоящее время отсутствуют. Поэтому проводить их целесообразно в соответствии с рекомендациями для взрослых. И, безусловно, нельзя забывать, что аутоиммунный атрофический гастрит и кишечная метаплазия служат предраковыми состояниями, и, хотя крайне редко встречаются в детском возрасте, пренебрегать ими не следует.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143(11): 1327–1331. DOI: 10.5858/arpa.2019–0345-RA
- Strickland R.G., Mackay I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am J Dig Dis. 1973; 18(5): 426–440. DOI: 10.1007/BF01071995
- Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Clinical features and endoscopic findings of autoimmune gastritis and resultant gastric tumor. Dig Endosc. 2022; 34(4): 700–713. DOI: 10.1111/den.14175
- Malik T.H., Sayahan M.Y., Al Ahmed H.A., Hong X. Gastric intestinal metaplasia: an intermediate precancerous lesion in the cascade of gastric carcinogenesis. J Coll Physicians Surg Pak. 2017; 27(3): 166–172
- Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. Autoimmun Rev. 2019; 18(3): 215–222. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.011
- Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. Gut Liver. 2017; 11(5): 612–619. DOI: 10.5009/gnl16488
- Saglietti C., Sciarra A., Abdelrahman K., Schneider V., Karpate A., Nydegger A. et al. Autoimmune gastritis in the pediatric age: an underestimated condition report of two cases and review. Front Pediatr. 2018; 6: 123. DOI: 10.3389/fped.2018.00123
- Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. Am J Gastroenterol. 2018; 113(11): 1621–1628. DOI: 10.1038/s41395–018–0353–8
- Rugge M., Meggio A., Pravadei C., Barbaresi M., Fassan M., Gentilini M. et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients Gut. 2019; 68(1): 11–17. DOI: 10.1136/gutjnl-2017–314600
- Ikuse T., Blanchard T.G., Czinn S.J. Inflammation, Immunity, and Vaccine Development for the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol. 2019; 421: 1–19. DOI: 10.1007/978–3–030–15138–6_1
- Ding S.Z. Global whole family based- *Helicobacter pylori* eradication strategy to prevent its related diseases and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2020; 26(10): 995–1004. DOI: 10.3748/wjg.v26.i10.995
- Eusebi L.H., Telese A., Marasco G., Bazzoli F., Zagari R.M. Gastric cancer prevention strategies: a global perspective. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35(9): 1495–1502. DOI: 10.1111/jgh.15037
- Malfertheiner P., Camargo M.C., El-Omar E., Liou J.M., Peek R., Schulz C. et al. *Helicobacter pylori* infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):19. DOI: 10.1038/s41572–023–00431–8
- Ihara T., Ihara N., Kushima R., Haruma K. Rapid Progression of Autoimmune Gastritis after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A Case Report. Intern Med. 2023; 62(11): 1603–1609. DOI: 10.2169/internalmedicine.0533–22
- Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of Autoimmune Gastritis after Eradication of *Helicobacter pylori*. Case Rep Gastroenterol. 2023; 17(1): 34–40. DOI: 10.1159/000528388
- Sumi N., Haruma K., Urata N. Autoimmune gastritis with rapid development of corporal atrophy found after *H. pylori* eradication therapy, report of a case. I to Chou (Stomach and Intestine) 2019; 54: 1053–1057 (in Japanese, Abstract in English). DOI: 10.11477/mf.1403201789
- Zhang Y., Weck M.N., Schöttker B., Rothenbacher D., Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22(5): 821–6. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-12–1343
- Demir A.M., Berberoğlu Ateş B., Hızal G., Yaman A., Tuna Kır-saçoğlu C., Oğuz A.S. et al. Autoimmune atrophic gastritis: The role of *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter. 2020; 25(5): e12716. DOI: 10.1111/hel.12716
- Moreira-Silva H., Silva G., Costa E., Guerra I., Santos-Silva E., Tavares M. et al. Insights Into Pediatric Autoimmune Gastritis: Is There a Role for *Helicobacter pylori* Infection? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68(6): e99–e104. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002278
- Волынец Г.В. Этиологические факторы хронических гастритов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(3): 15–21. [Volynets G.V. Etiological factors of chronic gastritis in children. Voprosy sovremennoj pediatrii (Moscow). 2006; 5(3): 15–21. (in Russ.)]
- Sarshari B., Mohebbi S.R., Ravanshad M., Shahrokh S., Aghdaei H.A., Zali M.R. Detection and quantification of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. Microbiol Immunol. 2022; 66(8): 379–385. DOI: 10.1111/1348–0421.13013
- Zhao K., Zhang Y., Xia S., Feng L., Zhou W., Zhang M. et al. Epstein–Barr Virus is Associated with Gastric Cancer Precursor: Atrophic Gastritis. Int J Med Sci. 2022; 19(5): 924–931. DOI: 10.7150/ijms.71820
- Suzuki Y., Ito S., Nomura K., Matsui A., Kikuchi D., Hoteya S. Multiple Epstein–Barr Virus-associated Gastric Cancers Arising in a Patient with Autoimmune Gastritis. Intern Med. 2023; 62(10): 1459–1466. DOI: 10.2169/internalmedicine.0673–22
- Yu H., Robertson E.S. Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis. Viruses. 2023;15(3):714. DOI: 10.3390/v15030714
- Rusak E., Chobot A., Krzywicka A., Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies — diagnostic significance. Adv Med Sci. 2016; 61(2): 175–179. DOI: 10.1016/j.advms.2015.12.004
- Toh B.H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. Immunol Res. 2017; 65(1): 326–330. DOI: 10.1007/s12026–016–8841–7
- Волынец Г.В. Хронический гастрит у детей. LAP LAMBERT, Германия, 2013; 356. [Volynets G.V. Chronic gas-

- tritis in children. LAP LAMBERT, Germany, 2013; 356. (in Russ.)] ISBN: 978-3-659-35473-1
28. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1325–1332.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
 29. Kulak O., Gurram B., Montgomery E.A., Park J.Y. Pediatric autoimmune gastritis: clinical correlates and histologic features. *Hum Pathol*. 2021; 116: 31–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.07.002
 30. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю., Блат С.Ф. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна–Барр. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(2): 4–9. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu., Blat S.F. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein–Barr infections. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* 2018; 7(2): 4–9. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2018724
 31. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна–Барр-вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(4): 5–12. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu. Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* infection and Epstein–Barr virus infection. *Voprosy detskoi dietologii*. 2018; 16(4): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12
 32. Волюнец Г.В., Беляев Д.Л., Виноградова Т.В., Мурашкин В.Ю., Бабаянц А.А., Шаповалова Т.Г., Семенов А.В. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007; 52(6): 33–39. [Volynets G.V., Belyaev D.L., Vinogradova T.V., Murashkin V.Yu., Babayants A.A., Shapovalova T.G., Semyonov A.V. Approaches to the treatment of autoimmune gastritis in children. *Russian Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2007; 52(6): 33–39. (in Russ.)]

Поступила: 25.09.23

Received on: 2023.09.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Генетические аспекты развития врожденных аномалий почек и мочевых путей

Т.С. Курсова¹, С.Л. Морозов^{1,2}, С.В. Байко³, В.В. Длин¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;³УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Genetic aspects of the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract

T.S. Kursova¹, S.L. Morozov^{1,2}, S.V. Baiko³, V.V. Dlin¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, САКУТ) включают широкий спектр структурных аномалий, которые развиваются в результате нарушения морфогенеза почек и/или мочевых путей. Во всем мире среди пациентов младше 21 года с хронической болезнью почек 40–50% имеют САКУТ. Большинство врожденных аномалий органов мочевой системы диагностируется внутриутробно или в течение первых месяцев жизни ребенка, что определяет дальнейшую тактику его ведения в зависимости от тяжести САКУТ и степени снижения фильтрационной функции почек. В статье излагаются современные данные о причинах развития аномалий органов мочевой системы, приводятся примеры научных исследований, которые направлены на прогнозирование возникновения пороков развития, рассматриваются ранние маркеры заболевания. Таким образом, проблема аномалий органов мочевой системы остается актуальной несмотря на значительный вклад генетики в понимание патогенеза и прогнозирования развития САКУТ.

Ключевые слова: дети, САКУТ, аномалия развития, РНК, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Курсова Т.С., Морозов С.Л., Байко С.В., Длин В.В. Генетические аспекты развития врожденных аномалий почек и мочевых путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 15–23. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-15-23

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) include a wide range of structural anomalies that develop as a result of impaired morphogenesis of the kidneys and/or urinary tract. CAKUT accounts for about 40–50% of patients under 21 with chronic kidney disease worldwide. Most congenital anomalies of the urinary system are diagnosed in utero or during the first months of a child's life, which determines further tactics for managing a child, depending on the severity of CAKUT and the degree of decrease in the filtration function of the kidneys. The article provides modern data on the causes of the development of anomalies of the urinary system, provides examples of the development of scientific areas that will be aimed at predicting the occurrence of malformations. In addition, early markers of the disease are considered. Thus, the problem of anomalies of the urinary system remains relevant to the present despite the significant contribution of genetics to understanding the pathogenesis and predicting the development of CAKUT.

Key words: children, CAKUT, developmental anomaly, RNA, chronic kidney disease.

For citation: Kursova T.S., Morozov S.L., Baiko S.V., Dlin V.V. Genetic aspects of the development of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 15–23 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-15-23

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Курсова Татьяна Сергеевна — лаборант-исследователь отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-2059-8121

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0942-0103

e-mail: msr@list.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Байко Сергей Валерьевич — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета 220083 Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, САКУТ) включают широкий спектр структурных аномалий, которые развиваются в результате нарушения морфогенеза почек и/или мочевых путей. Во всем мире среди пациентов младше 21 года с хронической болезнью почек 40–50% имеют САКУТ [1–7]. Большинство врожденных аномалий органов мочевой системы диагностируется внутриутробно или в течение первых месяцев жизни ребенка, что определяет дальнейшую тактику его ведения в зависимости от тяжести САКУТ и степени снижения фильтрационной функции почек [2, 6].

Так, в структуре терминальной хронической болезни почек у детей, по данным Национального регистра по наблюдению за состоянием здоровья США (NHANES), лидирующие позиции занимают именно негломерулярные поражения почек,

такие как обструктивная уропатия, дисплазия почек, рефлюкс-нефропатия, двусторонний гидронефроз, поликистоз почек, инфаркт почки, цистиноз и др. (рис. 1) [7, 8]. По данным регистров Европы (ESPN/ERA-EDTA), России и Беларуси, доля САКУТ в этиологической структуре терминальной стадии хронической болезни почек, требующей проведения заместительной почечной терапии, составляет 30,4–44,6% [9–11].

До последнего времени считалось, что большинство пороков развития почек и мочевых путей связано с воздействием различных экзо- и эндогенных факторов на организм во время беременности. Однако в последние десятилетия установлено, что роль генетических факторов выходит на первое место, а молекулярно-генетические методы постепенно становятся приоритетными в диагностике САКУТ, особенно моногенных форм, что позволяет прогнозировать развитие и течение заболевания [2].

Ввиду особенностей физиологической адаптации почек к внеутробной жизни в течение первых 2 лет в виде повышения скорости клубочковой фильтрации существует необходимость разработки персональных алгоритмов ведения детей, особенно раннего возраста с САКУТ, что позволит сохранить резерв клеток нефронов, тем самым обеспечив длительную функцию почек, несмотря на тяжесть

порока [9, 10]. Таким образом, перед многими специалистами, которые ведут детей с пороками развития органов мочевой системы, ставятся сложные задачи, а именно: ранняя диагностика САКУТ, определение наиболее достоверных маркеров прогрессирования хронической болезни почек, раннее начало оптимальной ренопротективной терапии, выбор варианта молекулярно-генетической диагностики с последующим медико-генетическим консультированием, возможности хирургического лечения пороков развития органов мочевой системы, определение показаний и оптимальных сроков проведения додиализной трансплантации почек.

Основы нефрогенеза

Развитие почек плода человека начинается в I триместре беременности. Существуют 3 стадии развития почек млекопитающих: пронефрос, мезонефрос и метанефрос. На начальном этапе формируются пронефрос и мезонефрос, которые на одном из этапов органогенеза регрессируют, а метанефрос развивается в конечную функционирующую почку [12–14].

Пронефрос состоит из простых канальцев и формируется в первые 3 нед гестации. Мезонефрос формируется непосредственно каудально через 4 нед и состоит из фильтрующих единиц (сосудистого

Этиология тХПН	%
Кистозные болезни/ наследственные/ врожденные болезни почек	35,7
Гломерулонефрит (первичный/вторичный)	33,6 (22,5/11,1)
Интерстициальный нефрит/ пиелонефрит	5,1
Неоплазии	1,9
Другие уточненные болезни	6,8
Неуточненные болезни с ОПН	5,1
Неизвестной этиологии	8,9

- САКУТ – 25,1%
- НС – 2,6%
- АРПБ – 2,4 %
- синдром Альпорта – 2,1%
- медуллярный кистоз – 1,7%
- цистиноз – 0,9%
- АДПБ – 0,6%
- первичный оксалоз – 0,3%
- туберозный склероз – 0,1%

Рис. 1. Структура терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у детей по данным NHANES [7]. САКУТ — congenital anomalies of the kidney and urinary tract; ОПН — острая почечная недостаточность; НС — нефротический синдром; АРПБ — аутомно-рецессивная поликистозная болезнь почек; АДПБ — аутомно-доминантная поликистозная болезнь почек.

Fig. 1. The structure of End Stage Renal Disease (ESRD) in children according to NHANES data [7].

САКУТ — congenital anomalies of the kidney and urinary tract; АРПБ — autosomal recessive polycystic kidney disease; АДПБ — autosomal dominant polycystic kidney disease.

клубочка и секреторного канальца), и по мере дегенерации мезонефроса образуется мезонефрический проток (вольфов), из которого в каудальной части формируется вырост мезонефрического протока, или почка мочеточника (метанефритический дивертикул), с одновременной закладкой метанефрогенной ткани. Почка мочеточника внедряется в окружающую метанефрическую мезенхиму и подвергается разветвлению, формируя нефроны и радиальную структуру почки [15].

Передача сигналов от кончиков ветвящейся почки-мочеточника индуцирует образование нефрона с превращением метанефрической мезенхимы в почечный эпителий (почечный пузырек). В свою очередь, реципрокная передача сигналов от метанефрогенной ткани к дереву мочеточника стимулирует радиальное ветвление почек. Этот процесс зависит от коэкспрессии ряда сигнальных и транскрипционных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, GDNF (нейротрофический фактор глиальной клеточной линии) и его родственного рецепторного комплекса, RET/GFRa 1, Osr1, Eya1, Isl1, Foxc1, Pax2, Pax8, Gata3, Lim1, Gdf11, Sall1, Six1, BMP4 и WT1 [11–15].

Клетки метанефрической мезенхимы высвобождают нейротрофический фактор глиального происхождения — GDNF, который служит индуктивным сигналом, инициирующим почкование мочеточника из вольфова протока. На молекулярном уровне GDNF связывается на поверхности клеток вольфовых протоков со своим рецептором тирозинкиназы (RET) и индуцирует рост и разветвление почки-мочеточника. Впоследствии клетки ткани мочеточника проникают в метанефрическую мезенхиму и подвергаются серии событий дихотомического разветвления, дающих начало дереву мочеточника [16]. GDNF/RET концентрируется на кончиках почки-мочеточника и индуцирует эпителиальный рост. В отсутствие сигнализации новые ветви не могут образоваться [17].

Дерево мочеточника образует почечные собирательные протоки, лоханку и мочеточники (рис. 2).

Ветвление почки-мочеточника начинается с образования Т-образной почки, которая состоит из ствола почки-мочеточника (светло-розовый цвет) и кончиков (темно-синий цвет). Метанефрическая мезенхима уплотняется и обволакивает кончики почки-мочеточника и образует мезенхимальную шапочку. Далее метанефрическая мезенхима преобразуется в почечный эпителий при помощи сигналов дифференцировки от почки мочеточника (см. рис. 2, а). Почка-мочеточник преобразуется и разветвляется под воздействием мезенхимальных сигналов. Большинство ветвей образуются в результате стереотипного ветвления, примерно в 10–11 циклов, во время которого почка-мочеточник индуцирует преобразование метанефритической мезенхимы в почечный эпителий (см. рис. 2, б). Почечный пузырек принимает сначала форму запятой, затем S-образного тела и в итоге образует клубочек, проксимальный канал, петлю Генле и дистальные каналы [12, 15, 16].

Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе многих случаев САКУТ, до конца не изучены. Недавние работы по функциональной роли микроРНК (мРНК) предполагают, что измененная посредством мРНК экспрессия генов может вызывать нарушение нефрогенеза, а также отвечать за фенотипическую вариабельность среди членов семьи с аномалиями развития мочевой системы [18].

Участие матричной РНК в нефрогенезе

Матричная РНК представляет собой группу эндогенных небольших некодирующих РНК, которые функционируют, вызывая посттранскрипционную репрессию соответствующих мРНК-мишеней. Первое предположение о том, что мРНК имеют решающее значение в популяциях стволовых клеток, было высказано на основании наблюдения за эмбрионами мышей с нулевым уровнем фермента Дайсер (Dicer),

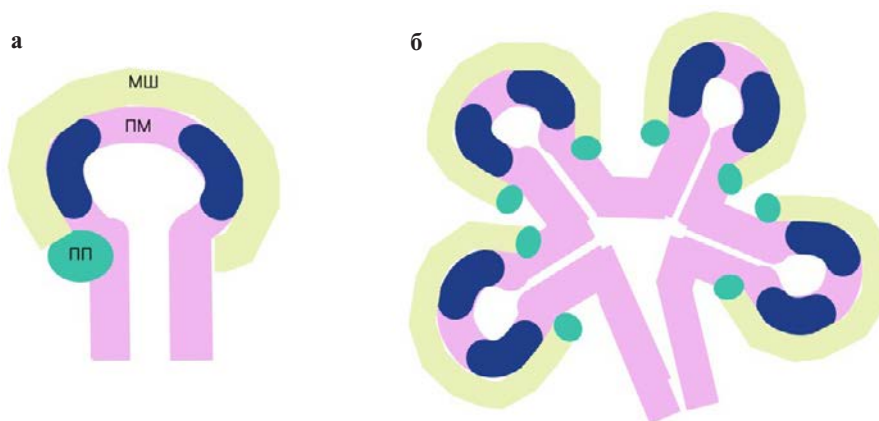


Рис. 2. Морфогенез ветвления почки-мочеточника (ПМ) [12, 15, 16]. Объяснение в тексте.

МШ — мезенхимальная шапочка; ПП — почечный пузырек; ПМ — ????

Fig. 2. Morphogenesis of the branching of the ureteral kidney (UR) [12, 15, 16].

которые теряют экспрессию транскрипционного фактора Oct-4, участвующего в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток [19, 20].

Ж. Но и соавт. (2011) [21] показали, что потеря мРНК в предшественниках нефронов приводила к закладке недостаточного количества нефронов и олигоневрии. Это сопровождалось усилением апоптоза и повышенной экспрессией проапоптотического белка Bim (также известного как Bcl-2L11) в предшественниках нефронов. Кроме того, в результате исследования определены несколько мРНК (mmu-miR-10a, mmu-miR-17-5p и mmu-miR-106b), которые экспрессируются в предшественниках нефронов и нацелены на транскрипт Bim.

М. Tabatabaeifar и соавт. (2009) [22] выявили три миссенс-мутации в гене *BMP4* (S91C, T116S, N150K) у 5 детей с САКУТ и доказали наличие более низкого уровня информационной РНК у пациентов с мутациями в гене *BMP4*. Данный ген кодирует костные морфогенные белки (Bone Morphogenetic Protein, BMP), которые являются членами суперсемейства факторов роста (transforming growth factor- β , TGF- β). Передача сигналов BMP необходима для нормального почкования мочеточника и индукции нефрона во время развития почек, а мутации гена *BMP4* связаны с гипопластической дисплазией почек.

Еще одним ярким примером участия мРНК в нефрогенезе служит транскрипционный фактор Six1, который необходим для инвазии метанефрического дивертикула в метанефрическую мезенхиму. Мутация в гене *Six1* может проявляться развитием бранхио-ото-ренального синдрома [23]. *Six1* активирует мРНК miR-106b ~ 25, которая экспрессируется в ткани развивающейся почки и при дефекте гена *Six1* нарушается ее активация, что приводит к развитию аномалий почек [18, 21].

Матричные РНК, которые модулируют экспрессию генов посредством посттранскрипционной репрессии специфических целевых мРНК, способствуют дифференцировке стволовых клеток, но их роль в нефрогенезе до конца не изучена. Тем не менее многие исследования показывают, что потеря мРНК в предшественниках нефронов приводит к формированию различных пороков развития почек [11, 13, 17–19, 22–24]. Понимание механизмов, которые регулируют образование нефронов во время развития почек, в перспективе позволит разработать протоколы ведения и лечения пациентов с прогрессирующим течением хронической болезни почек в результате различных аномалий развития органов мочевой системы.

Гены регуляторы нефрогенеза

При нормальном развитии почка образуется из двух компонентов эмбрионального метанефроса: метанефрической мезенхимы, которая под-

вергается эпителиальной трансформации с образованием нефронов, и почки-мочеточника, который разветвляется с образованием собирательных протоков [25–28]. На молекулярном уровне преобразование метанефрической мезенхимы в эпителий нефрона требует многих транскрипционных факторов, включая WT1, EYA1, FOXC1, PAX2, PAX8, GDF11, SALL1, SIX1, семейство сайтов интеграции MMTV, WNT4, GATA3, RET, BMP46. Эти гены и кодируемые ими белки взаимодействуют, образуя иерархическую сеть с взаимной индукцией. Так, установлена взаимная экспрессия *WT1* и *PAX2* при дифференцировке метанефральной мезенхимы; более того, выявлено, что *WT1* может подавлять экспрессию *PAX2* [1–4, 17, 19, 24].

Существует как минимум 20 моногенных вариантов САКУТ, часть из которых наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, обуславливая высокий риск проявления заболевания в последующих поколениях (см. таблицу). Большинство семейных вариантов САКУТ приходится на синдромы, обусловленные мутациями генов *PAX2* (окуло-ренальный синдром), *EYA1* (бранхио-ото-ренальный синдром), *HNF1B* (кистозная дисплазия почек и сахарный диабет) [2–4, 17, 19, 24].

Нарушение экспрессии мутантных генов в определенный период эмбриогенеза определяет характер поражения мочевой системы и других систем и органов. Известно, что гены *BMP4*, *EYA1*, *GATA3*, *PAX2*, *RET*, *ROBO2*, *SALL1*, *SIX1*, *SIX2* имеют высокую экспрессию на ранней стадии эмбриогенеза, когда происходит взаимодействие мочеточникового зародыша и метанефральной мезенхимы. Поэтому мутация указанных генов ведет к развитию грубых врожденных пороков органов мочевой системы [1].

Одним из ключевых генов, определяющих строение как почки в целом, так и гломерулярного аппарата, является *WT1*. Как отмечено ранее, нарушение взаимодействий генов *WT1* и *PAX2* приводит к агенезии, гипоплазии или дисплазии почечной ткани, тогда как более позднее нарушение роста почки-мочеточника приводит к обструктивной уropатии, пузырно-мочеточниковому рефлюксу, эктопической или подковообразной почке.

Кроме того, экспрессия *WT1* включает раннюю индукцию мезенхимы почек и выработку факторов роста, которые стимулируют развитие метанефрического дивертикула. В свою очередь, воздействие *PAX2* и *PAX8* на метанефрическую мезенхиму приводит к преобразованию последней в эпителий нефрона. Дефект гена *WT1* характеризуется также развитием врожденного нефротического синдрома, сопровождающегося различными патологиями гонад (синдром Фрейзера, синдром Дениса–Драша). Помимо нефротического синдрома, мутация гена может ассоциироваться с САКУТ в виде удвоения, подковообразной почки, пузырно-мочеточникового рефлюкса, сте-

Таблица. Моногенные формы изолированных и синдромальных вариантов САКУТ

Table. Monogenic forms of isolated and syndromic variants of CAKUT

Ген	Ренальный фенотип	Экстраренальный фенотип
<i>А. Аутосомно-доминантный тип наследования</i>		
<i>BMP4</i>	Гипоплазия почек	Расщепление неба, микрофтальмия
<i>EYA1</i>	Мультикистозная почка, почечная агенезия	Тугоухость, пороки развития уха, кисты шеи
<i>GATA3</i>	Почечная дисплазия	Гипотиреоз, пороки развития сердца, иммунодефицит, тугоухость
<i>HNF1B</i>	Почечная гипоплазия, единственная почка, подковообразная почка	Сахарный диабет, гиперурикемия, гипомagneмия, повышение активности ферментов печени
<i>KAL1</i>	Почечная агенезия	Микропенис, двусторонний крипторхизм, аносмия
<i>PAX2</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная гипоплазия	Колобома зрительного нерва, тугоухость
<i>RET</i>	Почечная агенезия	Множественная эндокринопатия, медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома, синдром центральной гиповентиляции
<i>ROBO2</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз уретровезикального соустья	—
<i>SALL1</i>	Почечная гипоплазия/агенезия	Аномалии лица, ушей, ануса
<i>SIX1</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная гипоплазия	Тугоухость, патология ушей, кисты шеи
<i>SIX2</i>	Почечная гипоплазия	—
<i>SIX5</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная гипоплазия	Тугоухость, патология ушей, кисты шеи
<i>SOX17</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз пиелоретерального соустья	—
<i>TNXB</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	Гипермобильность суставов
<i>UPK3A</i>	Почечная аплазия и гиподисплазия	Плоское лицо, лицевые аномалии
<i>WNT4</i>	Почечная гиподисплазия	Дисплазия надпочечников, легких, пороки полового развития, нарушение формирования пола
<i>CHD1L</i>	Почечная гиподисплазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз пиелоретерального соустья	—
<i>DSTYK</i>	Почечная гиподисплазия, стеноз пиелоретерального соустья	Эпилепсия
<i>MUC1</i>	Медуллярная кистозная болезнь 1-го типа	—
<i>UMOD</i>	Медуллярная кистозная болезнь 2-го типа	Гиперурикемия
<i>В. Аутосомно-рецессивный характер наследования</i>		
<i>ACE</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>AGT</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>AGTR1</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>REN</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>FGF20</i>	Двусторонняя агенезия почек	—
<i>TRAP1</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная агенезия	VACTERL-ассоциация
<i>FRAS1</i>	Почечная агенезия	Задержка психического развития, криптофтальм, аномалии уха, горла и носа, синдактилия
<i>FREM2</i>	Почечная агенезия	Задержка психического развития, криптофтальм, аномалии уха, горла и носа, синдактилия

ноза лоханочно-мочеточникового перехода и аномалий уrogenитального синуса. Ген *WT1* контролирует полярность подоцитов, структуру цитоскелета и адгезию подоцитов к клеточному матриксу [5, 26].

Запрограммированная гибель клеток играет существенную роль в развитии и поддержании тканевого гомеостаза. Апоптоз — один из типов запрограммированной клеточной гибели, который в основном регулируется семейством цистеиниласпартатспецифичных протеиназ (каспаз). Митохондрии играют центральную роль в регуляции внутреннего пути апоптоза, который определяется главным образом белками семейства BCL-2 [29, 30]. Белки семейства BCL2 — фактор выживания, защищают дифференцирующиеся клетки от апоптоза. Экспрессия *BCL-2* также обнаруживается в метанефральной мезенхиме, когда подвергается эпителиальному переходу. Таким образом, экспрессия генов *WT1*, *PAX2/8* и *BCL2* — наиболее важный процесс в нормальном нефрогенезе, включая морфогенез ветвления и дифференцировку нефронов [31]. Кроме того, недавно путем секвенирования всего экзона выявлены патогенные мутации с аутосомно-рецессивным типом наследования в 9 известных генах *ZBTB24*, *WFS1*, *HPSE2*, *ATRX*, *ASPH*, *AGXT*, *AQP2*, *CTNS* и *PKHD1*, которые, как ранее считалось, не были вовлечены в развитие аномалий мочевой системы и почек [32].

При дискоординации экспрессии функционально важных генов в предшественниках нефронов возникает аномальная метанефрическая дифференцировка — дисплазия почечной ткани. Дисплазия почек может сочетаться с аномалиями собирательной системы, включая обструкцию лоханочно-мочеточникового соединения, атрезию мочеточника, обструкцию уретры и пузырно-мочеточниковый рефлюкс [2].

Молекулярно-генетические методы диагностики

Достижения в области клинической и молекулярной диагностики улучшили наше понимание генетически гетерогенных причин, лежащих в основе врожденных аномалий почек и мочевых путей. В настоящее время знания о том, как клетки дифференцируются и контролируются при развитии тканей человека и в ответ на нарушение процессов эмбриогенеза, предоставляют возможность использовать крупномасштабную функциональную генетику для анализа приверженности линии происхождения и морфогенеза [33]. Известно более 300 генов, которые связаны с развитием заболеваний почек у детей, число которых неуклонно увеличивается [34].

Основной недостаток экзомного секвенирования — длинный список потенциально «вредных» вариантов после первоначальной фильтрации. Это особая проблема при САКУТ, при котором 25 из 39 первичных генов САКУТ и 61 из 135 синдромных генов с факультативным САКУТ наследуются

аутосомно-доминантно. Это требует рассмотрения гетерозиготных вариантов, которые встречаются в результатах экзомного секвенирования гораздо чаще, чем биаллельные рецессивные варианты. S. Seltzsa и соавт. [35] рекомендуют систематически применять обратное фенотипирование к семьям с САКУТ. Это процесс, при котором пациенты с аномалиями развития мочевой системы и члены их семей повторно оцениваются после проведения молекулярно-генетического исследования с целью разделения идентифицированных генетических вариантов и ранее нераспознанных клинических проявлений; процесс помогает повысить диагностическую эффективность молекулярно-генетической диагностики.

В ретроспективном исследовании Sho Ishiwa и соавт. (2019) [36] показано, что проведение молекулярно-генетического исследования у каждого пациента с САКУТ нецелесообразно, поскольку при проведении генного анализа мутация была обнаружена только у 14 из 66 пациентов, что примерно составляет 20%. Нужно отметить, что у пациентов с двусторонним поражением почек частота выявления генной мутации выше, чем в случаях с обструкцией нижних мочевыводящих путей.

Парадигмы ведения пациентов с САКУТ

Лечение детей с аномалиями развития почек и мочевых путей осуществляется в рамках мультидисциплинарного подхода с индивидуальным планом ведения и постоянным мониторингом прогрессирующей хронической почечной недостаточности. Ранняя оценка прогностических биомаркеров повреждения почек позволяет тесно координировать хирургическое и терапевтическое ведение с целью сохранения функции почек на максимально возможный промежуток времени [37].

Важным неблагоприятным прогностическим показателем прогрессирования почечной недостаточности у детей раннего возраста служат преждевременные роды до 36 нед гестации. Последнее подтверждает важную роль внутриутробного нефрогенеза, при нарушении которого возникает повышенный риск снижения количества нефронов в результате пренатальных и постнатальных, генетических и эпигенетических рисков, которые будут влиять на пациента в течение всей жизни [38].

Проведение ультразвукового исследования на дородовом и послеродовом этапе позволяет предположить аномалии развития мочевой системы и разработать дальнейшую стратегию ведения ребенка. Например, двусторонняя дисплазия паренхимы почек, вероятно, будет диагностирована раньше, чем односторонняя дисплазия, особенно при наличии маловодия. При ультразвуковом исследовании почек обычно выявляются повышенная эхогенность паренхимы в результате дисплазии почечной ткани, плохая

кортикомедуллярная дифференцировка и, возможно, наличие паренхиматозных кист [36, 37]. Кроме того, возможны сопутствующие находки, включающие аномалии развития лоханок и чашечек (например, врожденный гидронефроз), мочеточников (например, дублирующий мегауретер собирательной системы, стеноз мочеточника и пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

В период новорожденности стоит обращать внимание на такие клинические проявления, как рецидивирующая инфекция мочевых путей, гематурия, лихорадка и боли в животе; при их обнаружении следует проводить скрининг на наличие САКУТ [38, 39].

Основным прогностическим показателем снижения функции почек служит уровень креатинина сыворотки крови. Концентрация креатинина в сыворотке крови при рождении аналогична таковой у матери (обычно $\leq 1,0$ мг/дл или 88 мкмоль/л). Уровень креатинина снижается до нормы (креатинин в сыворотке крови от 0,3 до 0,5 мг/дл или 27–44 мкмоль/л) примерно через 1 нед у доношенных детей и от 2 до 3 нед у недоношенных. Уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять после первых 24 ч, чтобы исключить отражение показателей креатинина матери.

В исследовании Р. Parvex (2014) [40] у 28 новорожденных пациентов с аномалиями развития мочевой системы были проведены повторные измерения цистатина С (CysC) и креатинина в течение 2 лет с целью оценки функции почек. Было выявлено, что CysC в пуповинной крови $\geq 3,0$ мг/л служит прогностическим показателем раннего прогрессирования почечной недостаточности при тяжелом двустороннем САКУТ, минимальный уровень креати-

нина от 0,4 до 0,85 мг/дл был также связан с ранним прогрессированием хронической болезни почек у пациентов, что согласуется с результатами исследования С.Р. Katsoufis и соавт. (2019) [37], в котором минимальный уровень креатинина $\geq 0,6$ мг/дл имел самый высокий коэффициент вероятности прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

Недавно группа исследователей сообщила, что пренатальная оценка площади почечной паренхимы как суррогата массы нефрона с использованием цифрового программного обеспечения может служить прогностическим показателем тяжести дисфункции почек после рождения у пациентов [41–44].

Заключение

Таким образом, проблема аномалий органов мочевой системы остается актуальной несмотря на значительный вклад генетики в понимание патогенеза и прогнозирование развития САКУТ. Перед клиницистами и учеными стоит ряд задач, которые предстоит решить. Одним из основных научных направлений будет прогнозирование возникновения пороков развития, определение достоверных ранних маркеров заболевания, изучение факторов прогрессирования и формирования фиброза с помощью методов молекулярной биологии. Необходимо решать задачи, направленные на определение оптимальных схем ренопротективной терапии, совершенствование современных методов хирургической коррекции пороков развития органов мочевой системы, определение показаний и оптимальных сроков проведения додиализной трансплантации почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vivante A., Kohl S., Hwang D.-Y., Dworschak G.C., Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(4): 695–704. DOI: 10.1007/s00467–013–2684–4
2. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А., Шенцева Д.В., Назарова Н.Ф., Конькова Н.Е. и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клиническая нефрология* 2013; 2: 58–64. [Ignatova M.S., Morozov S.L., Kryganova T.A., Shentseva D.V., Nazarova N.F., Konkova N.E. et al. Modern concepts of congenital anomalies of the ocular system (CAKUT syndrome) in children. *Klinicheskaya nefrologiya* 2013; 2: 58–64. (in Russ.)]
3. Зайкова Н.М., Морозов С.Л., Рябова С.Е., Длин В.В. Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(2): 86–92. [Zaikova N.M., Morozov S.L., Ryabova S.E., Dlin V.V. Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2023; 68(2): 86–92. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–86–92
4. Морозов С.Л., Пирозиева О.Р., Длин В.В. Клинический случай папиллоренального синдрома. *Клиническая нефрология* 2018; 1: 45–50. [Morozov S.L., Piruzieva O.R.,
5. Dlin V.V. Clinical case of papillorrenal syndrome. *Klinicheskaya nefrologiya* 2018; 1:45–50. (in Russ.)]
6. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: problems and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12
7. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология*. 2017; 21(3): 18–24. [Kutyrla I.E., Savenkova N.D. CAKUT- syndrome in children. *Nefrologiya* 2017; 21(3): 18–24. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2017–3–18–24
8. Сукало А.В., Кильчевский А.В., Мазур О.Ч., Шевчук И.В., Михаленко Е.П., Байко С.В. Молекулярно-генетические основы врожденных аномалий почек и мочевых путей. *Нефрология* 2020; 24(3): 9–14. [Sukalo A.V., Kilchevsky A.V., Mazur O.Ch., Shevchuk I.V., Mikhalkenko E.P., Bayko S.V. Molecular Genetic Basis of Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts. *Nefrologiya* 2020; 24(3): 9–14. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2020–24–3–9–14
9. Van Stralen K.J., Borzych-Duzalka D., Hataya H., Kennedy S.E., Jager K.J., Verrina E. et al. Survival and clinical

- outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* [Internet] 2014; 86(1): 168–174. DOI: 10.1038/ki.2013.561
9. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C., Johansen K. et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012; 59(1): A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.015
 10. Атыкшин Д.А., Морозов С.Л., Длин В.В., Байко С.В. Роль тучных клеток в формировании тубулоинтерстициального фиброза в результате хронического почечного повреждения: клинический случай. *Педиатрия. Восточная Европа* 2023; 11(2): 153–174. [Atyakhshin D.A., Morozov S.L., Dlin V.V., Baiko S.V. The role of mast cells in the formation of tubulointerstitial fibrosis as a result of chronic kidney injury: a clinical case. *Pediatr. Vostochnaya Evropa* 2023; 11(2): 153–174. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2023.11.2.001
 11. Bonthuis M., Vidal E., Bjerre A., Aydoğ Ö., Baiko S., Garneata L. et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(8): 2337–2348. DOI: 10.1007/s00467–021–04928-w
 12. Sanna-Cherchi S., Ravani P., Corbani V., Parodi S., Haupt R., Piaggio G. et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009; 76(5): 528–533. DOI: 10.1038/ki.2009.220
 13. Deuchande S., Mano T., Novais C., Machado R., Stone R., Almeida M. Diálise Peritoneal nos Dois Primeiros Anos de Vida: Experiência de uma Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica. *Acta Med Port* 2016; 29(9): 525–532. DOI: 10.20344/amp.6913
 14. Piscione T.D., Rosenblum N.D. The molecular control of renal branching morphogenesis: current knowledge and emerging insights. *Differentiation* [Internet] 2002; 70(6): 227–246. DOI: 10.1046/j.1432–0436.2002.700602.x
 15. Rosenblum S., Pal A., Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonat Med* 2017; 22(2): 58–66. DOI: 10.1016/j.siny.2017.01.001
 16. Lu B.C., Cebrian C., Chi X., Kuure S., Kuo R., Bates C.M. et al. ETV4 and ETV5 are required downstream of GDNF and Ret for kidney branching morphogenesis. *Nat Genet* 2009; 41(12): 1295–1302. DOI: 10.1038/ng.476
 17. Menshykau D., Michos O., Lang C., Conrad L., McMahon A.P., Iber D. Image-based modeling of kidney branching morphogenesis reveals GDNF-RET based Turing-type mechanism and pattern-modulating WNT11 feedback. *Nat Commun* 2019; 10(1): 239. DOI: 10.1038/s41467–018–08212–8
 18. Maroulakou I.G., Bowe D.B. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network. *Oncogene* 2000; 19(55): 6432–6442. DOI: 10.1038/sj.onc.1204039
 19. Costantini F. Renal branching morphogenesis: concepts, questions, and recent advances. *Differentiation* 2006; 74(7): 402–421. DOI: 10.1111/j.1432–0436.2006.00106.x
 20. Bernstein E., Kim S.Y., Carmell M.A., Murchison E.P., Alcorn H., Li M.Z. et al. Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet* 2003; 35(3): 215–217. DOI: 10.1038/ng1253
 21. Ho J., Pandey P., Schatton T., Sims-Lucas S., Khalid M., Frank M.H. et al. The Pro-Apoptotic Protein Bim Is a MicroRNA Target in Kidney Progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6): 1053–1063. DOI: 10.1681/ASN.2010080841
 22. Tabatabaiefar M., Schlingmann K.-P., Litwin M., Emre S., Bakaloglu A. Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(12): 2361–2368. DOI: 10.1007/s00467–009–1287–6
 23. Irf R.G., Xu P.-X., Silvius D., Otto E.A., Beekmann F., Muerb U.T. et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1–SIX1–DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(21): 8090–8095. DOI: 10.1073/pnas.0308475101
 24. Morisada N., Nozu K., Iijima K. Branchio-oto-renal syndrome: Comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan: BOR syndrome. *Pediatr Int* 2014; 56(3): 309–314. DOI: 10.1111/ped.12357
 25. Avanoğlu A., Tiryaki S. Embryology and Morphological (Mal)Development of UPJ. *Front Pediatr* 2020; 8: 137. DOI: 10.3389/fped.2020.00137
 26. Coleman R., King T., Nicoara C.-D., Bader M., McCarthy L., Chandran H. et al. Combined creatinine velocity and nadir creatinine: A reliable predictor of renal outcome in neonatally diagnosed posterior urethral valves. *J Pediatr Urol* 2015; 11(4): 214.e1–214.e3. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.007
 27. Reidy K.J., Rosenblum N.D. Cell and Molecular Biology of Kidney Development. *Semin Nephrol* 2009; 29(4): 321–337. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.009
 28. Costantini F., Kopan R. Patterning a Complex Organ: Branching Morphogenesis and Nephron Segmentation in Kidney Development. *Development* 2010; 138(5): 698–712. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.04.008
 29. Brophy P.D., Rasmussen M., Parida M., Bonde G., Darbro B.W., Hong X. et al. A Gene Implicated in Activation of Retinoic Acid Receptor Targets Is a Novel Renal Agenesis Gene in Humans. *Genetics* 2017; 207(1): 215–228. DOI: 10.1534/genetics.117.1125
 30. Newmeyer D.D., Ferguson-Miller S. Mitochondria. *Cell* 2003; 112(4): 481–490. DOI: 10.1016/S0092–8674(03)00116–8
 31. Nakazawa M., Matsubara H., Matsushita Y., Watanabe M., Vo N., Yoshida H. et al. The Human Bcl-2 Family Member Bcl-2 Localizes to Mitochondria and Induces Apoptosis and Morphological Aberrations in Drosophila. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0157823. DOI: 10.1371/journal.pone.0157823
 32. Vivante A., Hwang D.-Y., Kohl S., Chen J., Shril S., Schulz J. et al. Exome Sequencing Discerns Syndromes in Patients from Consanguineous Families with Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract. *JASN* 2017; 28(1): 69–75. DOI: 10.1681/ASN.2015080962
 33. Ungricht R., Guibbal L., Lasbennes M.-C., Orsini V., Beibel M., Waldt A. et al. Genome-wide screening in human kidney organoids identifies developmental and disease-related aspects of nephrogenesis. *Cell Stem Cell* 2022; 29(1): 160–175.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2021.11.001
 34. Nigam A., Knoers N.V.A.M., Renkema K.Y. Impact of next generation sequencing on our understanding of CAKUT. *Semin Cell Development Biol* 2019; 91: 104–110. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.08.013
 35. Seltz S., Wang C., Zheng B., Mann N., Connaughton D.M., Wu C.-H.W. et al. Reverse phenotyping facilitates disease allele calling in exome sequencing of patients with CAKUT. *Genet Med* 2022; 24(2): 307–318. DOI: 10.1016/j.jim.2021.09.010
 36. Ishiwa S., Sato M., Morisada N., Nishi K., Kanamori T., Okutsu M. et al. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(8): 1457–1464. DOI: 10.1007/s00467–019–04230-w
 37. Katsoufis C.P., DeFreitas M.J., Infante J.C., Castellán M., Cano T., Safina Vaccaro D. et al. Risk Assessment of Severe Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): A Birth Cohort. *Front Pediatr* 2019; 7: 182. DOI: 10.3389/fped.2019.00182
 38. Rodríguez M.M., Gómez A.H., Abitbol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm

- Infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(1): 17–25. DOI: 10.1007/s10024-003-3029-2
39. Миронова А.К., Османов И.М., Захарова И.Н., Пыков М.И., Туманова Е.Л., Морозов С.Л. и др. Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Медицинский Совет* 2021; 17: 182–190. [Mironova A.K., Osmanov I.M., Zakharova I.N., Pykov M.I., Tumanova E.L., Morozov S.L. et al. Clinical and echographic signs of acute kidney injury in children born with very low and extremely low body weight. *Meditinskii Sovet* 2021; 17: 182–190. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-182-190
40. Parvex P., Combescure C., Rodriguez M., Birraux J., Girardin E. Evaluation and predictive factors of renal function progression using cystatin C and creatinine in neonates born with CAKUT. *Clin Nephrol* 2014; 81(05): 338–344. DOI: 10.5414/CN10814941. Piscione T.D., Rosenblum N.D. The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development: The malformed kidney. *Clin Genet* 1999; 56(5): 342–357. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.560502.x
41. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 106–112. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Morozov S.L. Non-antibacterial alternative interventions for urinary tract infections in children. Part 1. Suppression of microbial initiation of inflammation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(1): 106–112. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-106-112
42. Морозов С.Л., Длин В.В. Пиелонефрит у детей. Современный взгляд на проблему. *Практика педиатра* 2020; 1: 32–39. [Morozov S.L., Dlin V.V. Pyelonephritis in children. Modern view of the problem. *Praktika pediatria* 2020; 1: 32–39. (in Russ.)]
43. Canning D.A. Re: Prenatal Renal Parenchymal Area as a Predictor of Early End-Stage Renal Disease in Children with Vesicoamniotic Shunting for Lower Urinary Tract Obstruction. *J Urol* 2020; 204(5): 1083–1083. DOI: 10.1097/JU.0000000000001254

Поступила: 05.09.23

Received on: 2023.09.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-лабораторная характеристика новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, перенесших COVID-19 во время беременности

С.В. Бычкова, Г.Б. Мальгина, Г.Н. Чистякова, Г.В. Якорнова, Е.Г. Дерябина, М.М. Дьякова, Н.И. Назарова, Г.Х. Ягубова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical and laboratory characteristics of newborns from mothers with gestational diabetes mellitus and COVID-19 during pregnancy

S.V. Bychkova, G.B. Malgina, G.N. Chistyakova, G.V. Yakornova, E.G. Deryabina, M.M. Dyakova, N.I. Nazarova, G.H. Yagubova

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Данные о течении беременности, осложненной инфицированием вирусом SARS-CoV-2, состоянии плода и новорожденного представляют большой интерес для неонатологов и педиатров.

Цель исследования. Оценка клинико-лабораторных особенностей течения раннего неонатального периода и отдельных показателей здоровья в младенческом возрасте у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, перенесших COVID-19 во время беременности.

Материалы и методы. Две группы доношенных новорожденных, беременность матерей которых осложнилась гестационным сахарным диабетом, сравнивали в подобранных парах (каждая группа включала 80 пациентов). В 1-й группе у матерей во время беременности диагностировали COVID-19, во 2-й группе у матерей COVID-19 не наблюдался. В возрасте 9 мес жизни детей был проведен анализ амбулаторных карт и проведен анкетированный опрос матерей. Использованы методики сбора и обработки информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2016 для Windows 7, IBM SPSS Statistics v22.

Результаты. Инфекция COVID-19 во время беременности ассоциируется с большей частотой дыхательных и неврологических нарушений у новорожденного, с проблемами энтерального кормления. В периферической крови новорожденных показатели укладывались в пределы референсных значений, но отмечалось снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и повышение фракции сегментоядерных нейтрофилов. В возрасте 9 мес у детей 1-й группы масса тела и окружность головы были больше, отмечена более высокая хроническая заболеваемость, в связи с чем дети состояли на диспансерном учете у невролога, кардиолога и эндокринолога.

Выводы. Выявлены клинические и лабораторные особенности ранней неонатальной адаптации детей от матерей с гестационным сахарным диабетом и COVID-19 во время беременности. Не доказано более тяжелое течение диабетической фетопатии у детей от женщин, перенесших COVID-19 во время беременности. Более высокая хроническая заболеваемость в младенческом возрасте требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: новорожденные, новая коронавирусная инфекция COVID-19, исходы беременности, гестационный сахарный диабет, ранний неонатальный период.

Для цитирования: Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Якорнова Г.В., Дерябина Е.Г., Дьякова М.М., Назарова Н.И., Ягубова Г.Х. Клинико-лабораторная характеристика новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, перенесших COVID-19 во время беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 24–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-24-30

Data on the course of pregnancy complicated by SARS-CoV-2 infection, and the condition of the fetus and newborn are of great interest to neonatologists and pediatricians.

Purpose. The study aimed at evaluating the clinical and laboratory features of the early neonatal period and individual health indicators in infancy in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus and COVID-19 during pregnancy.

Materials and Methods. Two groups of full-term newborns whose mothers' pregnancy was complicated by gestational diabetes mellitus were compared in matched pairs (each group included 80 patients). In the first group of newborns, COVID-19 was diagnosed in mothers during pregnancy, in the second group, COVID-19 was not observed in mothers. At the age of 9 months, an analysis of outpatient medical records was carried out and a questionnaire survey of mothers was conducted. The methods of collecting and processing information using the Microsoft Excel 2016 software package for Windows 7, IBM SPSS Statistics v22 were used.

Results. COVID-19 infection during pregnancy is associated with a higher frequency of respiratory and neurological disorders in the newborn, and with problems of enteral feeding. In the peripheral blood, the indices fell within the limits of reference values, but there was a decrease in leukocytes, platelets and an increase in the fraction of segmented neutrophils. At the age of 9 months, the children of the main group had a larger body weight and head circumference, a higher incidence of chronic morbidity was noted, and the children were registered with a neurologist, cardiologist and endocrinologist.

Conclusions. Clinical and laboratory features of early neonatal adaptation of children from mothers with gestational diabetes mellitus and COVID-19 during pregnancy were revealed. A more severe course of diabetic fetopathy has not been proven in children from women who suffered COVID-19 during pregnancy. The higher incidence of chronic morbidity in infancy requires further study.

Key words: newborns, COVID-19, pregnancy outcome, gestational diabetes mellitus, early neonatal period.

For citation: Bychkova S.V., Malgina G.B., Chistyakova G.N., Yakornova G.V., Deryabina E.G., Dyakova M.M., Nazarova N.I., Yagubova G.H. Clinical and laboratory characteristics of newborns from mothers with gestational diabetes mellitus and COVID-19 during pregnancy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(6):24–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-24-30

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) расценивается как чрезвычайная ситуация мирового масштаба, причем опасность представляют как сама инфекция, так и ее отдаленные последствия. Особого внимания заслуживает исследование течения и исходов беременности у женщин, перенесших COVID-19 [1]. Так, большой научный интерес представляют наблюдения, описывающие связь вируса SARS-CoV-2 и нарушения углеводного обмена у беременных женщин. Все исследователи сходятся во мнении, что с началом пандемии увеличилась частота нарушений углеводного обмена, в том числе гестационного сахарного диабета [2, 3]. По данным Е.Л. Mirsky и соавт. [4], во время пандемии COVID-19 гестационный сахарный диабет был диагностирован у 12,2% пациенток по сравнению с 9,9% пациенток до пандемии COVID-19 ($p < 0.001$). N. Auger и соавт. [5] также отмечают, что число случаев гестационного сахарного диабета было больше во время первой (13,2 на 100 родов) и второй (14,3 на 100 родов) волн пандемии, чем в период до нее (12,4 на 100 родов). Риск развития гестационного сахарного диабета увеличился как во время первой (относительный риск — ОР 1,05; 95% доверительный интервал — ДИ 1,02–1,09), так и во время второй волн (ОР 1,14; 95% ДИ 1,10–1,18) по сравнению с периодом до пандемии [5].

В изученных работах нет единого мнения об основных причинах увеличения частоты развития гестационного сахарного диабета во время пандемии. Одни авторы считают, что причиной может

служить непосредственно вирус, так как доказано, что SARS-CoV-2 может оказывать прямое и косвенное влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы и чувствительность к инсулину. При этом влияние COVID-19 связано как с острой инфекцией, так и с ее лечением (например, глюкокортикоидами), аутоиммунными реакциями, персистенцией вируса во многих органах, включая жировую ткань, дисфункцией эндотелия и воспалением [6]. Другие исследователи доказали, что пациенты, имевшие нарушения углеводного обмена, более склонны к инфекции SARS-CoV-2 и чаще болеют COVID-19 [7, 8]. Установлено, что у женщин, беременность которых осложнилась гестационным сахарным диабетом, риск заболевания COVID-19 увеличился на 19%. У женщин с прегестационным сахарным диабетом риск заболевания COVID-19 был почти в 2 раза выше, а у женщин с избыточной массой тела или ожирением риск увеличивался на 20%. Риск заболевания COVID-19 у женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин, значительно увеличивался (ОР 1,79; 95% ДИ 1,06–3,01), независимо от того, имели они нормальный индекс массы тела или избыточную массу тела [7, 8]. Третье альтернативное мнение заключается в том, что увеличение частоты развития гипергликемии во время беременности могло быть вызвано воздействием не вируса, а вредных жизненных стрессоров во время пандемии, которые предрасполагали к нарушениям метаболизма глюкозы у женщин. Беременные во время пандемии испытывали повышенный уровень тревоги. Проспективные исследования показали, что у женщин, перенесших изоляцию на поздних сроках беременности, наблюдались признаки метаболических нарушений, включая более высокий уровень глюкозы в крови и более низкие, чем в контрольной группе, уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, независимо от наличия гестационного сахарного диабета [9, 10]. Таким образом, этиология сахарного диабета после COVID-19 является многофакторной и включает факторы, связанные с характеристиками пациентки (например, возраст и состояние здоровья), а также с последствиями пандемии для личности (психосоциальный стресс) и для общества (меры сдерживания) [6].

Результаты представленных научных работ по оценке состояния здоровья новорожденных также неоднозначны. В проспективном исследовании M. Wilk и соавт. (2021) [11] показано, что новорожденные от матерей с гестационным сахарным диабетом не имели различий в оценке по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения, независимо от того, перенесли ли матери во время беременности COVID-19. Масса новорожденных при рождении также была одинаковой в обеих исследуемых группах (3217 ± 721 г против 3252 ± 701 г; $p = 0,92$), дети также не отличались по частоте развития перинатальных

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., рук. научного отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–8892–7585
e-mail: simomm@mail.ru; bychkovasv@niiommm.ru

Мальгина Галина Борисовна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, директор Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–5500–6296

Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, рук. научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–0852–6766

Дьякова Мария Михайловна — мл. науч. сотр. отделения антенатальной охраны плода Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0001–7911–6783

Якорнова Галина Валерьевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0003–1756–9511

Дерябина Елена Геннадьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отделения антенатальной охраны плода Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 000–0001–8955–5085

Назарова Нонна Интигамовна — врач-неонатолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0009–0002–7171–0122

Ягубова Гандаб Хагани Кызы — врач-неонатолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0009–0005–3518–4334

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

осложнений, таких как недоношенность, макросомия, гипогликемия ($p=0,17$). В исследовании J.R. Violante-Cumpra и соавт. [12] отмечено, что макросомия, гипогликемия, дыхательные расстройства и другая патология, характерная для новорожденных от женщин с нарушением углеводного обмена, чаще отмечалась у детей от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности [12]. Делается вывод, что прогноз для новорожденного связан с сопутствующими заболеваниями матери (гестационный сахарный диабет и ожирение) в большей степени, чем с COVID-19.

Таким образом, накопленной в настоящее время информации недостаточно для полной всесторонней оценки влияния новой коронавирусной инфекции на течение гестационного сахарного диабета для матери и плода, прогнозирования отдельных рисков заболеваний новорожденного и их отдаленных последствий.

Цель исследования: оценка клинико-лабораторных данных, особенностей течения раннего неонатального периода и отдельных показателей здоровья в младенческом возрасте у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, перенесших COVID-19 во время беременности.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное когортное сравнительное одноцентровое открытое исследование, в которое были включены 160 новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, наблюдавшихся в Уральском научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества. Использовано положение для обсервационных исследований STROBE [13]. Всем пациенткам проводили необходимые клинические и лабораторные исследования в рамках общепринятых стандартов и существующих методических рекомендаций. О тяжести состояния судили по клинической картине, данным рентгенологических и лабораторных исследований.

Гестационный сахарный диабет у матери диагностировали согласно критериям Российского национального консенсуса [14]. Лечение гестационного сахарного диабета включало диету с исключением легкоусвояемых углеводов и самоконтроль гликемии с помощью глюкометра. Критерии исключения матерей из исследования: сахарный диабет и нарушения углеводного обмена, существовавшие до беременности, манифестный сахарный диабет, выявленный во время беременности, инсулинотерапия.

Две группы доношенных новорожденных, наблюдавшихся в системе «Мать и дитя», выписанных домой на 3–5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии, сравнивали в подобранных парах в однородных таблицах сопряженности (метод случай–контроль). В 1-ю (основную) группу вошли 80 новорожденных от матерей с гестационным сахарным

диабетом, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию на разных сроках беременности.

Во 2-ю (контрольную) группу вошли 80 новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, которые не болели острыми респираторными вирусными инфекциями и новой коронавирусной инфекцией в течение настоящей беременности.

Число мальчиков и девочек в обеих группах достоверно не различалось. Матери обследуемых детей основной группы перенесли COVID-19 легкой и средней степени тяжести, женщины с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции не были включены в исследование. Все дети родились после констатации клинического выздоровления матери и отрицательного теста ПЦР к SARS-CoV-2 (исследования образцов носоглоточного/ротоглоточного экссудата).

В I триместре беременности новую коронавирусную инфекцию перенесли 20 (25%) женщин, во II триместре — 46 (57,5 %) и в III триместре — 14 (17,5%). В среднетяжелой форме с подтвержденной пневмонией и кислородозависимостью перенесли новую коронавирусную инфекцию 26 (32,5%) женщин. Гестационный сахарный диабет у 21 (26,3%) был подтвержден до заболевания COVID-19, тогда как у 59 (73,7%) женщин гестационный сахарный диабет был диагностирован в течение 3–4 нед после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Обследованные женщины обеих групп были сопоставимы по социальному статусу, возрасту, индексу массы тела до беременности, прибавке массы тела во время беременности. Гестационный сахарный диабет у всех женщин был компенсирован на диете.

Для оценки отдельных показателей здоровья детей в возрасте 9 мес жизни был проведен анализ амбулаторных карт формы 112/у ($n=160$). Оценивали антропометрические данные детей, характер вскармливания, заболеваемость, частоту постановки на учет и наблюдение у профильного специалиста. Кроме того, проведен анкетированный опрос матерей. Статистически значимые показатели проанализированы.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол № 12 от 21.09.2021 г.) Исследуемые были проинформированы о предстоящих обследованиях и ходе лечения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Основным ограничением этого исследования является возможность систематической ошибки отбора из-за одноцентрового характера исследования.

Для статистического анализа и построения графиков применяли пакет компьютерных программ Microsoft Excel (2010), SPSS Statistics версия 22.0

(IBM Microsoft, США). В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Данные были представлены в виде *Me* (медиана) с указанием 25-го и 75-го процентилей [Q1; Q3] или в виде абсолютного значения *n* и относительной величины в процентах (%). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с использованием критерия *U* Манна–Уитни, критерия Стьюдента, качественных признаков — с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления шансов наступления определенного события у пациентов основной группы, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к группе сравнения проводили расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Основными особенностями течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом, перенесших COVID-19, были хроническая инфекция — кольпит, бактериальный вагиноз (ОШ 6,88 [1,48; 31,84]; $p=0,005$), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ОШ 5,51 [1,77; 17,14]; $p=0,001$). Средний срок родоразрешения составил 39,5 нед в обеих группах. Антропометрические показатели новорожденных не имели различий в группах. В 1-й группе средняя масса тела при рождении была 3485 г (3260–3695 г),

во 2-й группе — 3385 г (3167,5–3765 г; $p=0,21$). Большинство новорожденных имели гармоничное физическое развитие. При оценке состояния детей при рождении по шкале Апгар статистически значимых отличий не выявлено. На 1-й минуте жизни в обеих группах оценка составила 7 баллов (7–7 баллов), на 5-й минуте — 8 баллов (8–8 баллов).

При анализе клинических характеристик новорожденных установлено, что респираторный дистресс-синдром статистически значимо чаще наблюдался у новорожденных 1-й группы. Выявлены другие нарушения течения перинатального периода, отличавшие детей 1-й группы: внутрижелудочковые кровоизлияния, асфиксия умеренной и средней степени тяжести и проблемы вскармливания новорожденного, такие как срыгивания, рвота, вялое сосание (табл. 1).

В периферической крови у новорожденных основной группы все показатели укладывались в пределы возрастной нормы, однако отмечалось снижение содержания лейкоцитов, тромбоцитов и повышение фракции сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с таковыми во 2-й группе новорожденных (табл. 2). В биохимическом анализе крови в 1-е сутки жизни отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы ($p=0,001$), а на 3-и сутки жизни — уровня прямого билирубина ($p=0,005$). В 1-е сутки жизни не отмечено более высокой частоты эпизодов гипогликемии у детей 1-й группы.

Полученные статистически значимые различия по динамике уровня глюкозы на 2-е сутки жизни, вероятно, связаны с более частым назначе-

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдаемых детей
Table 1. Clinical characteristics of the children

Нозологические формы	Число случаев, абс. (%)		<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
	1-я группа (<i>n</i> =80)	2-я группа (<i>n</i> =80)		
Заболевания органов дыхания				
Р 22. Дыхательное расстройство новорожденного	14 (17,5)	3 (3,8)	0,009	5,44 (1,5—19,77)
Заболевания нервной системы				
Р 20. Внутриутробная гипоксия	8 (10,1)	6 (7,5)	0,59	1,39 (0,45—4,26)
Р 21.1. Асфиксия умеренной и средней степени тяжести	12 (15)	4 (5)	0,035	3,35 (1,03—10,88)
Р 91. Нарушения церебрального статуса новорожденного	17 (21,3)	25 (31,3)	0,15	0,59 (0,29—1,21)
Р 52.0. Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени	8 (10,0)	1 (1,25)	0,017	8,77 (1,07—71,91)
Заболевания крови и сердечно-сосудистой системы				
Р 61.4. Другие врожденные анемии	3 (3,8)	6 (7,5)	0,303	2,08 (0,52—8,63)
Другие патологии				
Р 92. Проблемы вскармливания новорожденного	16 (20)	4 (5)	0,004	4,75 (1,51—14,92)
Р 59. Гипербилирубинемия	14 (17,5)	7 (8,8)	0,101	2,12 (0,84—5,81)
Р 54.5. Кровоизлияния в кожу	2 (2,5)	4 (5)	0,405	0,49 (0,87—2,74)
Р 12.0. Кефалогематома	0	2 (2,5)	0,155	0,97 (0,94—1,01)

Примечание. Общее число случаев не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного пациента. *p* — для различий между показателями групп исследования (критерий χ^2).

нием инфузионной терапии, компонентом которой является 10% раствор глюкозы, и которую получал 21 ребенок (26,2%) в 1-й группе и 12 (15,0%) детей во 2-й группе ($p=0,079$). Инфузионная терапия проводилась с целью частичного парентерального питания и как компонент терапии дыхательных и неврологических нарушений, чаще встречающихся у новорожденных 1-й группы (табл. 3).

При оценке атропометрических данных детей в возрасте 9 мес жизни установлено, что в группах имелись отличия по массе тела и окружности головы. Эти показатели были выше в основной группе (табл. 4). В основной группе число детей, находящихся на естественном вскармливании, было несколько больше — 46 (57,5%), чем в контрольной группе — 38 (47,5%; $p=0,19$).

В возрасте 9 мес в жизни отмечалась более высокая частота соматической и неврологической заболеваемости у детей, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию во время беременности (ОШ5,60 [2,15; 14,59]; $p=0,001$). На диспансерном учете у профильных специалистов состояли 25

(31,2%) детей 1-й и 6 (7,5%) детей 2-й группы. Находилось под наблюдением детского невролога 12 детей (15%) основной и 6 (7,5%) контрольной группы обследуемых детей с синдромом двигательных нарушений, синдромом повышенной внутричерепной гипертензии, синдромом вегетативных дисфункций.

В 1-й группе 10 (12,5%) детей находились под наблюдением кардиолога с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, во 2-й группе таких детей не было ($p=0,046$). На учете у эндокринолога по причине нарушений углеводного обмена (гипергликемия) с предположительным диагнозом сахарный диабет 1-го типа состояли 3 (3,75%) ребенка 1-й группы, во 2-й группе таких детей не было ($p=0,040$). Продолжали наблюдаться у эндокринолога 38 (47,5%) матерей основной группы и 17 (21,2%) матерей контрольной группы после беременности ($p>0,001$), при этом у 11 (13,75%) женщин в 1-й группе и у 3 (3,75%) во 2-й был диагностирован сахарный диабет 2-го типа (ОШ 4,09 [1,09; 15,27]; $p=0,01$).

Анализируя данные литературы, мы не нашли доказательств более тяжелого течения гестацион-

Таблица 2. Показатели гемограммы наблюдаемых детей в 1-е сутки жизни

Table 2. Hemogram indicators of children on the 1st day

Показатель	1-я группа (n=80)	2-я группа (n=80)	p
Гемоглобин, г/л	183,5 [173; 200,25]	178,5 [167,75; 188,75]	0,248
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,61 [4,32; 5,06]	4,70 [4,37; 5,01]	0,780
Гематокрит, %	47,85 [44,27; 51,75]	49,0 [45,17; 53,32]	0,073
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	16,79 [14,51; 18,65]	19,63 [16,78; 22,79]	<0,001
Эозинофилы, %	3,0 [2,0; 4,0]	2 [1,0; 3,0]	0,130
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5 [2,0; 7,0]	5,0 [3,5; 6,0]	0,388
Сегментоядерные нейтрофилы, %	58,0 [50,25; 66,0]	55,0 [48,25; 62,0]	0,014
Лимфоциты, %	23 [20,0; 32,0]	26,7 [21,0; 30,25]	0,274
Моноциты, %	9,5 [8,0; 12,0]	9,5 [7,0; 10,0]	0,009
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	242,5 [193,75; 292]	273,5 [226; 289,5]	0,010

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3].

Таблица 3. Динамика уровня глюкозы крови

Table 3. Dynamics of glucose level

Уровень глюкозы, ммоль/л	1-я группа (n=80)	2-я группа (n=80)	p
Через 2 ч жизни	3,4 [3,0; 3,92]	3,6 [2,9; 4,12]	0,410
На 2-е сутки жизни	3,6 [3,2; 3,92]	3,3 [3,0; 3,7]	0,034

Примечание. p — для различий между показателями групп исследования (критерий U Манна–Уитни для независимых выборок). Данные представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3].

Таблица 4. Основные антропометрические показатели у детей в возрасте 9 мес

Table 4. The main anthropometric indicators at 9 months

Показатель	1-я группа (n=80)	2-я группа (n=80)	p
Масса, г	10000,0 [9250; 10300]	9300 [8000; 10600]	0,005
Рост, см	70 [68,5; 73,0]	72 [69,0; 74,0]	0,134
Окружность головы, см	49,0 [47,7; 52,2]	46,5 [44,0; 48,0]	0,009

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3].

ного сахарного диабета у беременных, перенесших COVID-19. Известно, что именно длительность и тяжесть гипергликемии у матери способствует развитию нарушений ранней неонатальной адаптации (дыхательные расстройства, макросомия, гипогликемия), которые объединены в диагноз «синдром новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом» (Р 70.0). В нашем исследовании не выявлено более частой макросомии или гипогликемии при рождении в группе детей, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию. Однако доказаны особенности течения раннего неонатального периода, такие как высокая частота дыхательных нарушений, срыгиваний и других проблем энтерального питания, внутрижелудочковых кровоизлияний I степени, в связи с чем в этой группе новорожденных чаще назначалась инфузионная терапия. Снижение уровня тромбоцитов по сравнению с таковым в группе новорожденных, матери которых не болели новой коронавирусной инфекцией во время беременности, вероятно, можно объяснить теми же патогенетическими механизмами, которыми объясняется ассоциированная с COVID-19 коагулопатия. Помимо того что тромбоциты расходуются на тромбообразование, коронавирус может влиять на элементы костного мозга, приводя в тяжелых случаях к аномальному гемопоэзу, или запускать аутоиммунный ответ на клетки костного мозга [15]. В нашем случае изменения были выражены неярко, а клиническая картина проявлялась только увеличением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний I степени. Изменения уровня других лабораторных показателей общего анализа крови (снижение содержания лейкоцитов и повышение фракции сегментоядерных нейтрофилов) также ассоциируются с опосредованным влиянием вируса SARS-CoV-2 во время беременности матери. Аналогичные клинические и лабораторные изменения у новорожденных отмечены и в других исследованиях, описывающих беременность и исходы у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию, гестационный процесс у которых не осложнялся гестационным сахарным диабетом [16, 17].

Увеличение массы тела и больший рост окружности головы, наблюдаемые в возрасте 9 мес, можно связать с повышенной частотой внутричерепной гипертензии у 9 (11,2%) детей в 1-й группе и 2 (2,5%) во 2-й группе ($p=0,01$) и гидроцефалии у 3 (3,75%) детей только в 1-й группе ($p=0,40$), а также с особенностями метаболического и эндокринного статуса, что подтверждается более высокой неврологической,

кардиологической и эндокринологической заболеваемостью в основной группе. Вызывает настороженность и требует дальнейшего наблюдения высокая частота эндокринной патологии в основной группе детей. В популяции неонатальный сахарный диабет — редкое состояние, встречающееся с частотой 1:300 000–400 000, в 80% случаев нарушения носят транзиторный характер [18]. Однако в настоящее время появились публикации о более высоком риске развития сахарного диабета 1-го типа у детей, перенесших COVID-19, вероятно, связанном с долгосрочными аутоиммунными осложнениями новой коронавирусной инфекции [19].

Перспективной для изучения остается тема отдаленных последствий COVID-19, когда в неонатальном периоде последствия перенесенной матерью новой коронавирусной инфекции для новорожденного проявляются не столь выражено, а с ростом ребенка при оценке отдаленных исходов формируется хроническая патология.

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что доношенные дети от женщин с гестационным сахарным диабетом, которые перенесли COVID-19 во время беременности, выписанные из перинатального центра на 3–5-е сутки жизни, имеют особенности периода ранней неонатальной адаптации. У детей этой группы чаще отмечались респираторный дистресс-синдром, большая частота внутрижелудочковых кровоизлияний, асфиксия умеренной и средней степеней тяжести, а также проблемы вскармливания новорожденного. Доказано, что в периферической крови у всех новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию, все показатели укладывались в пределы возрастной нормы, однако отмечалось снижение содержания лейкоцитов, тромбоцитов и повышение фракции сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с таковыми в контрольной группе новорожденных. Более частых эпизодов гипогликемии в первые сутки жизни не зарегистрировано. При этом различия в ряде биохимических показателей и в более высоком уровне глюкозы на 2-е сутки жизни, вероятно, связаны с более частым назначением инфузионной терапии, применяемой для коррекции сопутствующей перинатальной патологии. В возрасте 9 мес обнаружены различия между группами по антропометрическим показателям и высокая неврологическая, сердечно-сосудистая и эндокринологическая заболеваемость.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Гришкина А.А., Пепеляева Н.А., Ольков С.С. и др. Новая коронавирусная инфекция в I триместре беременности: перинатальные и материнские последствия. Акушер-

ство и гинекология. 2022; 12: 90–99. [Malgina G.B., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Grishkina A.A., Pepelyaeva N.A., Olkov S.S. et al. New coronavirus infection in the first trimester of pregnancy: perinatal and maternal consequences.

- Akusherstvo i ginekologiya 2022; 12: 90–99. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2022.212
2. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19. Сахарный диабет. 2020; 23(3): 229–234. [Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Skljaniak I.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in patients with COVID-19. Sakharnyi diabet. 2020; 23(3): 229–234. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM12485
 3. Radan A.P., Fluri M.M., Nirgianakis K., Mosimann B., Schlatter B., Raio L. et al. Gestational diabetes is associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: A case-control study. Diabetes Metab. 2022; 48(4): 101351. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101351
 4. Mirsky E.L., Mastronardi A.M., Paudel A., Young M.L., Zite N.B., Maples J.M. The COVID-19 pandemic and prevalence of gestational diabetes: Does gestational weight gain matter? Am J Obstet Gynecol MFM. 2023; 5(5): 100899. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.100899
 5. Auger N., Wei S.Q., Dayan N., Ukah U.V., Quach C., Lewin A. et al. Impact of Covid-19 on rates of gestational diabetes in a North American pandemic epicenter. Acta Diabetol. 2023; 60(2): 257–264. DOI: 10.1007/s00592–022–02000–z
 6. Kim S.H., Arora I., Hsia D.S., Knowler W.C., LeBlanc E., Mylonakis E. et al. New-Onset Diabetes after COVID-19. J Clin Endocrinol Metab. 2023; dgad284. DOI: 10.1210/clinem/dgad284
 7. Eskenazi B., Rauch S., Iurlaro E., Gunier R.B., Rego A., Gravett M.G. et al. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study. Am J Obstet Gynecol. 2022; 227(1): 74.e1–74.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.032
 8. Zheng W., Wang J., Zhang K., Liu C., Zhang L., Liang X. et al. Maternal and infant outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus in the COVID-19 era in China: Lessons learned. Front Endocrinol. 2022; 13: 982493. DOI: 10.3389/fendo.2022.982493
 9. Zanardo V., Tortora D., Sandri A., Severino L., Mesirca P., Straface G. COVID-19 pandemic: Impact on gestational diabetes mellitus prevalence. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 183: 109149. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109149
 10. Cauldwell M., Van-de-L'Isle Y., Watt Coote I., Steer P.J. Seasonal and SARS-CoV-2 pandemic changes in the incidence of gestational diabetes. BJOG. 2021; 128(11): 1881–1887. DOI: 10.1111/1471–0528.16779
 11. Wilk M., Surowiec P., Matejko B., Zieba-Parkitny J., Cyganek K., Huras H., Malecki M.T. Diabetes Management Delivery and Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus during the First Wave of the 2020 COVID-19 Pandemic: A Single-Reference Center Report. J. Diabetes Res. 2021; 2021: 5515902. DOI: 10.1155/2021/5515902
 12. Violante-Cumpa J.R., Lavallo-González F.J., Mancillas-Adame L.G., Avila-Hipolito E.D., Violante-Cumpa K.A. Gestational diabetes mellitus and COVID-19, clinical characteristics and review of the literature. Prim Care Diabetes. 2021; 15(5): 887–889. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.07.016
 13. Von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008; 61(4): 344–349. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
 14. Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет [Электронный ресурс]. Москва, 2020. [Clinical recommendations. Gestational diabetes mellitus [Electronic resource]. Moscow, 2020. (in Russ.)] Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ Ссылка активна на 08.06.2023
 15. Задумина Д.Н., Скворцов В.В. Изменение гематологических показателей при COVID-19. Лечащий врач. 2022; 11 (25): 30–36. [Zadumina D.N., Skvortsov V.V. Changes in hematological parameters in COVID-19. Lechashchiy Vrach. 2022; 11 (25): 30–36. (in Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005
 16. Raschetti R., Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Loi B., Benachi A., De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. Nat Commun. 2020; 11(1): 5164. DOI: 10.1038/s41467–020–18982–9
 17. Модель Г.Ю., Токовая И.А., Еремина О.В., Ланита А.Р. Особенности выхаживания новорожденных от матерей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях регионального перинатального центра. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(3): 8–15. [Model G.Yu., Tokovaya I.A., Eremina O.V., Lapita A.R. Features of nursing newborns from mothers with a new coronavirus infection COVID-19 in the conditions of a regional perinatal center. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2022; 10(3): 8–15. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2022–10–3–8–15
 18. Polak M., Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol. 2004; 9(1): 59–65. DOI: 10.1016/S1084–2756(03)00064–2
 19. Kendall E.K., Olaker V.R., Kaelber D.C., Xu R., Davis P.B. Association of SARS-CoV-2 Infection With New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021. JAMA Netw Open. 2022; 5(9): e2233014. DOI: 10.1001/jamanet-workopen.2022.33014

Поступила: 20.06.23

Received on: 2023.06.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Факторы риска формирования высокой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Е.М. Михеева¹, Н.И. Пенкина², А.Д. Юдицкий²

¹БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск Россия;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Risk factors for the formation of high morbidity of viral infections in children born as a result of assisted reproductive technologies

E.M. Mikheeva, N.I. Penkina, A.D. Yuditskiy

¹First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Высокая заболеваемость респираторными вирусными инфекциями у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возрастов представляет актуальную проблему для практического здравоохранения.

Цель исследования. Выявление факторов, влияющих на формирование группы часто болеющих в раннем возрасте детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 60 часто болеющих детей первых 3 лет жизни, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. В группу сравнения вошли 22 ребенка аналогичного возраста, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий, не относящихся к группе часто болеющих.

Результаты. Среди эндогенных факторов риска, влияющих на повышенную частоту развития острых респираторных инфекций у детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, наиболее значимы следующие: внутриутробная гипотрофия ($p=0,026$), раннее начало искусственного вскармливания ($p=0,003$), аллергические заболевания ($p=0,049$). Экзогенными факторами риска формирования группы часто болеющих детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, служат воздействие антибактериальной терапии на иммунную систему ребенка, отсутствие вакцинации против гемофильной инфекции и гриппа.

Заключение. Часто болеющие дети нуждаются в комплексном обследовании для выявления фоновых состояний, своевременной вакцинации, обоснованном назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: часто болеющие дети, вспомогательные репродуктивные технологии, острые респираторные инфекции, иммунитет.

Для цитирования: Михеева Е.М., Пенкина Н.И., Юдицкий А.Д. Факторы риска формирования высокой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Рос. вестн. перинатол. и педиатр 2023; 68:(6): 31–35. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-31-35

The high incidence of respiratory viral infections in children of early, preschool, and primary school age is an urgent problem for practical health care.

Purpose. The purpose of the study was to investigate factors contributing to the formation of a group of children who are frequently ill at an early age, born as a result of assisted reproductive technologies.

Materials and Methods. The observation group consisted of 60 frequently ill children of the first three years of life born as a result of assisted reproductive technology application. The comparison group consisted of 22 children of similar age born using assisted reproductive technologies, not belonging to the group of frequently ill.

Results. Among the endogenous risk factors affecting the increased frequency of acute respiratory infections in children born with the help of assisted reproductive technologies, the most significant are the following: intrauterine hypotrophy ($p=0.026$), early initiation of formula feeding ($p=0.003$), allergic diseases ($p=0.049$). Exogenous risk factors for the formation of a group of frequently ill children born with the use of assisted reproductive technologies are the effect of antibiotic therapy on the child's immune system, the lack of vaccination against hemophilic infection.

Conclusion. Frequently ill children require a comprehensive examination to identify background conditions, timely vaccination, and reasonable prescription of antibiotic therapy.

Key words: frequently ill children, assisted reproductive technologies, acute respiratory viral infections, immunity.

For citation: Mikheeva E.M., Penkina N.I., Yuditskiy A.D. Risk factors for the formation of frequent morbidity of viral infections in children born as a result of assisted reproductive technologies. Ros Vestn perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 31–35 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-31-35

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Михеева Елена Михайловна — врач-неонатолог Первой республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0001-8440-8692

e-mail: alena-sheer@yandex.ru

426034 Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57

Пенкина Надежда Ильинична — д.м.н., проф. кафедры педиатрии

и неонатологии Ижевской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0003-4427-3900

Юдицкий Антон Дмитриевич — к.м.н., асс. кафедры педиатрии и неонатологии Ижевской государственной медицинской академии,

ORCID: 0000-0001-8547-8158

426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Одной из наиболее актуальных проблем педиатрии в последние десятилетия остается высокая заболеваемость респираторными вирусными инфекциями у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возрастов [1]. Контингент часто болеющих детей составляет от 25 до 75% детской популяции [2]. Рецидивирующие и тяжело протекающие респираторные инфекции могут вызывать нарушения физического и нервно-психического развития ребенка, формирование хронической патологии органов дыхания у 40% детей в возрасте 7–8 лет, способствуют снижению функциональной активности иммунитета [3–9].

По результатам исследований, дети, рожденные с применением вспомогательных репродуктивных технологий, нуждаются в более частом и продолжительном пребывании в стационаре в связи с наличием соматической патологии и заболеваний инфекционной этиологии [10, 11]. Основными заболеваниями, приводящими к госпитализации, были болезни среднего уха, гастроэнтериты, патология верхних дыхательных путей, обструктивные бронхиты, бронхиальная астма [12]. Возможными причинами данных состояний, по мнению авторов, служат иммунные нарушения у детей, связанные с процедурой вспомогательных репродуктивных технологий, но этот вопрос требует дальнейшего изучения [13].

Цель исследования: выявление факторов, влияющих на формирование группы часто болеющих в раннем возрасте у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено когортное нерандомизированное ретроспективное исследование с участием 82 детей, родившихся от одно- и многоплодной беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей, на протяжении первых 3 лет жизни. Все дети рождены в Первой республиканской клинической больнице Минздрава Удмуртской Республики.

Группу наблюдения составили 60 часто болеющих детей первых 3 лет жизни, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, а группу сравнения — 22 ребенка аналогичного возраста, рожденные с применением вспомогательных репродуктивных технологий, не относящиеся к группе часто болеющих детей. Критериями включения в группу наблюдения были более четырех эпизодов острых респираторных вирусных инфекций на первом году жизни, на 1–3 годах жизни — более шести таких эпизодов в год; тяжесть течения каждого случая острой респираторной вирусной инфекции, наличие осложнений, необходимость применения антибиотиков в остром периоде.

Заболеваемость детей оценивали по обращаемости в поликлинику, данным выкопировки амбулатор-

ных карт и с помощью динамического наблюдения за детьми в декретированные сроки. Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №292 от 28.02.2012). Конфликт интересов отсутствует.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США, 2006), SPSS-17. Достоверность различий между абсолютными величинами определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия относительных показателей изучали по критерию χ^2 Пирсона (с корректировкой по Йетсу и Фишеру). Различия при $p < 0,05$ расценивали как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования, у часто болеющих детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, выявлен комплекс эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на предрасположенность к рецидивирующим респираторным инфекциям. Среди эндогенных факторов риска, влияющих на повышенную частоту развития острых респираторных инфекций в этой группе детей, наиболее значимыми оказались внутриутробная гипотрофия, раннее начало искусственного вскармливания, аллергические заболевания.

Нами установлено, что 27 (45,0%) детей группы наблюдения малыми к сроку гестации родились, тогда как в группе сравнения — 5 (22,2%) детей ($\chi^2=4,924$; $p=0,026$). Средняя масса тела новорожденных детей группы наблюдения была статистически значимо меньше, чем в группе сравнения ($2455,3 \pm 692,3$ и $2829,0 \pm 501,8$ г соответственно; $T=-2,315$; $p=0,023$). По данным метаанализа, 19 исследований установлено, что дети, зачатые с помощью экстракорпорального оплодотворения, имеют низкую массу тела при рождении в 1,65 раза чаще (95% доверительный интервал — ДИ 1,56–1,75), чем дети при естественно наступившей беременности [14]. Авторы связывают это с тем, что перенос свежих эмбрионов осуществляется в цикле, с изменением уровня эстрадиола, и сопровождается, как правило, гиперстимуляцией яичников, за счет чего ухудшается восприимчивость эндометрия [15–17]. Проведенный анализ показал, что задержка внутриутробного развития у новорожденных детей повышает риск формирования группы часто болеющих детей в 1,5 раза (относительный риск — ОР 1,467; 95% ДИ 1,081–1,991).

Переход на раннее искусственное вскармливание повышает риск формирования высокой респираторной заболеваемости в 1,5 раза (ОР 1,537; 95% ДИ 1,094–2,162). На грудном вскармливании в течение первого года жизни находились 17 (28,3%) детей группы наблюдения, что было статистически значимо

меньше, чем в группе сравнения — 14 (63,6%) детей ($\chi^2=8,533$; $p=0,003$). Нарушения лактационной функции у женщин, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, связывают с наличием плацентарной недостаточности во время беременности, высокой частотой родоразрешения путем операции кесарева сечения, длительностью бесплодия более 2 лет, гиперстимуляцией гонадотропином, преждевременными родами [18–21]. Как показали исследования С. Castelli и соавт. [20], продолжительность грудного вскармливания у женщин, родивших детей с помощью экстракорпорального оплодотворения, составила 6 мес, что было меньше, чем в общей популяции. По данным А. Стомі и соавт. [22], через 6 нед после родов большинство женщин, забеременевших с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, прекратили грудное вскармливание.

Одним из факторов риска формирования высокой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, является наличие аллергических заболеваний на первом году жизни. Установлено, что при возникновении аллергической патологии у ребенка риск формирования группы часто болеющих детей выше в 1,3 раза (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,69). Среди часто болеющих детей аллергические заболевания на первом году жизни выявлены у 31 (51,6%), что статистически значимо больше, чем в группе сравнения — 6 (27,3%) детей ($\chi^2=3,868$; $p=0,049$). Согласно данным зарубежных исследований возможно возникновение эпигенетических изменений у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, связанных с развитием иммунологических заболеваний, таких как астма и аллергия [23]. Кроме того, не исключается роль таких факторов, как недоношенность, рождение малым к сроку гестации, родоразрешение путем операции кесарева сечения, в возникновении аллергических заболеваний у детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [23].

Согласно данным литературы среди эндогенных факторов, влияющих на повышенную частоту развития острых респираторных инфекций у детей, существенное значение имеют неблагоприятное течение беременности, недоношенность, перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Однако нами установлено, что патологическое течение гестационного периода было характерно для большинства обследованных детей обеих групп, без статистически значимых различий по частоте развития осложнений. Наиболее часто в обеих группах регистрировались угроза прерывания, анемия, гестоз без статистически значимых различий. Доля детей, родившихся раньше срока, была сопоставима в обеих группах — 37 (61,6%) и 10 (45,5%) соответ-

ственно ($\chi^2=1,729$; $p>0,05$). Симптомы поражения ЦНС на первом году жизни отмечены у большинства обследованных детей обеих групп — 56 (93,3%) и 18 (81,8%) соответственно ($\chi^2=2,424$; $p>0,05$).

По результатам нашего исследования, экзогенным фактором риска формирования группы часто болеющих у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, служит использование антибактериальных препаратов при неосложненном течении острых респираторных инфекций. Частое использование антибактериальных препаратов расценивается как один из факторов риска нарушения иммунной реактивности организма ребенка. В группе наблюдения на первом году жизни 38 (63,3%) детей принимали антибиотик однократно, в группе сравнения — 3 (13,6%; $\chi^2=15,903$; $p=0,000$), 8 (13,3%) детей получали антибактериальную терапию дважды, в группе сравнения — 1 (4,5%; $\chi^2=1,272$; $p>0,05$), 3 раза на протяжении первого года жизни — 4 (6,6%) ребенка (в группе сравнения — 0; $\chi^2=1,542$; $p>0,05$). На первом году жизни 29 (48,3%) детей группы наблюдения получили антибактериальную терапию при неосложненном течении острых респираторных инфекций, тогда как в группе сравнения — 5 (22,7%; $\chi^2=4,349$; $p=0,037$). Необходимо отметить, что у 15 (25,0%) детей группы наблюдения родители самостоятельно начинали антибактериальную терапию при температуре тела выше 38,5 на протяжении более 3 дней. Наиболее часто у детей группы наблюдения на амбулаторном этапе использовались аминопенициллины (47,3%), макролиды (31,6%), цефалоспорины (21,1%). Применение системной антибактериальной терапии у детей первого года жизни повышает риск формирования группы часто болеющих в 1,3 раза (ОР 1,32; 95% ДИ 1,03–1,69).

Нами установлено, что отсутствие вакцинации против гемофильной инфекции у детей грудного возраста, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, повышает респираторную заболеваемость в 2,5 раза (ОР 2,593; 95% ДИ 1,568–4,286). Иммунизацию против гемофильной инфекции на первом году жизни получили всего 10 (16,6%) детей группы наблюдения, в группе сравнения — 18 (81,8%; $\chi^2=30,387$; $p=0,000$). Необходимо отметить, что у 31 (51,6%) ребенка группы наблюдения выявлены нарушения сроков иммунизации на первом году жизни в соответствии с Национальным календарем; в группе сравнения нарушения сроков иммунизации на первом году жизни были у 6 (27,3%) детей ($\chi^2=3,868$; $p=0,049$), что было обусловлено медицинскими противопоказаниями и отказами родителей. Вакцинацию против вируса гриппа на первом году жизни получили всего 17 (28,3%) детей группы наблюдения, в группе сравнения — 14 (63,6%; $\chi^2=8,533$; $p=0,003$).

По мнению специалистов, высокие показатели обращаемости за медицинской помощью и пре-

обладание легких форм респираторных вирусных инфекций у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, связаны с особенностями отношения их родителей к здоровью своих детей, в том числе с повышенной тревожностью и склонностью к поиску болезней и их лечению [24].

Заключение

У часто болеющих детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, клинически наиболее значимыми факторами формирования рецидивирующих вирусных инфекций служат

задержка внутриутробного развития, ранний переход на искусственное вскармливание, наличие фоновых состояний, низкий охват вакцинацией против гемофильной инфекции и гриппа, частый прием антибактериальных препаратов. Таким образом, необходимы формирование мотивации у матери к грудному вскармливанию и ее обучение технике грудного вскармливания, проведение комплексного обследования часто болеющих детей для выявления фоновых состояний, своевременная их вакцинация, обоснованное назначение антибактериальной терапии, психологическое консультирование семьи.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Горелов А.В., Николаева С.В. Актуальные вопросы инфекционной респираторной патологии у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (6): 8–14. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V. Topical issues of infectious respiratory pathology in children. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99 (6): 8–14. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–8–14
2. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста. Практическая медицина 2014; 9(85): 67–71. [Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdeyeva O.S. Frequently ill children: the view of the infectious diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2014; 9(85): 67–71. (in Russ.)]
3. Авезова Г.С., Косимова С.М. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска. *European Research* 2017; 5(28):79–80. [Avezova G.S., Kosimova S.M. Frequently ill children: prevalence and risk factors. *European Research* 2017; 5(28): 79–80. (in Russ.)]
4. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России 2018; 9(3): 37–43. [Kazumian M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view on a problem children with recurrent infections» (frequently ill children) and their immune status. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii* 2018; 9(3): 37–43. (in Russ.)] DOI 10.21886/2219–8075–2018–9–3–37–43
5. Бабаян М.Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей. Медицинский совет 2014; 14: 11–13. [Babayan M.L. Frequently ill children: problems in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditsinskiy совет* 2014; 14: 11–13. (in Russ.)]
6. Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). РМЖ 2013; 21(25): 1237–1240. [Delyagin V.M. Repeated respiratory infections in children (often sick children). *RMZh* 2013; 21(25): 1237–1240. (in Russ.)]
7. Савельева Е.В., Дрововозова Ю.В., Маркова М.Ю., Мирзаянова А.Л., Фазылова И.Р. Клиническая характеристика часто болеющих детей на педиатрическом участке. Уральский медицинский журнал 2020 ;4(187): 130–132. [Saveleva E.V., Drovovozova Yu.V., Markova M.Yu., Mirzoyanova A.L., Fazylova I.R. Clinical characteristics of frequently ill children at the pediatric district. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 4(187): 130–132. (in Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.04.31
8. Feleszko W., Ruszczyński M., Zalewski B.M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(2): 200–206. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
9. Гапархоева З.М., Селиверстова Е.Н., Башкина О.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики и терапии. International scientific review 2015; 4(5): 71–75. [Gaparkhoyeva Z.M., Seliverstova E.N., Bashkina O.A. Often-ill children: problems of diagnosis and therapy. *International scientific review* 2015; 4(5): 71–75. (in Russ.)]
10. Adamson D.G., de Mouzon J., Chambers G.M., Zegers-Hochschild F., Mansour R., Ishihara O. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril* 2018; 110: 1067–1080. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.039
11. Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., de Mouzon J., Erb K., Mocanu E. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017; 32: 1957–1973. DOI: 10.1093/humrep/dex264
12. Yeung E.H., Sundaram R., Bell E.M., Druschel C., Kus C., Xie Y., Buck Louis G.M. Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age. *Hum Reprod* 2016; 31: 1621–1628. DOI: 10.1093/humrep/dew106
13. Xu X., Wu H., Bian Y., Cui L., Man Y., Wang Z. et al. The altered immunological status of children conceived by assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19(1): 171. DOI: 10.1186/s12958–021–00858–2
14. Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(5): 485–503. DOI: 10.1093/humupd/dms018
15. Chen M., Heilbronn L.K. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis* 2017; 8(4): 388–402. DOI: 10.1017/S2040174417000228
16. Qin J.-B., Sheng X.-Q., Wu D., Gao S.Y., You Y.P., Yang T.B., Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstetr* 2017; 295(2): 285–301. DOI: 10.1007/s00404–016–4250–3
17. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A., Barnhart K.T. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol* 2017; 41(6): 345–353. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.001
18. Иакашвили С.Н., Самчук П.М. Влияние гормонов плаценты на подготовку родовых путей у женщин с беременностью, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и трансплантации эмбриона, в зависимости от формы бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2017; 16 (4): 49–53. [Iakashvili S.N., Samchuk P.M. Effect of placental hormones on the preparation of the birth canal in women with pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer, depend-

- ing on the form of infertility. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2017; 16 (4): 49–53. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1726–1678–2017–4–49–53
19. Plowden T.C., Novak C.M., Spong C.Y. Disparities in obstetrical outcomes in ART pregnancies compared with natural conceptions. *Semin Reprod Med* 2013; 31(5): 340–346. DOI: 10.1055/s-0033–1348892
20. Castelli C., Perrin J., Thirion X., Comte F., Gamberre M., Courbiere B. Maternal factors influencing the decision to breastfeed newborns conceived with IVF. *Breastfeed Med* 2015; 10(1): 26–30. DOI: 10.1089/bfm.2014.0078
21. Kohl Schwartz A.S., Mitter V.R., Amylidi-Mohr S., Fassel P., Minger M.A., Limoni C. et al. The greater incidence of small-for-gestational-age newborns after gonadotropin-stimulated in vitro fertilization with a supraphysiological estradiol level on ovulation trigger day. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98(12): 1575–1584. DOI: 10.1111/aogs.13691
22. Cromi A., Serati M., Candeloro I., Uccella S., Scandroglio S., Agosti M., Ghezzi F. Assisted reproductive technology and breastfeeding outcomes: a case-control study. *Fertil Steril* 2015; 103(1): 89–94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.009
23. Wijs L.A., Fusco M.R., Doherty D.A., Keelan J.A., Hart R.J. Asthma and allergies in offspring conceived by ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021; 28(1): 132–148. DOI: 10.1093/humupd/dmab031
24. Mitter V.R., Haberg S.E., Magnus M.C. Early childhood respiratory tract infections according to parental subfertility and conception by assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2022; 37(9): 2113–2125. DOI: 10.1093/humrep/deac162

Поступила: 21.08.23

Received on: 2023.08.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ молекулярно-генетических причин врожденных пороков сердца у детей

Р.Р. Алиев¹, И.Ш. Расулов¹, П.А. Тарасова¹, Л.М. Шипилова¹, О.И. Гуменюк¹, Ю.В. Черненко¹,
О.С. Грознова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия

Analysis of molecular genetic causes of congenital heart defects in children

R.R. Aliyev¹, I.Sh. Rasulov¹, P.A. Tarasova¹, L.M. Shipilova¹, O.I. Gumeniuk¹, Yu.V. Chernenkov¹,
O.S. Groznova^{2,3}

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Charity Fund Life Genome, Moscow, Russia

В 10–20% случаев врожденные пороки сердца вызваны хромосомными аномалиями и мутацией генов.

Цель исследования. Анализ генетических причин врожденных пороков сердца у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни и результатов молекулярно-генетического исследования 15 детей с врожденными пороками сердца.

Результаты. При проведении полногеномного секвенирования ДНК у детей с врожденными пороками сердца и сосудов выявлены делеция 21q22.3 с дупликацией 4q31.1 →qter и патогенные варианты в генах *PPP1CB*, *FN1*, *PHF6*, *CITIED2*, *ARID2*, *KMT2A*, *CIT*, *JAG1*, *MED13L*, *ELN*, *CHRNA3*, *KCNK9*.

Заключение. В большинстве случаев у обследованных детей врожденные пороки сердца были обусловлены патогенными вариантами генов или хромосомными аномалиями. Наличие врожденного порока сердца служит абсолютным показанием к молекулярно-генетическому обследованию с целью уточнения происхождения заболевания и диагностики комплексной синдромальной патологии.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, полногеномное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру.

Для цитирования: Алиев Р.Р., Расулов И.Ш., Тарасова П.А., Шипилова Л.М., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Грознова О.С. Анализ молекулярно-генетических причин врожденных пороков сердца у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 36–40. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–36–40

In 10–20% of cases, congenital heart defects are caused by chromosomal abnormalities and gene mutation.

Purpose. The purpose of the study: analysis of the genetic causes of congenital heart defects in children.

Materials and Methods. The analysis of the medical history and the results of Genetics and Molecular Research (GMR) in 15 children with congenital heart defects were carried out.

Results. Genome-wide DNA sequencing in patients with congenital heart defects revealed deletion 21q22.3 with duplication 4q31.1 →qter and pathogenic variants in the genes *PPP1CB*, *FN1*, *PHF6*, *CITIED2*, *ARID2*, *KMT2A*, *CIT*, *JAG1*, *MED13L*, *ELN*, *CHRNA3*, *KCNK9*.

Conclusion. In the vast majority of cases in the examined children, congenital heart defects were caused by pathogenic gene variants or chromosomal abnormalities. Congenital heart defects are an absolute indication for cytogenetic and molecular genetic examination.

Key words: children, congenital heart defects, genome-wide sequencing, Sanger sequencing.

For citation: Aliyev R.R., Rasulov I.Sh., Tarasova P.A., Shipilova L.M., Gumeniuk O.I., Chernenkov Yu.V., Groznova O.S. Analysis of genetic causes of congenital heart defects in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(6): 36–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–36–40

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Гуменюк Ольга Игоревна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского,

ORCID: 0000–0001–5736–9624

e-mail: saroshum@mail.ru

Алиев Рашад Рагиф оглы — студент VI курса педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Расулов Ислам Шамилович — студент VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского

Тарасова Полина Александровна — студент VI курса педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Шипилова Любовь Михайловна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000–0002–8173–828X

Черненко Юрий Валентинович — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000–0002–6896–7563
410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; дир. Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В настоящее время врожденные пороки сердца занимают лидирующее место по распространенности в сравнении с другими пороками развития и служат ведущей причиной смертности детей [1–3]. По данным некоторых авторов, в структуре причин пороков сердца 10–20% отводится генетическим поломкам. Наиболее часто врожденные пороки сердца встречаются при хромосомных аномалиях — анеуплоидиях, моносомиях, трисомиях, микроделециях и микродупликациях: трисомии 21-й хромосомы (синдром Дауна), трисомии 18-й хромосомы (синдром Эдвардса), трисомии 13-й хромосомы (синдром Патау), моносомии X (синдром Шерешевского–Тернера), трисомии X (синдром Клайнфельтера), синдроме Вольфа–Хиршхорна (4p⁻), синдроме Якобсена (11q ter⁻), синдроме «кошачьего крика» (терминальная делеция 5p⁻), синдроме Вильямса (микроделеция 7q11.23) [4–8].

С развитием молекулярной генетики и доступности молекулярно-генетических исследований увеличивается количество изучаемых генов, патогенные варианты в которых приводят к нарушению развития сердца. К настоящему времени изучены гены, кодирующие транскрипционные факторы, регуляторы метилирования и гистоновых белков, белки сигнальных путей, управляющих ростом и дифференцировкой клеток тканей сердца, варианты в которых могут служить причиной формирования пороков сердца у детей [6].

Цель исследования: анализ генетических причин врожденных пороков сердца у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ историй болезни и результатов полногеномного секвенирования ДНК 15 детей в возрасте 1–18 лет с врожденными пороками сердца, состоявших на диспансерном учете у кардиолога и обследованных в клинике госпитальной педиатрии Университетской клинической больницы №1 им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Выполнено полное секвенирование генома при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни». При выявлении генетических вариантов у больных и их родителей выполняли секвенирование по Сэнгеру или хромосомный микроматричный анализ для валидации выявленного варианта и сегрегационного анализа семьи. Законные представители детей дали информированное добровольное согласие на проведение генетических исследований (полногеномного секвенирования, секвенирования по Сэнгеру, хромосомного микроматричного анализа) и представление результатов исследований в публикациях.

Результаты

У детей, включенных в исследование, диагностированы следующие врожденные пороки сердца: над-

клапанный стеноз аорты ($n=3$), вторичный дефект межпредсердной перегородки ($n=3$), перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки ($n=2$), двустворчатый клапан аорты ($n=2$), открытый артериальный проток ($n=2$), стеноз легочной артерии ($n=1$), аневризма легочной артерии ($n=1$) и коронарно-легочная фистула ($n=1$).

При проведении полногеномного секвенирования нового поколения ДНК (NGS) лишь у одного ребенка с врожденным двустворчатым клапаном аорты хромосомные и генные нарушения не обнаружены. Девочка с надклапанным стенозом аорты, прошедшая также процедуру кариотипирования, имела множественные структурные хромосомные аномалии: делецию 21q22.3 и дупликацию 4q31.1 ->qter, ответственные за развитие комплекса пороков развития. Патогенные/вероятно патогенные варианты в различных генах диагностированы у 13 детей (см. таблицу).

У всех детей и их родителей при выявлении мутаций по данным NGS-секвенирования проведено сегрегационное исследование в формате Сэнгер-трио (пробанд + родители), таким образом наличие нуклеотидного варианта валидировано. В 10 случаях детектированы варианты в генах, ассоциированных с аутосомно-доминантно наследуемыми заболеваниями, при этом у 8 пробандов варианты возникли *de novo*, что указывает на их каузативность. Двое детей (с мутациями в генах *ELN* и *ARID2*) унаследовали патогенные варианты генов от матерей. У пациента и его матери с патогенным вариантом в гене *ELN*, помимо надклапанного артериального стеноза, имелись признаки дисплазии соединительной ткани; пациенты наблюдаются кардиологом по поводу наследственного нарушения соединительной ткани. Оба пациента нуждаются в дополнительном клиническом обследовании с привлечением пульмонолога, дерматолога и других специалистов в связи с тем, что патогенные варианты этого гена ответственны за возникновение не только надклапанного артериального стеноза, но и редкой формы дисплазии соединительной ткани — синдрома Cutis laxa. У ребенка с вариантом в гене *ARID2* подтверждено наследование от матери, однако мать пробанда не обследована, отсутствует информация о ее клиническом статусе.

У пациента с коронарорегочной фистулой обнаружен вариант *de novo* в гене *PHF6*, ассоциированном с синдромом Борьсона–Форсмана–Лемана (X-сцепленное рецессивное наследование). Синдром проявляется множественной симптоматикой, что требует наблюдения специалистов различного профиля.

У 2 детей выявлены варианты в генах, связанных с заболеваниями, которые имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Ребенок с вариантами в гене *CHRNA3* является компаунд-гетерозиготой, что поддерживает каузативность генетических данных (родители не обследованы). Мутации гена *CHRNA3*

Таблица. Данные полногеномного секвенирования у детей с врожденными пороками сердца, выявленные синдромы и симптомы
 Table. Genome-wide sequencing data in children with congenital heart defects, associated syndromes and symptoms

Пациент	Патогенный вариант гена	Врожденный порок сердца	Выявленные синдромы/симптомы	Синдром согласно OMIM
1	<i>PPP1CB</i> (chr2:28974900G>C c.-87-4G>C)	Дефект межпредсердной перегородки	Агенезия червя мозжечка. Атрезия ануса	Нунан-подобный синдром с потерей анагенных волос (617506)
2	<i>FNI</i> (chr2:216257777C>T c.3946G>A p.Val1316Met)	Дефект межпредсердной перегородки	Врожденная низкая кишечная непроходимость	Гломерулопатия с накоплением фибронектина-2 (601894). Спондилометафизарная дисплазия с угловыми переломами (184255)
3	<i>CITED2</i> (chr6:139694931G>C c.166C>G p.Leu56Val)	Дефект межпредсердной перегородки	Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз	Дефект межпредсердной перегородки, 8-й тип (614433)
4	<i>ARID2</i> (12:g.45851418T>C)	Дефект межжелудочковой перегородки	Задержка умственного развития. Грубые черты лица	Синдром Коффина-Сируса, тип 6 (617808)
5	<i>MED13L</i> (chr12:g.115968996G>C ENST00000281928.8: c.6169C>G ENST00000281928.8: p.Pro2075Ala)	Дефект межжелудочковой перегородки	Задержка умственного развития. Аутизм	Нарушение интеллектуального развития с лицевыми аномалиями с (или без) пороками сердца (616789)
6	<i>ELN</i> (chr7:73449729G>A c.118G>A p.Gly40Arg)	Надклапанный стеноз аорты	Аутизм. Высокорослость. Гипермобильность суставов	Надклапанный аортальный стеноз (185500)
7	<i>ELN</i> (chr7:73449729G>A c.118G>A p.Gly40Arg)	Надклапанный стеноз аорты	Гипермобильность суставов	Надклапанный аортальный стеноз (185500)
8	<i>KMT2A</i> (chr11:118352454C>CT c.3660dupT p.Lys1221Ter)	Двустворчатый клапан аорты	Л-образная почка. Двухсторонний мегауретер	Синдром Видемана-Штейнера (605130)
9	<i>CIT</i> (chr12:120241198T>C c.1112-5A>G)	Открытый артериальный проток	Гипоплазия мозолистого тела. Задержка умственного развития	Микроцефалия (617090)
10	<i>CHRNA3</i> (15:g.78618796T>C ENST00000326828.6: c.202A>G ENSP00000315602.5: p.Ser447Asn). (15:g.78601302C>T ENST00000326828.6: c.1340G>A ENSP00000315602.5: p.Ser447Asn)	Открытый артериальный проток	Порок развития влажлища	Дисфункция мочевого пузыря, нарушение зрачкового рефлекса, вторичный САКУТ-синдром (191800)
11	<i>JAG1</i> (chr20:10622430C>T c.2682+1G>A)	Стеноз легочной артерии	Дуктулярная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. Нефункционирующая левая почка	Синдром Алажилля (118450)
12	<i>KCNK9</i> (8:139506452-139598213)	Аневризма легочной артерии	Артрогриппоз	Синдром Бирк-Бареля (612292)
13	<i>PHF6</i> (X:g.134378801G>A)	Коронарно-легочная фистула	Аплазия правой почки. Аплазия щитовидной железы. Микрофтальм. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Задержка умственного развития	Синдром Борьесона-Форсмана-Лемана (301900)

ведут к синдрому множественных пороков развития, это следует учитывать в ходе дальнейшего медицинского наблюдения. У пробанда с мутацией в гене *CIT* нуклеотидный вариант выявлен в гетерозиготном состоянии, что недостаточно для установления его диагностической значимости. Имеющаяся у ребенка клиническая симптоматика — задержка умственного развития, гипоплазия мозолистого тела — обосновывает необходимость поиска структурного варианта данного гена (не выявленного при проведении NGS). Будет продолжено исследование методом хромосомного микроматричного анализа.

Обсуждение

Врожденные пороки сердца — распространенные полиэтиологические заболевания, которые могут возникать вследствие генетических дефектов, на фоне токсического воздействия лекарственных препаратов на плод во время беременности, в связи с соматическими или инфекционными заболеваниями матери и по другим причинам. По данным S. Rong и соавт. [9], генетически детерминированные врожденные пороки сердца диагностируются у одного из 100 детей. При спонтанно прерванной беременности врожденные пороки сердца выявляются у 10% плодов [10].

Клиническая симптоматика пороков сердца немногочисленна. В основном это проявления недостаточности кровообращения в большом или малом круге при декомпенсированном течении порока или отсутствие клинических признаков (кроме шума в сердце) при компенсированном течении. Сложные и сочетанные врожденные пороки сердца нередко встречаются при генетических синдромах, но в большинстве случаев мы наблюдаем изолированные, так называемые неспецифические, врожденные пороки сердца как единственное клиническое проявление. В целом врожденные пороки сердца — это гетерогенная группа мальформаций с различным уровнем поражения и клиническими формами.

В описываемой нами когорте детей не выявлено сложных или сочетанных пороков сердца. Наиболее часто встречаемые врожденные пороки сердца в нашем исследовании: надклапанный стеноз аорты, вторичный дефект межпредсердной перегородки, перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки и двустворчатый клапан аорты, что совпадает с результатами других исследований распространенности сердечно-сосудистых мальформаций. Поскольку, по данным литературы, частота выявления хромосомных и генных аномалий при врожденных пороках сердца велика, мы провели и проанализировали результаты исследования полного генома в описываемой когорте детей. В исследуемой группе, включавшей 15 детей, у одного ребенка поражение сердца было обусловлено хромосомными аномалиями. У 13 из 15 детей выявлены патогенные варианты генов, ассоциированные с моногенными синдромами, сопровождающимися поражением сердечно-сосудистой системы. У 7 из этих детей, наряду с поражением сердца, выявлены аномалии других внутренних органов и систем, что требует дополнительного медицинского наблюдения врачей.

Заключение

Врожденные пороки сердца служат абсолютным показанием к проведению цитогенетического и молекулярно-генетического обследования, особенно в случае сочетания с пороками развития других органов, задержкой умственного развития. Определение причины врожденных пороков сердца способствует установлению диагноза генетически детерминированного заболевания, оценке прогноза его течения, правильной маршрутизации пациентов, определению объема медицинского наблюдения за ребенком специалистами различного профиля, рациональному планированию дальнейшего деторождения в семье.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(2): 126–133. [Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Voprosy sovremennoi pediatrii 2017; 16(2): 126–133. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713
2. Левашова О.А., Левашов С.Ю. Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспекты 20-летнего мониторинга. Сибирский научный медицинский журнал 2022; 42(1): 79–85. [Levashova O.A., Levashov S.Yu. Congenital heart defects in children of Chelyabinsk: regional aspects of the 20-year monitoring. Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal 2022; 42(1): 79–85. (in Russ.)] DOI: 10.18699/SSMJ20220109
3. Арапханова Х.А., Пузин С.Н., Ковалев И.А. Анализ статистических показателей инвалидности среди детского населения с врожденными пороками сердца за 2020–2021 гг. Инновации в диагностике, лечении, медико-социальной экспертизе, реабилитации: взгляд молодежи. Сборник тезисов. СПб, 2022; 32–38. [Arapanova H.A., Puzin S.N., Kovalev I.A. Analysis of statistical indicators of disability among children with congenital heart defects for 2020–2021. Innovations in diagnostics, treatment, medical and social expertise, rehabilitation: the view of youth. Abstracts book. SPb, 2022; 32–38. (in Russ.)]
4. Заклязьминская Е.В. Генетика и ДНК-диагностика врожденных пороков сердца. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского 2021; 9(3): 14–20. [Zaklyazminskaya E.V. Genetics and genetic diagnostics of congenital heart disease. Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo 2021; 9(3): 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–1198–2021–9–3

5. Слепухина А.А., Лебедев И.Н., Лифшиц Г.И. Вариации числа копий ДНК в этиологии врожденных пороков сердца. Российский кардиологический журнал 2018; 23(10): 119–126. [Slepukhina A.A., Lebedev I.N., Lifshitz G.I. Variation of DNA copies number in etiology of congenital heart defects. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2018; 23(10): 119–126. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-119-126
6. Слепухина А.А., Скрябин Н.А., Кашеварова А.А., Новикова М.А., Лифшиц Г.И., Лебедев И.Н. Array-CGH в диагностике геномных болезней у детей с врожденными пороками сердца и экстракардиальной патологией. Медицинская генетика 2018; 17(3): 23–29. [Slepukhina A.A., Skryabin N.A., Kashevarova A.A., Novikova M.A., Lifshits G.I., Lebedev I.N. Array-CGH in diagnostics of genomic diseases in children with congenital heart diseases and extracardiac pathology. Meditsinskaya genetika 2018; 17(3): 23–29. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073-7998.2018.03.23-29
7. Blue G.M., Kirk E.P., Giannoulatos E., Sholler G.F., Dunwoodie S.L., Harvey R.P. et al. Advances in the Genetics of Congenital Heart Disease: A Clinician's Guide. J Am Coll Cardiol 2017; 69(7): 859–870. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.060
8. Zaidi S., Brueckner M. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. Circ Res 2017; 20(6): 923–940. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309140
9. Rong S., Min L., Lei L., Yi Zh., Peiying Zh. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments Cell Biochem Biophys 2015; 72(3): 857–860. DOI: 10.1007/s12013-015-0551-6
10. Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res 2013; 112: 707–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853

Поступила: 25.07.23

Received on: 2023.07.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Противорецидивная терапия у детей с хроническим вторичным пиелонефритом: оценка эффективности и обоснование дифференцированного подхода

А.В. Еремеева¹, В.В. Длин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis: evaluation of effectiveness and rationale for a differentiated approach

A.V. Eremeeva¹, V.V. Dlin²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University

В настоящее время единой системы противорецидивного лечения пиелонефрита у детей не существует.

Цель исследования. Оценка целесообразности назначения и эффективности различных схем противорецидивной терапии для предотвращения обострений заболевания у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 158 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Дети были распределены в следующие группы: группа А (n=32) — фуразидин 14 дней, противорецидивная терапия через 12 мес; группа Б (n=34) — фуразидин 14 дней, далее канефрон 1 мес, противорецидивная терапия через 12 мес; группа В (n=34) — канефрон 3 мес, противорецидивная терапия через 12 мес; группа Г (n=30) — фуразидин 14 дней, далее канефрон 1 мес, противорецидивная терапия через 6 мес; группа Д (n=28) — фуразидин 14 дней, противорецидивная терапия не проводилась.

Результаты. Установлено, что частота рецидивов хронического вторичного пиелонефрита за 24 мес наблюдения в группе А составила 28,1% (n=9), в группе Б — 14,7% (n=5), в группе В — 20,5% (n=7), в группе Г — 10% (n=3), в группе Д — 42,9% (n=12). Сроки реализации рецидива хронического вторичного пиелонефрита были различными, с наибольшим приростом доли пациентов с обострениями в период от 6 до 12 мес. Средняя частота рецидивов в год в катамнезе у всех (n=158) детей составила 1,4 [1,2; 1,6], за время проспективного наблюдения отмечено статистически значимое (p=0,001) снижение частоты рецидивов до 0,36 [0,2; 0,79].

Заключение. Полученные данные подтверждают целесообразность противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, противорецидивная терапия, Канефрон, фуразидин.

Для цитирования: Еремеева А.В., Длин В.В. Противорецидивная терапия у детей с хроническим вторичным пиелонефритом: оценка эффективности и обоснование дифференцированного подхода. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 41–49. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–41–49

Currently, there is no unified system of anti-relapse treatment of pyelonephritis in children.

Purpose. To assess the feasibility of prescribing and effectiveness of various anti-relapse therapy regimens to prevent exacerbations of the disease in children with chronic secondary pyelonephritis.

Materials and Methods. The study involved 158 children with chronic secondary pyelonephritis aged 2 to 14 years, including 130 (82.3%) girls and 28 boys (17.7%). The children were divided into the following groups: Group A (n=32) — furazidone — 14 days, anti-relapse therapy after 12 months; Group B (n=34) — furazidone — 14 days, then — Canephron 1 month, anti-relapse therapy after 12 months; Group C (n=34) — Canephron 3 months, anti-relapse therapy after 12 months; Group D (n=30) — furazidone — 14 days, then — Canephron 1 month of anti-relapse therapy after 6 months; Group E (n=28) — furazidone — 14 days of anti-relapse therapy was not performed.

Results. It was found that the recurrence rate of chronic secondary pyelonephritis for a 24-month follow-up in Group A was 28.1% (n=9), in Group B, 14.7% (n=5), in Group C, 20.5% (n=7), in Group D, 10% (n=3), in Group E, 42.9% (n=12). The timing of relapse of chronic secondary pyelonephritis was different, with the largest increase in the proportion of patients with exacerbations in the period from 6 to 12 months. The average recurrence rate per year in the catamnesis in all children (n=158) was 1.4 [1.2–1.6], during the prospective follow-up, a statistically significant (p=0.001) decrease in the recurrence rate to 0.36 [0.2–0.79] was noted.

Conclusion. The data obtained confirm the feasibility of anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis.

Key words: children, pyelonephritis, anti-relapse therapy, Canephron, furazidone.

For citation: Eremeeva A.V., Dlin V.V. Anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis: evaluation of effectiveness and rationale for a differentiated approach. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(6): 41–49 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–41–49

© Еремеева А.В., Длин В.В., 2023

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–2892–4665
e-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3050–7748
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Своевременная и адекватная антибактериальная терапия рецидива пиелонефрита позволяет снизить распространенность микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани. Разработка мероприятий по снижению частоты рецидивов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек привлекает особое внимание ученых [1, 2]. Применение оптимальных схем противорецидивного лечения при пиелонефрите позволит уменьшить частоту обострений, что снизит выраженность фиброзирующих процессов в почечной паренхиме, предотвратит формирование новых очагов нефросклероза и снизит темпы прогрессирования хронической болезни почек [3–5].

В зарубежной литературе можно встретить большое количество исследований, посвященных применению длительных курсов различных антибактериальных препаратов в низких дозах в качестве противорецидивной терапии у пациентов с рецидивирующим течением пиелонефрита [6]. В мировой педиатрической практике наиболее распространено применение низких дозировок амоксициллина, в том числе в комбинации с клавулановой кислотой, а также триметоприма в качестве монотерапии или в комбинации с сульфаметоксазолом (ко-тримаксозол) [3, 7]. По результатам одного из последних системных обзоров, в котором сравнивали эффективность различных схем противорецидивной терапии, подтверждена эффективность применения малых доз антибактериальных препаратов для снижения риска рецидива пиелонефрита у пациентов после первого эпизода заболевания и больных хроническим вторичным пиелонефритом [5]. В то же время S.S. Alsubaie с соавт. (2019) [8] делают выводы, что эффективность применения антибактериальных препаратов для профилактики рецидивов пиелонефрита остается неясной в связи с невозможностью обобщения результатов неоптимально спланированных клинических испытаний. Несмотря на наличие большого количества исследований, вопрос целесообразности назначения антибиотиков и уросептиков с целью профилактики рецидивов пиелонефрита остается предметом дискуссий [9]. Эффективность такой профилактики поставлена под сомнение в ряде систематических обзоров, в том числе опубликованных членами Кокрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration). Немаловажную проблему представляет также рост устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам с появлением полирезистентных штаммов [10, 11].

На территории стран СНГ, а также в ряде стран Восточной Европы для профилактики инфекций мочевой системы доступен к применению фуразидин [12]. Фуразидин — производное нитрофурана, обладает значительно лучшей переносимостью, чем нитрофуран. Для фуразидина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза среди

всех препаратов нитрофуранового ряда (2000 мг/кг при однократном введении препарата внутривенно в опытах на мышах) [13]. При приеме внутрь фуразидин всасывается путем простой диффузии в тонкой кишке, преимущественно в подвздошной, а затем метаболизируется в печени. С мочой выделяется около 6% неизмененного препарата, при этом его концентрация в моче превышает бактериостатическую.

Другим способом профилактики инфекций мочевой системы является использование препаратов растительного происхождения. Относительно широко исследовано применение сока клюквы. В двух работах продемонстрирована эффективность препаратов из сока клюквы с повышенным содержанием проантоцианидинов в снижении частоты рецидивов инфекций мочевой системы [14, 15]. Вместе с тем выполненный в это же время систематический обзор Кокрановского сотрудничества показал, что использование клюквенного сока не снижало общего числа пациентов, у которых течение инфекции мочевой системы приняло рецидивирующий характер [16]. Однако более поздний систематический обзор продемонстрировал эффективность препаратов из клюквы по сравнению с плацебо по снижению частоты рецидивов пиелонефрита [17].

К фитопрепаратам, получившим широкое распространение, относится также Канефрон Н — комбинированное растительное средство, в состав которого входит порошок травы золототысячника (*Centaurei herba*), порошок корня любистока (*Levisticum radix*) и порошок листьев розмарина (*Rosmarini folium*); в состав раствора входят экстракты этих растений [18]. Согласно данным ряда исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, препарат Канефрон Н сочетает в себе противовоспалительное, спазмолитическое, антиадгезивное и антиоцицептивное действия, а также обладает мягким мочегонным свойством [19, 20]. Канефрон Н разрешен к применению в 28 странах, включая Российскую Федерацию и Германию. Проведено более 10 исследований по оценке эффективности препарата Канефрон Н в профилактике рецидивов инфекций мочевой системы у детей. В исследованиях он показал высокую безопасность применения, хорошую переносимость, эффективность для лечения при остром цистите и комбинированной терапии инфекции мочевой системы [21, 22].

В настоящее время необходимо определить критерии назначения, кратность и схемы противорецидивной терапии для пациентов с рецидивирующим течением хронического вторичного пиелонефрита.

Цель исследования: оценка целесообразности назначения и эффективности различных схем противорецидивной терапии для предотвращения обострений заболевания у детей с хроническим пиелонефритом.

Характеристика детей и методы исследования

Нами проведено проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах. Всех пациентов включали в исследование на момент рецидива хронического вторичного пиелонефрита. Рецидивом считали появление на фоне ремиссии хронического вторичного пиелонефрита клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (повышение температуры тела; мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, бактериурии; нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови). В настоящей статье отражено продолжение работы, изложенной авторами в предыдущих публикациях от 2019–2020 г. В ней представлены новые группы пациентов: группа с использованием в качестве противорецидивной терапии препарата Канефрон Н на протяжении 1 мес и проведением повторных курсов через 6 мес, а также сравнение с группой, в которой противорецидивная терапия не проводилась. Кроме того, увеличился общий период наблюдения за детьми, включенными в исследование, который составил 24 мес.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям рецидива хронического вторичного пиелонефрита, возраст от 2 до 14 лет, возможность участия в проспективном исследовании, согласие родителей или законных представителей пациента и самих пациентов подросткового возраста на участие в исследовании. **Критерии исключения:** смена стартовой антибактериальной терапии, латентное течение хронического вторичного пиелонефрита, незавершение всех этапов обследования, участие в любом другом клиническом исследовании, отказ родителей или иных законных представителей и детей подросткового возраста от участия в исследовании. **Условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения:** несоблюдение режима лечения рекомендованными для применения препаратами, отказ или невозможность продолжения наблюдения за пациентом.

В исследовании принимали участие 158 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в воз-

расте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Все пациенты поступали в нефрологическое отделение Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского.

После завершения антибактериальной терапии, проводимой в течение 10–14 дней, пациентам назначали фуразидин из расчета 3–5 мг/сут, разделенных на 3–4 приема, на протяжении 14 дней и/или комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий стандартизованные фитониринговые экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) в возрастных дозировках (дети 2–6 лет — по 15 капель 3 раза в день; 7–12 лет — по 25 капель 3 раза в день). Распределение детей на группы в зависимости от схемы противорецидивной терапии представлено на рис. 1.

Пациенты группы А ($n=32$) получали фуразидин на протяжении 14 дней. В отсутствие рецидива в течение 12 мес от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином на протяжении 14 дней.

В группе Б ($n=34$) пациенты получали фуразидин на протяжении 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрон в возрастных дозировках. В отсутствие рецидива в течение 12 мес от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином на протяжении 14 дней, после этого в течение 1 мес канефрон в возрастных дозировках.

Пациентам группы В ($n=34$) проводилась терапия Канефроном в возрастных дозировках в течение 3 мес. В отсутствие рецидива в течение 12 мес от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия Канефроном в течение 3 мес.

В группе Г ($n=30$) терапия фуразидином осуществлялась на протяжении 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрон в возрастных дозировках. В отсутствие рецидива в течение 6 мес от момента включения в исследование пациентам группы Г проводили противорецидивный курс терапии: фуразидин на протяжении 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрон в возрастных дозировках.

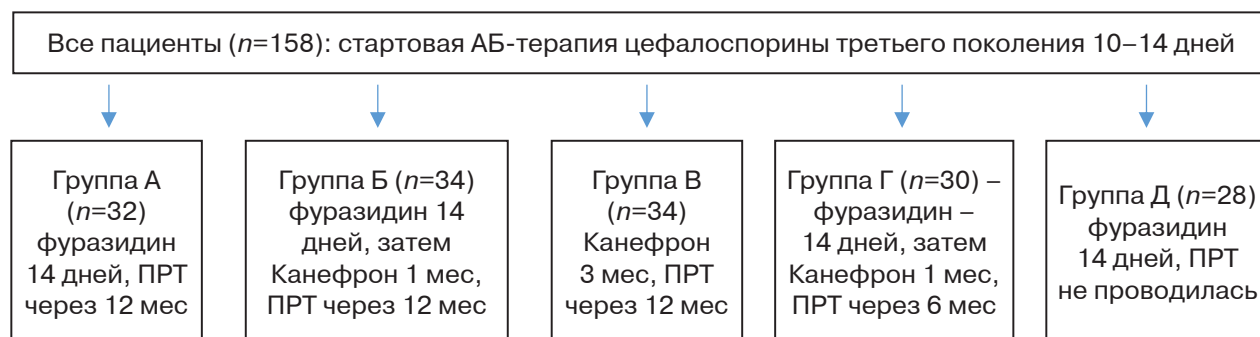


Рис. 1. Распределение детей на группы в зависимости от схемы противорецидивной терапии.

АБ-терапия — антибактериальная терапия; ПРТ — противорецидивная терапия.

Fig. 1. Distribution of children into groups depending on the scheme of anti-relapse therapy.

Пациенты из группы Д ($n=28$) получали фуразидин на протяжении 14 дней. Повторные курсы противоречивой терапии не проводились.

В качестве дополнительной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря использовался режим регулярных принудительных мочеиспусканий (каждые 2–3 ч в дневные часы), пантогам (25–50 мг/кг/сут в 3 приема на 1 мес, 2 раза в год) или пикамилон (40–100 мг/сут в 3 приема, на 1 мес, 2 раза в год). Пациентам с обменными нефропатиями (оксалатная нефропатия) проводилось курсовое лечение пиридоксином (пиридоксина гидрохлорид 2–5 мг/сут 1 раз в день на 1 мес, 2 раза в год), гипооксалогенная диета.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США) и Stat-Tech v. 2.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Рос-

сия). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Сравниваемые группы детей с рецидивом хронического пиелонефрита были сопоставимы по возрасту ($p=0,38$) и гендерному составу (рис. 2). Во всех группах наблюдения преобладали девочки ($p=0,001$), что соответствовало анатомо-физиологическим особенностям, характерным для женского организма.

Частота обструктивных (органических и функциональных) нарушений уродинамики и обменной патологии у больных хроническим вторичным пиелонефритом представлена на рис. 3. По частоте обструктивных (органических и функциональных) нарушений уродинамики и обменной патологии между изучаемыми группами с хроническим вторичным пиелонефритом достоверных различий не выявлено.

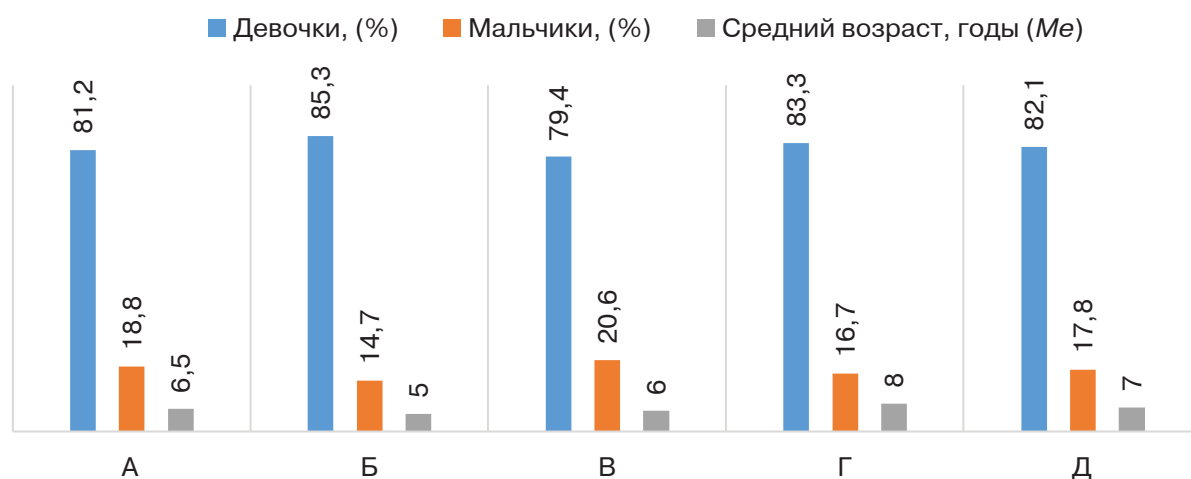


Рис. 2. Возрастной и гендерный состав обследованных детей ($n=158$) в наблюдаемых группах.

Fig. 2. Age and gender composition of children ($n=158$) in the observed groups.

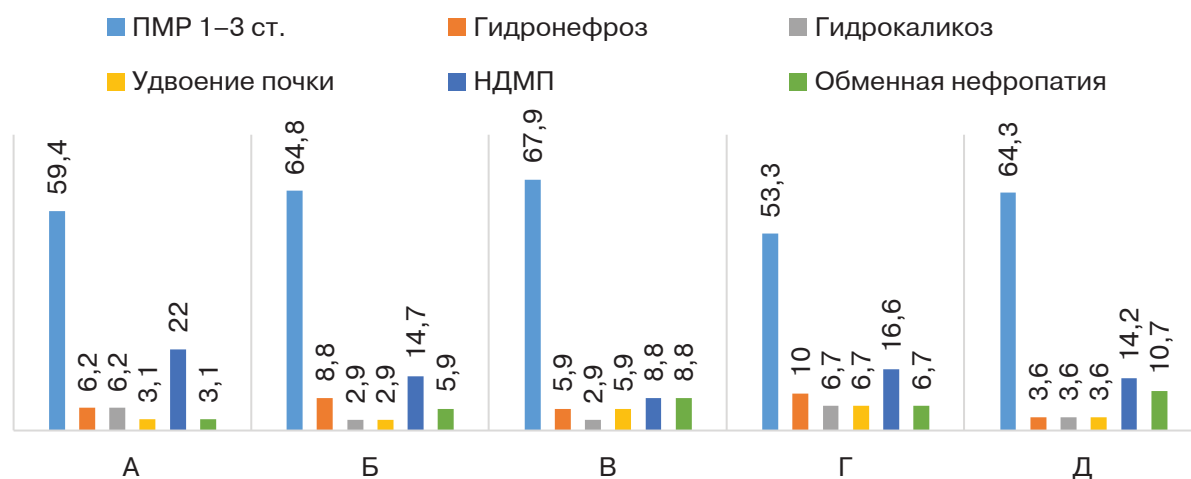


Рис. 3. Обструктивные нарушения уродинамики и обменная патология у детей ($n=158$) с хроническим вторичным пиелонефритом, %.

ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; НДМП — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП).

Fig. 3. Obstructive urodynamic disorders and metabolic pathology in children ($n=158$) with chronic secondary pyelonephritis, %.

У пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом на момент включения в исследование длительность заболевания статистически значимо не различалась ($p=0,7$) между изучаемыми группами, а также была сопоставима ($p=0,08$) частота рецидивов в год на момент включения в исследование (табл. 1).

Показатели (Me) маркеров воспаления и оценка азотовыделительной функции почек у детей с хроническим вторичным пиелонефритом на момент включения в исследование представлены в табл. 2. Медиана уровня креатинина в наблюдаемых группах не имела статистически значимых различий ($p=0,057$). На момент включения в исследование скорость клубочковой фильтрации была сохранена у детей во всех группах наблюдения, статистически значимых различий между изучаемыми группами не отмечалось ($p=0,83$).

На фоне антибактериальной терапии во всех группах наблюдения отмечена нормализация общего анализа крови и мочи к 5–7-м суткам лечения (Me 4,5 [3; 6] дня).

Критерием эффективности различных схем противорецидивной терапии хронического вторичного пиелонефрита считали отсутствие рецидива заболевания у детей в течение 24 мес.

Контроль общего анализа мочи проводили в декретированные сроки, в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» 2015 г., утвержденными Мини-

стерством здравоохранения Российской Федерации (в первые 3 мес наблюдения 1 раз в 10 дней, затем 1 раз в месяц), а также дополнительно при появлении клинических признаков интеркуррентного заболевания или рецидива пиелонефрита. Проведена оценка сроков реализации рецидивов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом в течение 24 мес наблюдения (табл. 3).

Частота рецидивов хронического вторичного пиелонефрита за 24 мес наблюдения в группе А составила 28,1% ($n=9$), причем наибольшее число детей с рецидивами было позднее 6 мес после включения в исследование, что может свидетельствовать о недостаточной частоте проведения противорецидивных курсов. В группе Б доля пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита составила 14,7% ($n=5$), причем временной промежуток реализации рецидива был в районе от 6 до 12 мес реже рецидивы инфекции наблюдались в промежутке от 12 до 18 мес. Следовательно, в группе Б эффективность от противорецидивной терапии была выше, чем в группе А, но частота проведения противорецидивных курсов была недостаточной. Сроки рецидивирования в группе В были аналогичны таковым в группе Б, однако доля пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита была несколько выше 20,5% ($n=7$), что также указывает на недостаточность частоты противорецидивной терапии. Наименьшая частота рецидивов хронического вто-

Таблица 1. Длительность заболевания и количество рецидивов в год у детей с хроническим вторичным пиелонефритом ($n=158$) на момент включения в исследование

Table 1. The duration of the disease and the number of relapses per year in children with chronic secondary pyelonephritis ($n=158$) at the time of inclusion in the study

Параметр	Группа				
	А ($n=32$)	Б ($n=34$)	В ($n=34$)	Г ($n=30$)	Д ($n=28$)
Длительность заболевания, мес	44 [36; 52]	45 [38; 54]	44 [36; 52]	43 [35; 50]	42 [34; 50]
Число рецидивов	1,2 [0,7; 1,9]	1,4 [0,9; 2,2]	1,3 [0,8; 1,9]	1,2 [0,7; 1,8]	1,4 [0,9; 2,1]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

Таблица 2. Уровень маркеров воспаления и оценка азотовыделительной функции почек на момент включения в исследование в период рецидива хронического вторичного пиелонефрита у детей ($n=158$)

Table 2. The level of markers of inflammation and assessment of nitrogen-releasing kidney function at the time of inclusion in the study during the recurrence of pyelonephritis in children ($n=158$)

Показатель	Группа					p
	А ($n=32$)	Б ($n=34$)	В ($n=34$)	Г ($n=30$)	Д ($n=28$)	
СРБ, мг/л	33,5 [27; 41]	32,7 [29; 40]	33,1 [28; 43]	31,7 [24; 39]	32,1 [26; 40]	>0,05
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	16,4 [13; 19]	17,3 [14; 20]	16,2 [14; 20]	16,5 [14; 20]	15,7 [13; 19]	>0,05
Лейкоцитурия, ед. в п/зр	174,5 [119; 252]	158,2 [102; 200]	160 [111; 207]	155,7 [88; 195]	172,2 [109; 225]	>0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	48,7 [39; 62]	52,8 [40; 61]	46,1 [39; 56]	49,5 [38; 64]	50,3 [38; 67]	0,057
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	99 [95; 103]	101 [95; 105]	100 [96; 102]	102 [94; 109]	98 [94; 101]	>0,05

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). СРБ — С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ричного пиелонефрита отмечена в группе Г — 10% ($n=3$), срок реализации рецидивов составил более 12 и 18 мес, что отражает максимальную эффективность применения в качестве противорецидивной терапии фуразидина 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрона. В группе Д частота рецидивов была максимальной — 42,9% ($n=12$), сроки реализации рецидива хронического вторичного пиелонефрита были различными, с наибольшим приростом доли пациентов с обострениями в период от 6 до 12 мес. Риск рецидива в группе Г был в 4,2 раза ниже, чем у пациентов группы Д (относительный риск 4,286; 95% доверительный интервал 1,349–13,611). Полученные данные доказывают необходимость применения повторных курсов противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Последовательное использование препарата Канефрон позволяет повысить эффективность противорецидивной терапии и снизить риск рецидива хронического вторичного пиелонефрита.

Эффективность изолированного применения препарата Канефрон в течение 3 мес имеет чуть меньшую эффективность по сравнению с применением фитопрепарата в течение 1 мес, назначаемого после 14-дневного курса приема фуразидина. Это объясняется большей антимикробной активностью фуразидина. Однако более длительный курс Канефрона в течение 3 мес позволяет увеличить эффективность данной схемы противорецидивной терапии, что подтверждается в 1,4 раза более высоким риском

рецидива пиелонефрита в группе А по сравнению с группой В. Данная схема противорецидивной терапии показана пациентам с плохой переносимостью терапии фуразидином или аллергическими реакциями на данный препарат. Минимальная вероятность рецидива была в группе Г, что позволяет рекомендовать для большинства пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом проводить противорецидивную терапию 2 раза в год.

Проведено сопоставление частоты рецидивов в год до момента включения в исследование (катамнез) и в течение 24 мес проспективного наблюдения у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (табл. 4). В течение 24 мес проспективного наблюдения у большинства пациентов рецидивы заболевания отсутствовали. Можно предположить, что снижение частоты рецидивов или их отсутствие у большинства пациентов при проспективном наблюдении обусловлено проводимой у большинства детей противорецидивной терапией хронического вторичного пиелонефрита.

Среди пациентов, имевших на момент включения в исследование до 2 рецидивов хронического вторичного пиелонефрита в год, более чем у 50% отмечено снижения частоты рецидивов. Среди пациентов с частыми обострениями хронического вторичного пиелонефрита уменьшение частоты рецидивов зафиксировано у 16,7%.

Учитывая, что в представленную группу из 158 пациентов с хроническим вторичным пиело-

Таблица 3. Число детей с хроническим вторичным пиелонефритом без рецидивов пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения ($n=158$)

Table 3. Number of children with chronic pyelonephritis without recurrence of pyelonephritis during 24 months of follow-up ($n=158$)

Группа	До 3 мес	От 3 до 6 мес	От 6 до 12 мес	От 12 до 18 мес	От 18 до 24 мес
А ($n=32$)	32 (100)	31 (96,8)	28 (87,5)	26 (81,2)	23 (71,8)
Б ($n=34$)	34 (100)	34 (100)	31 (91,1)	29 (85,3)	29 (85,3)
В ($n=34$)	34 (100)	34 (100)	32 (94,1)	27 (79,4)	27 (79,4)
Г ($n=30$)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	29 (96,7)	27 (90)
Д ($n=28$)	26 (92,8)	23 (82,1)	19 (67,8)	17 (60,7)	16 (57,1)

Примечание. Данные представлены в виде n (%).

Таблица 4. Частота рецидивов в год на момент включения в исследование и при проспективном наблюдении у детей ($n=158$) с хроническим вторичным пиелонефритом (ХВПН)

Table 4. Recurrence rate per year at the time of inclusion in the study and with prospective follow-up in children ($n=158$) with chronic pyelonephritis

После включения в исследование	До включения в исследование		
	менее 1 рецидива ($n=97$)	1–2 рецидива ($n=44$)	3–4 рецидива ($n=17$)
Без рецидивов ХВПН ($n=122$)	90 (73,8)	31 (25,4)	1 (0,8)
1–2 рецидива ХВПН ($n=24$)	7 (29,2)	11 (45,8)	6 (25)
3–4 рецидива ХВПН ($n=12$)	—	2 (16,7)	10 (83,3)
Итого:	97 (61,4)	44 (27,8)	17 (10,8)

Примечание. Данные представлены в виде n (%). ХВПН — хронический вторичный пиелонефрит.

нефритом были включены дети, которым при проспективном наблюдении проводилась та или иная противорецидивная терапия (группы А, Б, В и Г), и дети, которым противорецидивная терапия не проводилась (группа Д), мы изучили сравнительную частоту рецидивов в год до момента включения в исследование и за время проведения исследования в зависимости от полученного противорецидивного лечения (табл. 5).

На фоне проведения различных вариантов противорецидивной терапии (группы А, Б, В и Г) у 106 (86,8%) детей рецидивы хронического вторичного пиелонефрита отсутствовали. Среди 28 пациентов группы Д у 16 (57,1%) рецидивы хронического вторичного пиелонефрита также отсутствовали, но доля больных без рецидивов была статистически значимо меньше ($p=0,011$). Обращает внимание, что у большинства детей, получавших в проспективном исследовании противорецидивную терапию, до момента включения в исследование было менее 1 рецидива в год.

Среднее число рецидивов в год в анамнезе у всех ($n=158$) детей с хроническим вторичным пиелонефритом составило 1,4 [1,2; 1,6], за время проспективного наблюдения отмечено статистически значимое ($p=0,001$) уменьшение этого показателя до 0,36 [0,2; 0,79]. Следовательно, проведение противорецидивных курсов статистически значимо снижает частоту рецидивов хронического вторичного пиелонефрита.

Из 17 пациентов, имевших на момент включения в исследования 3–4 рецидива в год, 7 были из группы Д (25% от всей группы Д) и у 4 (57,1%) из них в проспективный период было выявлено такое же число рецидивов. Сходные данные получены среди детей, получавших ранее противорецидивное лечение: у 10 пациентов (7,7% от общего числа детей в группах А, Б, В и Г) было на момент включения в исследования 3–4 рецидива в год и у 6 (60%) из них

в проспективный период выявлено такое же число рецидивов. Эти данные показывают, что проводимое противорецидивное лечение недостаточно в группе детей с частыми рецидивами пиелонефрита. Для выяснения этого выполнено сопоставление характера противорецидивного лечения у 10 пациентов с частыми рецидивами из групп А, Б, В и Г (рис. 4).

Среди детей с частыми рецидивами в анамнезе у 1 ребенка на фоне применения фуразидина на протяжении 14 дней и затем Канефрона в течение 1 мес с кратностью 2 раза в год удалось достичь длительной ремиссии в течение 24 мес проспективного наблюдения (группа Г). Отмечено снижение частоты рецидива до 1–2 раз в год у 2 детей из группы Г и 1 ребенка, получавшего фуразидин на протяжении 14 дней и затем Канефрон в течение 1 мес с кратностью 1 раз в год.

Использование изолированно фуразидина для профилактики рецидивов менее эффективно, что подтверждается наибольшей долей пациентов (50%, 3 ребенка из 6) без положительной динамики по снижению частоты рецидива среди детей группы А. Отсутствие положительной динамики также отмечено у 2 детей (33,3%, 2 ребенка из 6), получавших в течение 3 мес Канефрон с кратностью 1 раз в год. Только у 1 ребенка из группы Б (фуразидин 14 дней и затем Канефрон 1 мес с кратностью 1 раз в год) сохранилась исходная частота рецидива хронического вторичного пиелонефрита.

Заключение

Полученные результаты показывают наибольшую эффективность комбинированной терапии фуразидином и Канефроном с кратностью применения 2 раза в год. Следовательно, подтверждается положительный эффект по снижению частоты рецидива хронического вторичного пиелонефрита и пролонгирования периода ремиссии у пациентов, получающих курсы

Таблица 5. Частота рецидивов в год на момент включения в исследование и при проспективном наблюдении у детей ($n=158$) с хроническим вторичным пиелонефритом в зависимости от схемы противорецидивной терапии, n (%)

Table 5. Recurrence rate per year at the time of inclusion in the study and with prospective follow-up in children ($n=158$) with chronic pyelonephritis, depending on the anti-relapse therapy regimen, n (%)

После включения в исследование	До включения в исследование			Итого
	менее 1 рецидива ($n=97$)	1–2 рецидива ($n=44$)	3–4 рецидива ($n=17$)	
Без рецидивов группы А, Б, В и Г ($n=106$)	82 (77,4)	23 (21,7)	1 (0,9)	106 (67,3)
Без рецидивов группа Д ($n=16$)	8 (50)	8 (50)	–	16 (10,1)
1–2 рецидива группы А, Б, В и Г ($n=16$)	7 (43,7)	6 (37,6)	3 (18,7)	16 (10,1)
1–2 рецидива группа Д ($n=8$)	–	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (5)
3–4 рецидива группы А, Б, В и Г ($n=8$)	–	2 (25)	6 (75)	8 (5)
3–4 рецидива группа Д ($n=4$)	–	–	4 (100)	4 (2,5)
Итого:	97 (61,4)	44 (27,8)	17 (10,8)	158 (100)
Из них группа Д ($n=28$)	8 (28,6)	13 (46,4)	7 (25)	28 (17,7)

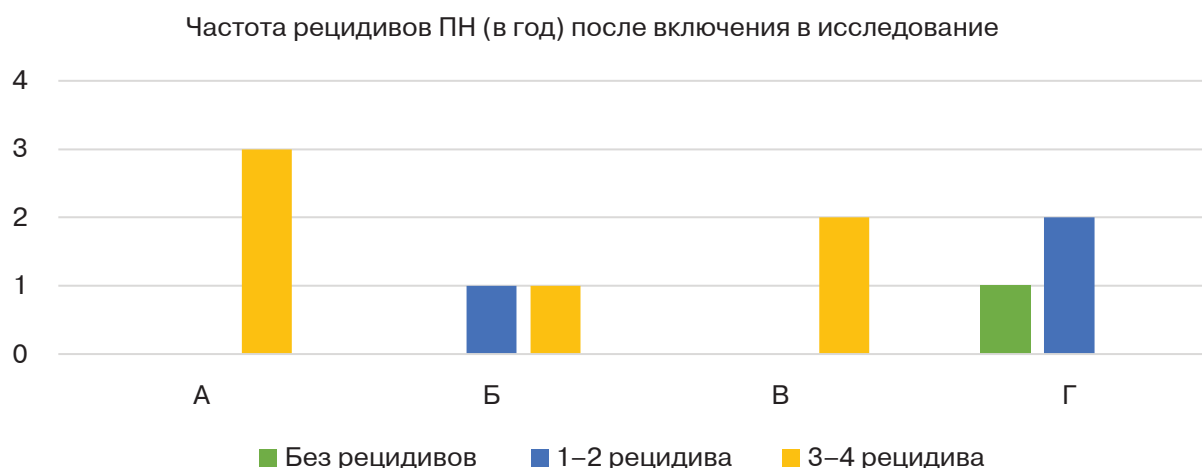


Рис. 4. Характер противорецидивного лечения у детей ($n=10$) с частыми (3–4 в год) рецидивами хронического вторичного пиелонефрита при проспективном наблюдении.

Fig. 4. The nature of anti-relapse treatment in children ($n=10$) with frequent (3–4 per year) relapses of chronic pyelonephritis with prospective follow-up).

противорецидивной терапии. Уменьшение частоты рецидива замедляет прогрессирование хронической болезни почек, что подтверждается данными по высокой степени корреляции частоты рецидивов и активности микробно-воспалительного процесса с объемом нефросклеротических изменений по результатам статической нефросцинтиграфии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Снижение вероятности рецидива хронического пиелонефрита у пациентов, получавших фитотерапию, вероятно, обусловлено прямой и косвенной антимикробной активностью, пролонгированием этапа санации мочевой системы, антиадгезивным эффектом, диуретическим и спазмолитическим действием, а также дополнительной нефропротекторной эффективностью. Применение курсов противорецидивной терапии у детей с хро-

ническим вторичным пиелонефритом позволяет уменьшить частоту обострений, что предотвращает увеличение очагов нефросклероза и снижает темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Таким образом, использование растительного препарата Канефрон для пролонгирования этапа санации мочевой системы или изолированное применение в качестве противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом снижает вероятность развития рецидива. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при проведении комбинированной терапии фуразидин + Канефрон или длительной фитотерапии Канефроном. Получены сопоставимые результаты по эффективности указанных схем, что позволяет рекомендовать их для противорецидивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chang S.L., Shortliffe L.D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 379–400. DOI: 10.1016/j.pcl.2006.02.011
2. Balighian E., Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev* 2018; 39(1): 3–12. DOI: 10.1542/pir.2017–0007
3. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W., Ronfani L., Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017; 139(5): e20163145. DOI: 10.1542/peds.2016–3145
4. Lee J.N., Byeon K.H., Woo M.J., Baek H.S., Cho M.H., Jeong S.Y. et al. Susceptibility of the Index Urinary Tract Infection to Prophylactic Antibiotics Is a Predictive Factor of Breakthrough Urinary Tract Infection in Children with Primary Vesicoureteral Reflux Receiving Continuous Antibiotic Prophylaxis. *J Korean Med Sci* 2019; 34(21): e156. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e156
5. Williams G., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4): CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
6. Pigrau C., Escolà-Vergé L. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention. *Med Clin (Barc)* 2020; 155(4): 171–177. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.026
7. Brandström P., Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3): 425–432. DOI: 10.1007/s00467–014–2854-z
8. Alsubaie S.S., Barry M.A. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract* 2019; 38(4): 441–454. DOI: 10.23876/j.krcp.19.091
9. Sorlózano-Puerto A., Gómez-Luque J.M., Luna-Del-Castillo J.D., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4909452. DOI: 10.1155/2017/4909452
10. Nagler E.V., Williams G., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD001532. DOI: 10.1002/14651858.CD001532.pub4
11. Strohmeier Y., Hodson E.M., Willis N.S., Webster A.C., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children.

- Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD003772. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub4
12. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыводительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов. Современная педиатрия 2017; 2(82): 111–116 [Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G. Therapy of repeated episodes of urinary tract infection in children with an assessment of the sensitivity profile of uropathogens. Sovremennaya pediatriya 2017; 2(82): 111–116. (in Russ.)] DOI: 10.15574/SP.2017.82.111
 13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск.: НИИХ СГМА, 2007; 462 с. [Practical guide to anti-infective chemotherapy. Editors L.S. Strachunsky, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. Smolensk: NIIH SGMA, 2007; 462 p. (in Russ.)]
 14. Afshar K., Stothers L., Scott H., MacNeily A.E. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. J Urol 2012; 188(4 Suppl): 1584–1587. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.031
 15. Salo J., Uhari M., Helminen M., Korppi M., Nieminen T., Pokka T., Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2012; 54(3): 340–346. DOI: 10.1093/cid/cir801
 16. Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10(10): CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5
 17. Meena J., Thomas C.C., Kumar J., Raut S., Hari P. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr 2021; 180(12): 3535–3545. DOI: 10.1007/s00431-021-04091-2
 18. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int 2018; 101(3): 327–336. DOI: 10.1159/000493368
 19. Brenneis C., Künstle G., Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rat and Human Isolated Urinary Bladder. 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. Graz, Austria. 2012; 2–6
 20. Künstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. Eur Urol Suppl 2013; 12:e671. DOI: 10.1016/S1569-9056(13)61153-7
 21. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res Rep Urol 2013; 5: 39–46. DOI: 10.2147/RRU.S39288
 22. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Wagenlehner F., Naber K.G., Kostev K. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. Antibiotics (Basel) 2021; 10(6): 685. DOI: 10.3390/antibiotics10060685
 23. Еремеева А.В., Длин В.В., Кудлай Д.А., Корсунский А.А., Галеева Е.В., Шестакова И.В. Неинвазивные маркеры фиброгенеза у детей с острым и хроническим вторичным пиелонефритом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спранского 2021; 100(3): 88–96. [Eremeeva A.V., Dlin V.V., Kudlay D.A., Korsunskiy A.A., Galeeva E.V., Shestakova I.V. Non-invasive fibrogenesis markers in children with acute and chronic secondary pyelonephritis. Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021; 100(3): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-88-96
 24. Tsai W.C., Wu H.Y., Peng Y.S., Ko M.J., Wu M.S., Hung K.Y. et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(11): e3013. DOI: 10.1097/MD.0000000000003013

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии

О.Л. Чугунова¹, С.Б. Амергулова², Л.А. Коваленко^{2,3}, Г.Н. Суходолова¹, О.И. Ярошевская¹, В.В. Длин⁴, П.В. Шумилов¹

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва, Россия;

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

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

Early diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology

O.L. Chugunova¹, S.B. Amergulova², L.A. Kovalenko^{2,3}, G.N. Sukhodolova¹, O.I. Yaroshevskaya¹, V.V. Dlin⁴, P.V. Shumilov¹

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

²Filatov Children's City Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russia;

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

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

Цель исследования. Оптимизация диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии на основании использования ранних маркеров поражения почек.

Материалы и методы. Обследованы 120 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с отравлениями химической этиологии. Применяли общепринятые методы оценки функции почек, а также определяли концентрацию в моче ранних маркеров острого повреждения почек: липокалина-2, молекулы повреждения почек 1-го типа. Все дети госпитализированы в отделение токсикологии в 1-е сутки после воздействия отравляющего вещества. В качестве контрольной группы обследованы 20 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 18 лет.

Результаты. На момент поступления острое повреждение почек установлено только у 1 (0,8%) больного вследствие выявления азотемии, но при этом у 35 (29,2%) детей обнаружено повышение одного или нескольких маркеров в моче. На 3-и сутки из 35 детей с повышением ранних маркеров острого повреждения почек в моче в 1-е сутки отравления у 32 отмечено увеличение уровня сывороточного креатинина, снижение кровотока по данным доплерографии сосудов почек, что позволило диагностировать острое повреждение почек 1-й и 2-й стадий. Среди детей, имевших при поступлении нормальный уровень ранних маркеров в моче, случаев развития острого повреждения почек не выявлено. Таким образом, из 120 пациентов, госпитализированных с отравлениями химической этиологии, острое повреждение почек зарегистрировано у 32 (26,7%).

Вывод. Выявление повышенной экскреции с мочой липокалина-2 и молекулы повреждения почек 1-го типа, определенных в 1-е сутки после отравления, может служить ранним предиктором острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии (чувствительность 78% и 87,5% соответственно, специфичность — 96,2% в обоих случаях).

Ключевые слова: дети, острое повреждение почек, NGAL, KIM-1, отравления химической этиологии.

Для цитирования: Чугунова О.Л., Амергулова С.Б., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И., Длин В.В., Шумилов П.В. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 50–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-50-60

Purpose. The study aims at optimizing the diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology based on the use of early markers of kidney damage.

Materials and Methods. The study enrolled 120 patients aged 1–18 years with poisoning of chemical etiology. Routine methods of kidney function estimation were supplemented by an investigation of urinary concentration of acute kidney injury early markers: lipocalin-2, kidney injury molecule-1. All children were hospitalized in a toxicology unit on the 1st day after exposure to toxic substance. Twenty practically healthy children aged 1–18 years were examined as control group.

Results. Only one patient (0.8%) had acute kidney injury determined as increased serum creatinine at the time of admission, but at the same time 35 children (29.2%) had increased levels of one or more urinary markers. By the 3rd day 32 of those 35 children with increased urinary markers developed acute kidney injury stages 1 or 2, determined as significant rise of serum creatinine and decrease of renal blood flow according to Doppler ultrasound. On the contrary, no patient with initially normal level of urinary markers developed acute kidney injury. Thus, 32/120 patients hospitalized with poisoning of chemical etiology, developed acute kidney injury (26.7%).

Conclusion. Increased urinary excretion of lipocalin-2 and kidney injury molecule-1 at the first day of acute chemical poisoning can be estimated as predictive marker of acute kidney injury development.

Key words: children, acute kidney injury, NGAL, KIM-1, chemical poisoning.

For citation: Chugunova O.L., Amergulova S.B., Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N., Yaroshevskaya O.I., Dlin V.V., Shumilov P.V. Early diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(6): 50–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-50-60

Нефротоксичность в строгом смысле слова — это повреждение, нанесенное токсичными веществами непосредственно почечным клеткам. Концепция нефротоксичности известна более 80 лет, однако интерес к нефротоксинам наиболее резко возрос за последние два десятилетия. Основное внимание было сосредоточено на фармацевтических препаратах и ятрогенном воздействии, однако нефротоксины могут находиться и в природных веществах, особенно в средствах бытовой химии. Большинство из этих агентов, независимо от механизма действия, объединяет возможность развития острого повреждения почек. К сожалению, терапевтические возможности ограничены и в настоящее время не существует методов лечения, способных обратить вспять нефротоксическое острое повреждение почек, за исключением предотвращения нефротоксического воздействия, раннего выявления повреждения и смягчения тяжести заболевания [1].

В настоящее время в России ежегодно регистрируются 2–3 случая отравления на 1000 детей, а по числу летальных исходов химические отравления занимают 4-е место, превышая общее число умерших от детских инфекций [2, 3]. Около 3% всех случаев госпитализаций детей приходится на отравления различными химическими веществами и лекарственными препаратами [4]. Клиническая картина поражения

почек у пациентов с лекарственной токсичностью зависит от тяжести повреждения и может варьировать от легкой бессимптомной потери растворимых веществ с мочой до быстрой и угрожающей жизни утраты выделительной функции с развитием острого повреждения почек [5]. В популяции госпитализированных по поводу острого повреждения почек причиной его развития служат нефротоксические воздействия примерно в 16% случаев у детей и в 25% случаев у взрослых [6].

В более широком смысле нефротоксичность можно рассматривать как любое (прямое либо опосредованное) воздействие, которое отрицательно влияет на структуру или функцию почек. В этом контексте важно отметить, что все нефротоксичные агенты можно классифицировать по основным механизмам повреждения [1]:

1. *Развитие острого повреждения почек вследствие изменений системной и/или внутривисцеральной гемодинамики.* Снижение перфузии клубочка может произойти при передозировке гипотензивных препаратов или при изменении внутривисцеральной гемодинамики. Последнее может произойти при употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов кальцинеина. Особенно восприимчивы к этому типу повреждения пациенты с гиповолемией, вазодилатацией и/или системным снижением перфузии.

2. *Прямое токсическое воздействие на канальцы.* Высокая концентрация токсинов в ткани почек и как следствие высокий риск повреждения обусловлены как обильным кровоснабжением почек, так и реабсорбцией токсина из ультрафильтрата в канальцах. К лекарственным препаратам с прямой нефротоксичностью относятся аминогликозиды, амфотерицин, цисплатин, ифосфамид, ингибиторы кальцинеина, метотрексат, кокаин, рентгеноконтрастные агенты.

3. *Тубулоинтерстициальный нефрит.* Некоторые лекарственные препараты могут вызвать гиперчувствительность или аллергическую реакцию, которая проявляется как острый тубулоинтерстициальный нефрит, отличительными чертами которого служат обратимый отек и воспаление интерстиция, а также признаки тубулопатии. Острый тубулоинтерстициальный нефрит чаще всего возникает через 7–10 дней приема лекарственного препарата, при этом его риск не зависит напрямую от дозы и длительности приема препарата. Среди причин острого лекарственного тубулоинтерстициального нефрита на первом месте стоят антибиотики, ингибиторы протонной помпы и нестероидные противовоспалительные препараты, но теоретически любой лекарственный препарат может быть причиной развития острого тубулоинтерстициального нефрита [7].

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Чугунова Ольга Леонидовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–1547–0016
e-mail: ol_chugunova@mail.ru

Суходолова Галина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7838–4612

Ярошевская Ольга Ильинична — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3463–2124

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

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Амергулова Светлана Борисовна — к.м.н., врач-нефролог отделения урологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, ORCID: 0000–0003–4105–0832

Коваленко Лилия Анатольевна — к.м.н., врач-токсиколог отделения токсикологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, доц. кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–6704–1830
123001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3050–7748

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

4. *Повреждение почек вследствие образования кристаллов.* Многие лекарственные препараты (или их метаболиты) плохо растворимы в воде и в случае их высокой концентрации в моче при определенных значениях pH способны образовывать кристаллы. Повреждающее действие кристаллов может реализоваться как блокада канальцев с развитием острого повреждения почек или как воздействие, инициирующее хроническое тубулоинтерстициальное воспаление с фиброзом. Кристаллы в моче способны образовывать такие препараты, как метотрексат, ацикловир, сульфаниламиды. Из нелекарственных отравлений можно назвать отравление этиленгликолем, когда его прямая нефротоксичность усиливается повышенным образованием кристаллов оксалата кальция в канальцах почек.

5. *Лекарственно-индуцированная тромботическая микроангиопатия.* Конечный общий механизм любой тромботической микроангиопатии заключается в образовании тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах (артериолах и капиллярах) с развитием ишемии и дисфункции ряда органов, в том числе почек. Среди разнообразных причин повреждения эндотелия сосудов особо выделяется воздействие таких лекарственных препаратов, как циклоспорин, хинин, такролимус, интерферон, клопидогрел и кокаин [8].

6. *Повреждение клубочков/подоцитопатия.* Некоторые агенты способны вызвать повреждение клубочков, в первую очередь подоцитов, с развитием протеинурии вплоть до нефротического синдрома. В частности, литий способен вызывать не только нефрогенный несахарный диабет, но и значительную протеинурию, которая, как считается, связана с повреждением эпителиальных клеток почек [9, 10]. Подобное воздействие оказывают ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень для рапамицина у млекопитающих), в частности сиролимус [11]. Нестероидные противовоспалительные препараты обычно вызывают интерстициальный нефрит, однако при их применении также описаны подоцитопатия и нефротический синдром.

7. *Осмотический нефроз.* В определенных ситуациях повреждение может произойти в случае, если пациентам вводят гиперонкотические растворы. Механизмы воздействия включают прямое повреж-

ждение канальцев и/или изменение фильтрационного давления. Чаще всего поражение подобного типа вызывается манитолом [1].

Важно отметить, что одно и то же вещество может вызвать разные нефротоксические эффекты. В частности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов способствует развитию как острого повреждения почек вследствие нарушения внутрипочечной гемодинамики, так и острого тубулоинтерстициального нефрита, сосочкового некроза, хронической анальгетической нефропатии [12].

Концепция острого повреждения почек как более широкого понятия, по сравнению с острой почечной недостаточностью, связана с тем, что даже умеренно выраженная дисфункция почек способна усугубить тяжесть состояния больного и ухудшить прогноз заболевания [1]. В последние два десятилетия принято подразделять дисфункцию почек на стадии, основываясь на степени повышения креатинина в сыворотке крови и снижения диуреза. Наиболее современной классификацией острого повреждения почек является классификация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 г., включая ее педиатрическую и неонатальную модификации (табл. 1) [13].

Опасность острого повреждения почек обусловлена как риском развития угрожающих жизни состояний на его высоте, так и возможными последствиями в отдаленные сроки. S. Menon и соавт. [14] (2014) обследовали 100 детей, у которых развилось нефротоксическое острое повреждение почек, и обнаружили, что при катамнестическом исследовании спустя 6 мес у этих детей с высокой частотой встречались протеинурия (68,5%), артериальная гипертензия (37,6%) и скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² (23,4%). По сравнению с контрольной группой детей без острого повреждения почек у детей, перенесших нефротоксическое острое повреждение почек, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации была достоверно ниже, протеинурия более выражена, а частота развития артериальной гипертензии выше [14].

Общепринятыми критериями диагностики острого повреждения почек служат повышение уровня креатинина в сыворотке и степень снижения

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек по KDIGO [13]

Table 1. Stages of acute kidney injury according to KDIGO [13]

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Диурез
1-я	Повышен в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным либо >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/ч за 6–12 ч
2-я	Повышен в 2,0–2,9 раза по сравнению с исходным	<0,5 мл/кг/ч за период более 12 ч
3-я	Повышен в 3 раза от исходного. Повышение >4 мг/дл (>353,6 мкмоль/л). Начало заместительной почечной терапии. Для больных младше 18 лет — скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/ч за период более 24 ч или анурия длительнее 12 ч

диуреза. Однако при ориентации исключительно на эти показатели ранняя диагностика острого повреждения почек не всегда возможна, поскольку уровень креатинина в сыворотке в первые 2 сут после воздействия повреждающего фактора на почки может оставаться в пределах референсных значений. Исследование перспективных новых маркеров в моче и сыворотке крови поможет установить острое повреждение почек в первые 24 ч от его развития еще до повышения сывороточного креатинина [15]. Перспективными в настоящее время представляются следующие маркеры.

Липокалин-2 (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin — нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиназой) — белок с небольшой молекулярной массой 25 кДа, состоящий из 178 аминокислот и принадлежащий к семейству липокалинов. Его экспрессия повышается при остром повреждении почек [16]. Данный маркер образуется во всех клетках организма, а его синтез усиливается при попадании клеток в «стрессовые» условия. Из плазмы крови NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, а затем в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза и расщепляется. В связи с этим экскреция с мочой плазменного NGAL возможна только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущему к снижению реабсорбции липокалина и, что важнее к увеличению синтеза NGAL в клетках самих канальцев. Ген *NGAL* в клетках почек — один из наиболее активируемых вскоре после острой травмы, ишемического или токсического повреждения органа. Уровень NGAL в моче и сыворотке крови больных с острым повреждением почек коррелирует с уровнем креатинина в крови и данными гистологического исследования почечных структур у больных с острым повреждением почек [17–19]. У некоторых пациентов при нормальном уровне креатинина в плазме крови увеличение концентрации NGAL может указывать на субклиническое острое повреждение почек и быть индикатором высокого риска неблагоприятного исхода.

Молекула повреждения почек 1-го типа (KIM-1 — Kidney Injury Molecule-1) с молекулярной массой 90 кДа — форма внешнего иммуноглобулинового домена трансмембранного гликопротеина 1-го типа, локализованного преимущественно в люминальных мембранах клеток проксимального канальца. Молекулы KIM-1 не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения. При этом увеличение концентрации KIM-1 в сыворотке крови опережает рост уровня мочевины и креатинина [20]. В клетках проксимальных канальцев молекула повреждения почек служит рецептором, участвующим в окислении липопротеидов и включа-

ющим в процессы обезвреживания веществ, обладающих токсическими и иммуномодулирующими свойствами [21].

Острое повреждение почек любого генеза (ишемического, токсического и др.) вызывает в клетках проксимальных канальцев быструю экспрессию гена *KIM-1*, избыточное накопление белка с последующим отщеплением его внешнего домена, который секретируется в каналец и специфически отражает тяжесть тубулоинтерстициального поражения ткани почек [22]. Концентрация KIM-1 в моче начинает увеличиваться спустя 6 ч после развития острого повреждения почек и быстро нарастает в течение суток [23, 24].

На современном этапе актуально обнаружение новых биомаркеров, которые позволяют выявлять нефротоксичность на ранних стадиях и прогнозировать ее долгосрочные последствия [25]. Актуальна также задача по оценке диагностической значимости отдельных маркеров при остром повреждении почек различной природы.

Цель исследования: оптимизация диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии тяжелой и среднетяжелой степени на основании использования ранних маркеров поражения почек.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения токсикологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова. Основную группу составили 120 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных в течение года в отделение токсикологии с отравлениями различными химическими веществами тяжелой и среднетяжелой степени. Группа контроля включала 20 детей в возрасте 1–18 лет, проходивших обследование в стационаре дневного пребывания Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова в связи с неврологической патологией (синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства вегетативной нервной системы и др.) и не имевших ранее диагностированной патологии органов мочевой системы. Во всех случаях получено информированное согласие родителей/опекунов ребенка на дополнительное обследование, направленное на диагностику острого повреждения почек.

Критериями включения пациентов во все подгруппы основной группы исследования служили следующие: 1) возраст от 1 года до 18 лет; 2) тяжелое и среднетяжелое состояния при поступлении, обусловленные отравлением химическим веществом (в том числе лекарственными препаратами) при поступлении; 3) отсутствие хронического заболевания органов мочевой системы (включая врожденные аномалии развития мочевыводящей системы, хроническую болезнь почек и хроническую почеч-

Таблица 2. Уровни маркеров острого повреждения почек в моче у детей контрольной группы (n=20)
Table 2. Levels of acute kidney injury markers in urine of children in control group (n=20)

Маркер	Медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	95% доверительный интервал
KIM-1, пг/мл	88,0	[52,5; 134,0]	160,4
NGAL, нг/мл	1,05	[0,81; 7,69]	2,78

Таблица 3. Распространенность повышения ранних маркеров острого повреждения почек в моче и частота развития острого повреждения почек у детей с химическими отравлениями различной этиологии в зависимости от вида отравляющего вещества
Table 3. Rate of increased early acute kidney injury markers in urine and rate of acute kidney injury in children with chemical poisoning of various etiologies in relation to the type of toxic substance

Вид отравления	N	Пациенты с повышением маркеров ОПП в первый день воздействия n (%)	Больные, развившие ОПП в период наблюдения n (%)		
			всего	ОПП 1-й стадии	ОПП 2-й стадии
Уксусная эссенция	18	5 (27,7)	5 (27,7)	5 (27,7)	0
НПВП	27	15 (55,5)	15 (55,5)	9 (33)	6 (22)
Нейролептики	30	9 (30)	9 (30)	6 (20)	3 (10)
Детергенты	9	3 (33)	3 (33)	2 (22)	1 (11)
Продукты горения	3	3 (100)	0	0	0
Гипотензивные средства	12	0	0	0	0
Феназепам	9	0	0	0	0
Алкоголь	6	0	0	0	0
Деконгестанты	6	0	0	0	0
Всего	120	35 (29,2)	32 (26,7)	22 (18)	10 (8)

Примечание. ОПП — острое повреждение почек; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 4. Частота повышения уровня ранних маркеров острого повреждения почек в моче у детей с развившимся острым повреждением почек в зависимости от этиологии химического отравления и тяжести острого повреждения почек
Table 4. Rate of increased levels of acute kidney injury early markers in urine of children further developed acute kidney injury, in relation to etiology of chemical poisoning and severity of acute kidney injury

Вид отравления	N	Частота повышения маркеров ОПП в первый день воздействия, n (%)		ОПП 1-й стадии (n=22), n (%)		ОПП 2-й стадии (n=10), n (%)	
		NGAL	KIM-1	NGAL	KIM-1	NGAL	KIM-1
Уксусная эссенция	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0
НПВП	15	15 (100)	13 (87)	9 (60)	7 (47)	6 (40)	6 (40)
Нейролептики	9	8 (89)	4 (44,5)	5 (55,5)	2 (22)	3 (33)	2 (22)
Детергенты	3	0	3 (100)	0	2 (67)	0	1 (33)
Всего	32	28 (87)	25 (78)	19/22 (86)	16/22 (73)	9/10 (90)	9/10 (90)

Примечание. ОПП — острое повреждение почек; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

ную недостаточность; 4) длительность пребывания в стационаре не менее 3 дней; 5) согласие родителей пациентов на дополнительное обследование по диагностике острого повреждения почек.

Критериями исключения из исследования были: 1) возраст пациента младше 1 года; 2) ранее диагностированное хроническое заболевание органов мочевой системы; 3) пребывание в стационаре менее 3 дней (для пациентов основной группы); 4) отказ

родителей пациентов от дополнительного обследования по диагностике острого повреждения почек.

У пациентов всех групп применяли стандартный комплекс лабораторного обследования, который включал клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, электролитного состава (калия, натрия, хлора), кальция,

Таблица 5. Уровень ранних маркеров острого повреждения почек в моче у детей с разной этиологией химического отравления в зависимости от развития острого повреждения почек

Table 5. Level of early acute kidney injury markers in urine of children with chemical poisoning of different etiology, in relation to further development of acute kidney injury

Вид отравления	Дети с развившимся и не развившимся ОПП	N	Уровень NGAL в моче в 1-й день воздействия, нг/мл		Уровень KIM-1 в моче в 1-й день воздействия, пг/мл	
			медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]
Уксусная эссенция	ОПП +	5	9,24	[5,91; 10,10]	410,0	[405,0; 711,0]
	ОПП –	13	0,96	[0,85; 1,54]	43,0	[41,0; 110,0]
	<i>p</i>		0,0000		0,0009	
НПВП	ОПП +	15	33,82	[18,75; 84,96]	611,0	[183,0; 1164,0]
	ОПП –	12	7,30	[1,04; 9,48]	64,0	[41,0; 145,0]
	<i>p</i>		0,0000		0,0311	
Нейролептики	ОПП +	9	30,50	[26,86; 40,76]	118,0	[54,0; 153,0]
	ОПП –	21	0,85	[0,79; 9,42]	66,0	[47,0; 108,0]
	<i>p</i>		0,0054		0,0069	
Детергенты	ОПП +	3	0,84	[0,83; 0,85]	987,0	[981,0; 989,0]
	ОПП –	6	1,94	[0,75; 2,15]	54,5	[47,0; 56,0]
	<i>p</i>		0,0047		0,0000	
Всего	ОПП +	32	30,60	[10,10; 39,79]	253,0	[119,0; 984,0]
	ОПП –	52	1,05	[0,84; 1,94]	56,5,0	[45,0; 111,0]
	<i>p</i>		0,0031		0,0021	

Примечание. ОПП — острое повреждение почек; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 6. Уровень ранних маркеров острого повреждения почек в моче у детей с разной этиологией химического отравления в зависимости от стадии острого повреждения почек

Table 6. The level of early acute kidney injury markers in the urine of children with chemical poisoning of different etiology in relation to acute kidney injury severity

Вид отравления	Стадия острого повреждения почек	N	Уровень NGAL в 1-й день воздействия, нг/мл		Уровень KIM-1 в 1-й день воздействия, пг/мл	
			медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]
НПВП	1-я	9	33,67	[18,75; 59,45]	256,0	[182,0; 715,0]
	2-я	6	54,4	[18,72; 84,98]	1067,0	[251,0; 1164,0]
	<i>p</i>		0,093		0,017	
Нейролептики	1-я	6	30,55	[26,88; 40,76]	118,5	[42,0; 153,0]
	2-я	3	30,50	[26,88; 39,72]	118,0	[54,0; 158,0]
	<i>p</i>		0,968		0,892	
Детергенты	1-я	2	0,84	[0,83; 0,85]	985,0	[981,0; 989,0]
	2-я	1	0,84	[0,84; 0,84]	987,0	[987,0; 987,0]
	<i>p</i>		1,000		0,821	
Всего	1-я	17	30,50	[9,25; 33,82]	219,5	[117,0; 713,0]
	2-я	10	33,85	[30,50; 84,95]	619,0	[153,0; 1070,0]
	<i>p</i>		0,114		0,343	

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

фосфора, железа; кислотно-основное состояние крови.

Всем обследованным детям в отделении токсикологии проводили специальные исследования.

При поступлении в отделение выполняли химико-токсикологическое исследование разовой порции мочи методом тонкослойной хроматографии для выявления в организме веществ и их метаболитов, определяющих характер отравления (для определения метаболитов спиртов применялся метод газовой хроматографии). Анализ проводился в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в химико-токсикологической лаборатории.

Расчет скорости клубочковой фильтрации по «прикроватной» формуле Шварца (Revised Bed-side Schwartz Formula, forages 1–17; 2009 г) $СКФ = k \cdot \text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \cdot 88,4$, где $k=0,413$. Формула представлена National Kidney Foundation (с 2017 г. биохимическая лаборатория больницы им. Н.Ф. Филатова определяет креатинин методом IDMS, код стандартизации 967).

Ультразвуковое исследование почек с доплерографией сосудов почек (аппарат ESAOTE MyLab TMSIX, Италия). Осмотр проводили со стороны передней брюшной стенки и со стороны спины в положении больного лежа на спине и на животе соответственно. Оценивали линейные размеры почек, толщину паренхимы, размеры чашечно-лоханочной системы, а также проводили цветное доплеровское картирование и импульсно-волновую доплерометрию. Исследование выполняли в течение первых 3 дней пребывания пациента в отделении токсикологии.

У всех больных при поступлении в отделение токсикологии, а также у детей из группы контроля брали образцы мочи из разовой порции в стандартный контейнер для мочи в объеме около 10 мл для исследования уровня ранних маркеров повреждения почек — молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1) и липокалина-2 (NGAL) в моче. Исследования по определению ранних маркеров острого повреждения почек в моче выполняли в лаборатории Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Статическая обработка данных. Для решения поставленных в исследовании задач использовали принятые в доказательной медицине методы анализа данных. Применяли операционную систему Windows 10. Использовали современные пакеты статистического анализа: Statgraphics Plus, Statistica for Windows версии 8. Для оформления результатов исследований применяли пакеты из системы Microsoft Office. Полученные в процессе исследования данные были упорядочены и систематизированы в относительно однородные группы по определенным признакам. Учитывали следующие статистические характеристики: медиана (*Me*), значение показателя

на уровне 25-го и 75-го перцентилей. В зависимости от получаемой формы распределения совокупностей применяли параметрические и непараметрические виды статистических критериев. Сравнение между основной и контрольной группами проводили с использованием параметрического аналога коэффициента Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в литературе отсутствуют общепринятые данные о нормативах содержания ранних маркеров острого повреждения почек в моче, в связи с этим для оценки их содержания в моче у детей с отравлениями химической этиологии (основная группа) проводилось сравнение с содержанием этих маркеров в моче у условно здоровых детей из группы контроля (табл. 2). При этом 95% доверительный интервал был принят за верхнюю границу нормы маркеров острого повреждения почек.

С учетом многообразия механизмов нефротоксичности дети основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от вещества, вызвавшего отравление, и анализ проводился отдельно по каждой подгруппе. Число пациентов в каждой подгруппе, у которых отмечалось повышение одного или нескольких маркеров острого повреждения почек в моче в 1-й день после воздействия, и число больных, у которых острое повреждение почек развилось в период наблюдения, представлены в табл. 3.

Таким образом, из 120 обследованных пациентов с различными отравлениями у 32 (26,7%) в дальнейшем было диагностировано острое повреждение почек. На момент первого определения маркеров острого повреждения почек признак собственно повреждения почек в виде статистически значимого повышения уровня креатинина в сыворотке крови определялся только у 1 больного с отравлением детергентами (0,8% от общего числа детей основной группы), однако к 3-му дню острое повреждение почек (по данным определения уровня креатинина в сыворотке крови) развилось у 32 детей из 35, имевших на момент поступления повышенный уровень маркеров острого повреждения почек в моче. У 3 пациентов с повышением уровня ранних маркеров острого повреждения почек в 1-й день госпитализации в дальнейшем таковое не развилось, у всех этих детей отмечалось отравление продуктами горения. При этом у пациентов, имевших нормальный уровень ранних маркеров в 1-е сутки поступления, случаев острого повреждения почек при наблюдении в динамике не зарегистрировано. Следовательно, статистическое доказательство связи между изменением уровня маркера и вероятностью последующего развития острого повреждения почек позволило бы считать исследуемые маркеры прогностическими для данного вида патологии.

Уровень KIM-1 и NGAL в моче у детей основной группы без острого повреждения почек не превышал верхнего их значения в контрольной группе. В случае развития острого повреждения почек уровень KIM-1 повышался в 3,2 раза, а уровень NGAL — в 29 раз по сравнению с таковыми у детей основной группы без острого повреждения почек (рис. 1). При этом в случае формирования острого повреждения почек 2-й стадии, по сравнению с 1-й стадией, уровень KIM-1 был выше в 1,6 раза, а содержание NGAL статистически значимо не различалось (рис. 2).

Установлено, что у детей с отравлением продуктами горения и нестероидными противовоспалительными препаратами была значительно выше *Me* уровня KIM-1 (рис. 3, а). В отличие от этого выраженное (более чем в 18 раз) увеличение *Me* уровня NGAL определялось только у детей с отравлением нестероидными противовоспалительными препаратами (рис. 3, б). Однако, как мы отмечали ранее, у всех пациентов с отравлением продуктами горения (3 ребенка), несмотря на высокий уровень в моче KIM-1 в 1-е сутки, в дальнейшем острое повреждение почек не развилось.

В 1-е сутки отравления уровень KIM-1 в моче у детей с развившимся острым повреждением почек в 100% случаев повышался при воздействии уксусной эссенцией и детергентами, в 87% — при отравлении нестероидными противовоспалительными препаратами. Высокий уровень NGAL в моче в 1-е сутки определялся у всех детей с отравлениями нестероидными противовоспалительными препаратами и уксусной эссенцией (в дальнейшем у них развилось острое повреждение почек) и в 89% — при отравлении нейролептиками (табл. 4).

Различия уровней NGAL и KIM-1 у детей с развившимся острым повреждением почек и без такового статистически значимы при отравлении нестероидными противовоспалительными препаратами, уксусной эссенцией и нейролептиками (табл. 5). В то же время при отравлении детергентами получены достоверные различия только для KIM-1.

При анализе уровня NGAL и KIM-1 в моче у детей с отравлениями и развившимся острым повреждением почек статистически значимых различий между показателями при 1-й стадии и 2-й стадии острого повреждения почек не выявлено, независимо от вида отравления (табл. 6).

Результаты исследования свидетельствуют, что как NGAL, так и KIM-1 в моче оказались значимыми маркерами ранней диагностики острого повреждения почек: чувствительность 78 и 87,5% соответственно, специфичность — 96,2% в обоих случаях.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что KIM-1 и NGAL служат информативными ранними маркерами острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии.

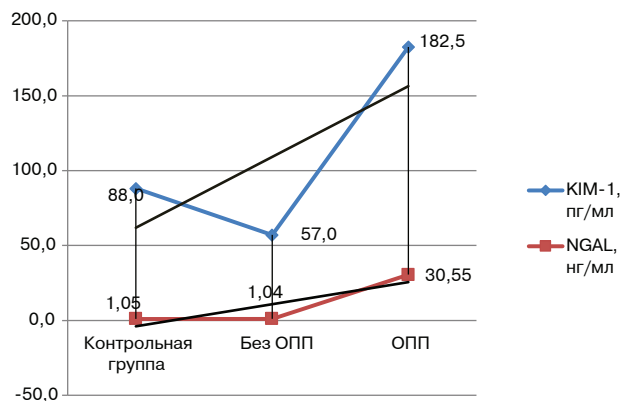


Рис. 1. Уровни (*Me*) маркеров острого повреждения почек (ОПП) в моче у детей контрольной и основной групп.

Fig. 1. Levels (*Me*) of acute kidney injury markers in urine in children of control and studied groups.

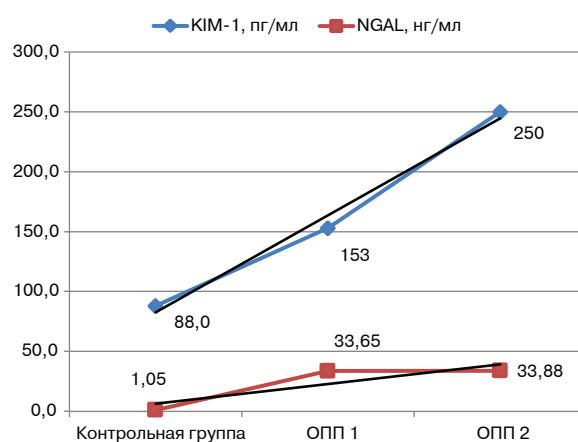


Рис. 2. Уровни (*Me*) маркеров острого повреждения почек (ОПП) в моче в зависимости от стадии повреждения у детей основной и контрольной групп.

ОПП 1 — 1-я стадия, ОПП 2 — 2-я стадия.

Fig. 2. Levels (*Me*) of acute kidney injury (AKI) markers in urine, in relation to the stage of damage in children of studied and control groups.

Выявлено, что в зависимости от типа химического вещества, воздействовавшего на почки, значимость маркеров для ранней диагностики острого повреждения почек отличалась, за исключением случаев с отравлением уксусной кислотой: NGAL был наиболее чувствительным маркером при отравлении нейролептиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, а KIM-1 — при отравлении детергентами.

Выводы

1. У детей в возрасте от 1 года до 18 лет при пероральном отравлении химическими веществами частота острого повреждения почек составила 26,7% (у 32 из 120 детей). Наиболее высокий риск острого повреждения почек отмечался при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами (55,5%), нейролептиками (30%), уксусной эссенцией (27,7%) и детергентами (33,3%).

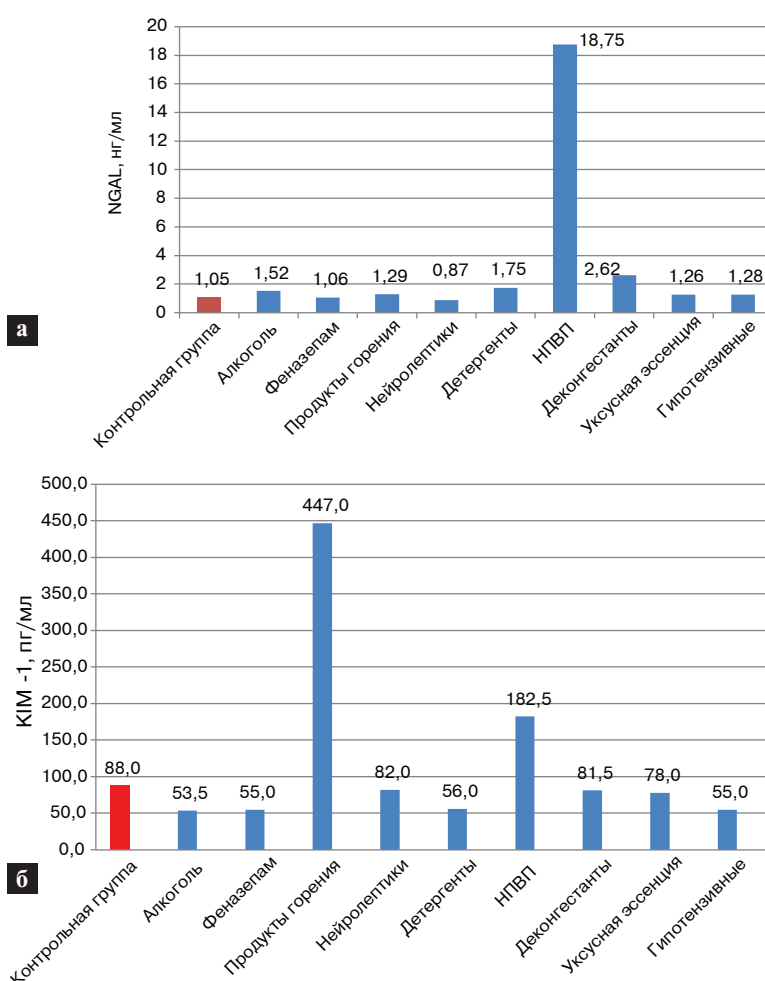


Рис. 3. Уровни (*Me*) KIM-1 (а) и NGAL (б) в моче у детей контрольной группы и исследуемых подгрупп.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Fig. 3. The levels (*Me*) of KIM-1 (a) and NGAL (б) in urine in children of the control group and the studied subgroups.

2. В 1-е сутки после токсического воздействия традиционные маркеры нарушений функции почек (повышение концентрации сывороточного креатинина и мочевины) позволили выявить острое повреждение почек только в 1 (0,8%) случае, тогда как на 3-и сутки развернутая картина острого повреждения почек с азотемией и изменением кровотока по данным доплерографии сосудов почек выявлялась у 26,7% детей. При этом у всех этих детей на 1-е сутки выявлялась повышенная экскреция исследуемых ранних маркеров острого повреждения почек с мочой.

3. Концентрации NGAL и KIM-1 в моче — наиболее информативные ранние маркеры острого повреждения почек. При повышении уровня одного или обоих биомаркеров в моче в 1-е сутки отравления в 91,4% случаев выявлена азотемия на 3-и сутки.

4. NGAL был наиболее значим для ранней диагностики острого повреждения почек при отравлении нейролептиками, уксусной эссенцией и нестероидными противовоспалительными препаратами. KIM-1 чувствителен для ранней диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями уксусной эссенцией и особенно детергентами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Uber A.M., Sutherland S.M. Nephrotoxins and nephrotoxic acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1825–1833. DOI: 10.1007/s00467–019–04397–2
2. Медицинская токсикология. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 923. [Medical toxicology. National leadership. Ed. E.A. Luzhnikov. Moskva: GEOTAR-Media, 2012; 923. (in Russ.)]
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2007; 247. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu. Mortality of the child population of Russia. 2-nd ed., reprint. and additional. M.: Litterra, 2007; 247. (in Russ.)]
4. Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология* 2012; 16(1): 66–73. [Chemodanova M.A., Savenkova N.D. Characteristics of kidneys injuries due to acute poisoning in children population. *Nefrologiya* 2012; 16(1): 66–73. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2012–16–1–66–73

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба¹⁻⁴
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента¹⁻³
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией¹⁻³
- Улучшает качество жизни пациентов^{1,3}



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-Н*(000140)(PF-RU). **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO F5A 7 по технологии рекомбинантной ДНК. **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, рефрактерной генерализованной миастенией гравис и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами, где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. **Показания к применению.** Для лечения взрослых пациентов и детей с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективностью экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). Для лечения взрослых пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АChR), оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. **Способ применения и дозы.** Препарат Элизария® необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно каждые 14 ± 2 дня. Атипичный гемолитико-уремический синдром: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. **Дети.** Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС весом менее 40 кг доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Особые указания.** Учитывая механизм действия препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта). **Нежелательные реакции.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®⁴.

1. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. Blood. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блад. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Птушкин В. В., Кулагин А. Д., Лукина Е. А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77-84. 3. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. Annals of Hematology. 2021; 100 (11): 2689-2698. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы первого биоаналога экулизумаба. Анналы гематологии. 2021; 100 (11): 2689-2698). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx, <https://www.generium.ru/products/elizariya>.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

Реклама

4CQwVszH9pWupRf3whU

 **Generium**
Pharmaceuticals

5. Hall A.M., Trepiccione F., Unwin R.J. Drug toxicity in the proximal tubule: new models, methods and mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 973–982 DOI: 10.1007/s00467-021-05121-9
6. Perazella M.A. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1897–1908. DOI: 10.2215/CJN.00150118
7. Eddy A.A. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 547–554. DOI: 10.1007/s00467-019-04207-9
8. Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 555–565. DOI: 10.1097/01.ccx.0000184300.68383.95
9. Gupta N., Gibson M., Wallace E.C. Lithium-induced chronic kidney disease in a pediatric patient. *Case Rep Pediatr* 2019; 5406482. DOI: 10.1155/2019/5406482
10. Markowitz G.S., Radhakrishnan J., Kambham N., Valeri A.M., Hines W.H., D'Agati V.D. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448. DOI: 10.1681/ASN.V1181439
11. Pape L., Ahlenstiel T. mTOR inhibitor in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1119–1129. DOI: 10.1007/s00467-013-2505-9
12. Чеботарева Н.В., Лысенко Л.В. Поражение почек, ассоциированное с нестероидными противовоспалительными препаратами. *Нефрология и диализ* 2022; 24(3): 431–444. [Chebotareva N.V., Lysenko L.V. Kidney injury associated with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Nefrologiya i dializ* 2022; 24(3): 431–444. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2022-3-431-440
13. Khawaja A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4): c179–184. DOI: 10.1159/000339789
14. Menon S., Kirkendall E.S., Nguyen H., Goldstein S.L. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr* 2014; 165(3): 522–527. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.04.058
15. Joyce E.L., Kane-Gill S.L., Fuhrman D.Y., Kellum J.A. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (1): 59–69. DOI: 10.1007/s00467-016-3446-x
16. Coca S.G., Yalavarth R., Concato J., Parikh C.R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73 (10): 1008–1016. DOI: 10.1038/sj.ki.5002729
17. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 89–94. DOI: 10.1080/00365510802150158
18. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Bio-mark Med* 2010; 4(2): 265–280. DOI: 10.2217/bmm.10.12
19. Foster C.S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(3): 377–381. DOI: 10.1007/s00467-016-3540-0
20. Ichimura T., Asselton E.J., Humphreys B.D., Gunaratnam L., Duffield J.S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657–1668. DOI: 10.1172/JCI34487
21. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; 125: 293–299
22. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с ХБП. *Нефрология* 2017; 21(2): 24–32. [Kuz'min O.B., Zhezha V.V., Belyanin V.V., Buchneva N.V., Landar' L.N., Serdyuk S.V. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nefrologiya* 2017; 21(2): 24–32. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
23. Lim A.I., Tanq S.C., Lai K.N., Leung J.C. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of the epithelial cells. *J Cell Physiol* 2013; 228(5): 917–924. DOI: 10.1002/jcp.24267
24. Zhang Z. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERKMAPK signaling pathway. *Mol Cell Biopharm* 2016; 416 1–2: 109–116. DOI: 10.1007/s11010-016-2700-7
25. Hall A.M., Trepiccione F., Unwin R.J. Drug toxicity in the proximal tubule: new models, method sand mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 973–982. DOI: 10.1007/s00467-021-05121-9

Поступила: 02.10.23

Received on: 2023.10.02

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности стоматологического статуса у детей с расстройством аутистического спектра

А.И. Крапивкин, Е.Е. Яцкевич, К.В. Осипова

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

Features of dental status in children with autistic disorders

A.I. Krapivkin, E.E. Yatskevich, K.V. Osipova

Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Цель. Эпидемиологическое исследование стоматологического статуса у детей с расстройством аутистического спектра для уточнения направлений медико-социальной работы и потенциальных объемов стоматологического вмешательства.

Материалы и методы. Обследованы 98 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 3 до 7 лет, из них 69 с временным и 29 со смешанным прикусом. Проведено стоматологическое обследование пациентов с оценкой уровня гигиены полости рта, наличия кариозных поражений, состояния тканей пародонта.

Результат. Гигиена полости рта у детей с расстройствами аутистического спектра находится на неудовлетворительном уровне. Нуждаемость в санации полости рта составляет $85\pm 5,6\%$; имеется высокая (78,6%) распространенность кариеса временных зубов на фоне значительной интенсивности данной патологии (доля компонента «к» в общей структуре интенсивности кариеса $81\pm 3,11\%$); распространенность катарального гингивита составила 61%, а доля детей со здоровым пародонтом — 7,14%.

Заключение. Результаты исследования обуславливают необходимость оказания детям с расстройствами аутистического спектра квалифицированной стоматологической помощи, объемы которой значительны. Предложен комплекс рекомендуемых лечебно-профилактических мер, включающий улучшение гигиены полости рта с особым учетом специфических характеристик основного заболевания (упор на мотивационный фактор, перевод мануальных действий в игровой формат, использование гаджетов), усиление патогенетической терапии с ежедневным использованием реминерализующих препаратов, применение приемов (программ) специальной лечебной физической культуры в сочетании с регулярными осмотрами у стоматолога и повышением интенсивности профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, стоматологический статус, аутизм, расстройства аутистического спектра, гигиена полости рта, профилактика стоматологических заболеваний.

Для цитирования: Крапивкин А.И., Яцкевич Е.Е., Осипова К.В. Особенности стоматологического статуса у детей с расстройством аутистического спектра. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 61–66. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-61-66

Purpose. The purpose of the publication was to conduct an epidemiological survey for a comprehensive study of the dental status in children with autism spectrum disorder to clarify the areas of medical and social work and the potential scope of dental intervention. **Materials and Methods.** We examined 98 children with autism spectrum disorders aged 3 to 7 years, 69 of them with temporary and 29 with mixed occlusion. A dental examination of patients was carried out, the state of oral hygiene, carious defects of the teeth, and the state of periodontal tissues were assessed.

Results. It is shown that the state of oral hygiene in children with autism spectrum disorder is unsatisfactory. The need for dental care in $85\pm 5.6\%$ of patients was diagnosed; there was a high prevalence (78.6%) of caries of primary teeth against the background of a significant intensity of caries pathology (the share of the “D” component in the overall structure of caries intensity is $81\pm 3.11\%$); The prevalence of gingivitis was 61%, and the proportion of children with healthy parodontium was 7.14%.

Conclusion. The results of the study determine the need to provide children with autism spectrum disorders with qualified dental care and its significant volumes. A set of recommended therapeutic and preventive measures has been proposed, including strengthening oral hygiene with particular regard to the specific characteristics of the underlying disease (emphasis on the motivational factor, transferring manual actions to a game format, using gadgets), strengthening pathogenetic therapy with the daily use of remineralizing drugs, the use of special physical therapeutic techniques (programs) in combination with regular examinations at the dentist and an increase in the intensity of preventive measures.

Key words: children, dental status, autism, autism spectrum disorders, oral hygiene, prevention of dental diseases.

For citation: Krapivkin A.I., Yatskevich E.E., Osipova K.V. Features of dental status in children with autistic disorders. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 61–66 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-61-66

Актуальность настоящей публикации обусловлена тем, что поддержание здоровья и обеспечение качественного и результативного лечения заболеваний, в том числе стоматологических, у детей с рас-

стройством аутистического спектра представляет сложную медико-социальную задачу. Заболевание рассматривается в качестве неврологического, основной его причиной выступает поражение головного

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-4653-9867 e-mail: krapivkin@list.ru

Яцкевич Елена Евгеньевна — д.м.н., вед. науч. сотр. Научно-прак-

тического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0009-0008-2614-6282.

Осипова Каринэ Вартановна — к.м.н., зав. психоневрологическим отделением Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-0688-8074 110619 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

мозга [1]. Симптомы заболевания манифестируют до возраста 3 лет. Распространенность расстройств аутистического спектра у детей составляет примерно 3 на 10 тыс. новорожденных, при этом заболевание встречается среди мальчиков в 3,5–4 раза чаще, чем у девочек [2, 3].

Дети с диагнозом расстройства аутистического спектра нуждаются в комплексной медико-социальной помощи, в том числе реабилитации. Как и другим категориям пациентов, детям с расстройствами аутистического спектра оказывается стоматологическая помощь. Основные отличия у детей с расстройствами аутистического спектра от других категорий стоматологических пациентов заключаются преимущественно в особенностях приема и применяемых методов лечения. Лучшие результаты в обеспечении здоровья полости рта достигаются путем создания условий для комфортного ухода в бытовых условиях [4].

Данные о стоматологическом статусе детей с расстройствами аутистического спектра сравнительно немногочисленные. Проблема накопления сведений в немалой степени имеет социальный характер и связана с особенностями решений, принимаемых родителями, по поводу необходимости и тактики реабилитационной работы. Известно, что у детей с расстройствами аутистического спектра наиболее распространены такие стоматологические заболевания, как кариес (в том числе осложненный), аномалии зубочелюстные и пародонта, системная гипоплазия эмали [5–12]. Кроме того, возможна задержка прорезывания зубов постоянного прикуса по сравнению с таковым у здоровых детей.

Уточнение особенностей проявления стоматологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра призвано содействовать планированию работы стоматологической службы реабилитационных организаций, включая объемы стоматологического вмешательства, совершенствованию технологий оказания стоматологической помощи.

Цель исследования: эпидемиологическое исследование стоматологического статуса у детей с расстройством аутистического спектра для уточнения направлений медико-социальной работы и потенциальных объемов стоматологического вмешательства.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». В ходе эмпирического исследования обследованы 98 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 3 до 7 лет, из них 69 с временным и 29 с переменным прикусом.

В методологию эпидемиологического исследования включено стоматологическое обследование,

в том числе анализ анамнеза и объективных данных с приема (результаты осмотра полости рта ребенка). Оценивали и анализировали универсальные и простые (с учетом состояния здоровья пациентов) показатели стоматологического статуса, такие как индекс гигиены полости рта Федорова–Володкиной, индексы КПУ+кп и кп для оценки распространенности и интенсивности кариеса, оценка состояния тканей пародонта. В число методов исследования входили аналитический, клинко-инструментальный, а также статистический.

Результаты и обсуждение

Как представляется, фундаментальную роль в детерминации стоматологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра играет состояние гигиены полости рта. Дефекты профилактики, связанные, в том числе, с дефицитом общего понимания значимости профилактики заболеваний полости рта и мотивации на ее регулярное и грамотное осуществление (свойственные в целом для пациентов данного возраста) мультиплицируются ввиду специфики основного заболевания. Речь идет о таких специфических проблемах у детей с расстройствами аутистического спектра, как повышенное слюноотделение, нарушение координации языка и движений в целом, ослабленный мышечный тонус [13]. Использование специальной диеты (мягкая, сладкая пища) как связанное с нарушениями координации и движений, так и в качестве психологической поддержки (стимулов-вознаграждений за борьбу с преодолением трудностей, разные достижения), следует рассматривать в качестве дополнительного фактора, отягощающего стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического спектра. Нарушение минерализации тканей ведет к повышенному риску развития стоматологических заболеваний у пациентов данной категории, что получило подтверждение в ходе настоящего эмпирического исследования. Данные, характеризующие стоматологический статус детей, включенных в исследование, представлены в таблице.

В целом выявлено, что состояние гигиены полости рта у детей с расстройствами аутистического спектра остается на неудовлетворительном уровне, в среднем 9 из 10 пациентов нуждаются как в квалифицированной помощи детского стоматолога, так и в одновременном укреплении профилактической работы. Распределение средних значений индекса Федорова–Володкиной, приведенное на рис. 1, также подтверждает полученные выводы и свидетельствует о ненадлежащем состоянии гигиены полости рта у обследованных детей с расстройствами аутистического спектра.

Полученные данные указывают на высокую распространенность кариеса временных зубов на фоне высокой интенсивности кариесогенной патологии

Таблица. Сводные результаты эпидемиологического обследования
Table. Summary results of the epidemiological survey

Группа показателей	Показатель	Единицы измерения	Значение
Состояние гигиены полости рта	Уровень гигиены (индекс Федорова–Володкиной): 1) хороший, 2) удовлетворительный, 3) неудовлетворительный, 4) плохой	Ед.	1) 0 2) $1,6 \pm 0,4$ 3) $2,4 \pm 0,3$ 3) $3,8 \pm 0,2$
	Нуждаемость в санации полости рта	%	$85 \pm 5,6$
Кариесогенные дефекты	Распространенность кариеса у детей с РАС	%	78,6
	Доля компонента «к» в общей структуре интенсивности кариеса	%	$81 \pm 3,11$
	Доля компонента «п» в общей структуре интенсивности кариеса	%	$19 \pm 2,98$
	Доля пломбированных зубов в структуре индекса КПУ+кп	%	$72,5 \pm 7,81$
	Распространенность кариеса по формам: 1) компенсированная 2) субкомпенсированная 3) декомпенсированная	%	1) 75,5 2) 20,4 3) 4,1
Состояние тканей пародонта	Распространенность катарального гингивита	%	61
	Доля детей со здоровым пародонтом	%	7,14
	Зубной камень	Баллы	$0,08 \pm 0,03$
	Кровоточивость	Баллы	$0,45 \pm 0,06$

у детей с расстройствами аутистического спектра. Наиболее распространенная локализация кариесогенных дефектов — на передних временных зубах и молярах. При этом почти $\frac{3}{4}$ зубов, пораженных кариесом, не пломбированы. Среди детей с расстройствами аутистического спектра наиболее распространена компенсированная форма кариеса, что сопровождается отсутствием болевых симптомов, медленным прогрессированием процесса (рис. 2).

Состояние тканей пародонта у обследованных пациентов также вызывает значительные опасения. Лишь у 7,14% всех обследованных детей с расстрой-

ствами аутистического спектра был диагностирован здоровый пародонт (рис. 3).

Таким образом, в ходе исследования диагностирована неудовлетворительная картина состояния стоматологического здоровья у детей с расстройствами аутистического спектра. Вызывает опасения как высокая распространенность заболеваний полости рта, так и степень их выраженности, в сочетании с острой необходимостью получения квалифицированной помощи при наличии многочисленных патологий, остающихся без надлежащей профилактики и лечения.

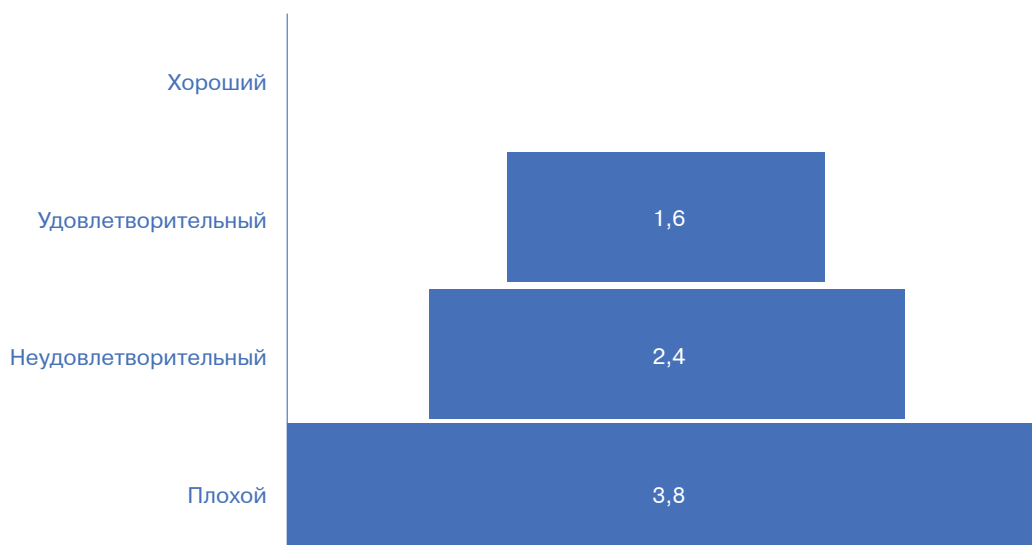


Рис. 1. Средний индекс Федорова–Володкиной у обследованных детей с расстройствами аутистического спектра.
Fig. 1. Average values of the Fedorov–Volodkina index in examined children with autism spectrum disorders.

Планируя работу стоматологических служб (отделений, кабинетов) медицинских учреждений, особенно занимающихся специализированным обслуживанием детей с особенностями психологического развития, включая диагноз расстройства аутистического спектра, необходимо детально учитывать повышенную нагрузку и сопутствующий объем диагностической, терапевтической работы, ведущую роль стоматолога в организации и координации профилактики стоматологических заболеваний в бытовых (домашних) условиях, которую важно организовывать в тесном взаимодействии с родителями, иными лицами, осуществляющими уход за ребенком с расстройствами аутистического спектра.

Ключевой причиной стоматологических заболеваний у детей 3–7 лет служит плохая гигиена полости рта, что также подтверждается другими исследованиями [14, 15]. Проблематика сочетается с дефицитом квалифицированного медицинского персонала, способного не только обеспечить качественную диагностику и лечение стоматологических патологий у детей с учетом специфики их основного заболева-

ния, но также и играть роль организатора, руководителя и координатора профилактической работы, нацеленного на ее долгосрочную эффективность. Общественный запрос в предметной области может быть удовлетворен за счет интенсификации процесса подготовки и переподготовки медицинских кадров, в том числе с учетом результатов представленного научного исследования.

Не менее важно обеспечить и континуальность взаимодействия с конкретным врачом на долгосрочную перспективу, на что следует ориентировать родителей, а также формировать необходимые организационные условия (подобная возможность в планировании многолетнего сопровождения пациентов с расстройствами аутистического спектра по меньшей мере имеется в учреждениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям с особенностями психического развития).

С учетом специфики основного заболевания проблему обусловливает низкая мотивация детей как к выработке, так и к практическому применению навыков чистки зубов. Результативному стоматоло-

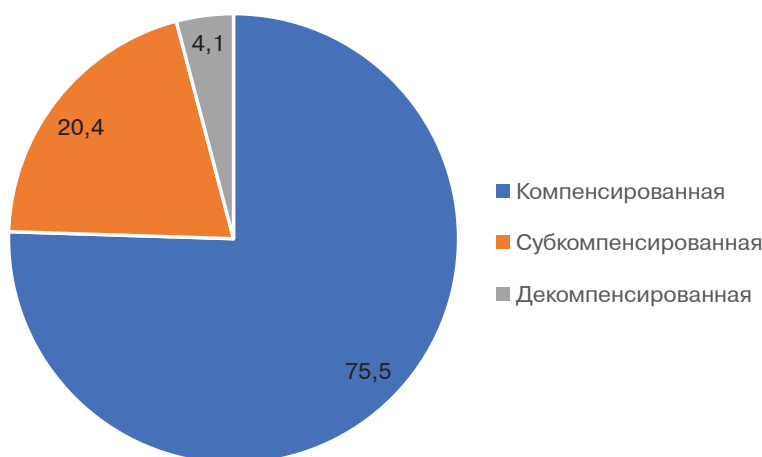


Рис. 2. Распространенность форм кариеса у обследованных детей с расстройствами аутистического спектра.

Fig. 2. Prevalence of forms of caries in examined children with autism spectrum disorders.



Рис. 3. Структура детей с расстройствами аутистического спектра по характеристике здоровья пародонта.

Fig. 3. Structure of children with autism spectrum disorders according to periodontal health characteristics.

гическому лечению также препятствуют специфические реакции у пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Базовые рекомендации по снижению рисков нарушения нормального стоматологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра касаются усиления мотивационного потенциала к личной гигиене, включая активную поддержку окружения, перевод мануальных действий в игровую форму с использованием средств и предметов, оформленных ярко и красочно, в том числе в соответствии с увлечениями ребенка (в стилистике любимых героев и др.). Активную поддержку может оказать применение психологических программ, ориентированных на модификацию поведения, включая бытовые навыки и привычки, детей с расстройствами аутистического спектра. Успех может обеспечить использование современных гаджетов (например, электрической зубной щетки, подключенной к мобильному приложению) [16]. Дополнительный интерес у ребенка при применении гаджета может вызывать соревновательный компонент, в связи с чем целесообразно не только продумать грамотную мотивацию (поощрения за явные и неявные достижения), но также и корректно подобрать соответствующую программу для смартфона. В части разработки общих и специфических мотивационных программ значительную поддержку может оказать обращение к специальной литературе, а также помощь педагога-психолога, специалиста по коррекционной работе [17].

Необходимо также повышение профессиональной подготовки и переподготовки врачей стоматологических специальностей реабилитационных центров (иных учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям с расстройствами аутистического спектра) в части развития компетенций в сфере общего консультирования на основе междисциплинарного подхода. Например, в то время как педагог-психолог едва ли поможет

родителям с выбором подходящей электрической щетки, данную задачу выполнит стоматолог-гигиенист, который может предложить руководящие указания для общения с психологом по получению частных советов о том, какие приемы окажутся более эффективными в стимулировании интереса ребенка к корректному и систематическому (иными словами, результативному) использованию гаджета.

Ввиду необходимости повышения резистентности твердых тканей рекомендуется усиление патогенетической терапии с ежедневным использованием реминерализующих препаратов. Для профилактики гипотонии мышц может быть рекомендовано получение консультаций у врача-логопеда насчет применения приемов (программ) специальной лечебной физической культуры. С учетом специфики основного заболевания и негативных воздействий на стоматологический статус периодичность наблюдения у стоматолога и проведения соответствующих профилактических мероприятий, по сравнению с таковой у здоровых детей, должна быть увеличена.

Заключение

По результатам исследования уточнены характеристики стоматологического здоровья у детей в возрасте 3–7 лет с расстройством аутистического спектра. Оценен в целом уровень стоматологического здоровья, значительно отклоняющийся от нормы, предопределяющий необходимость оказания детям с расстройствами аутистического спектра квалифицированной стоматологической помощи и ее существенные объемы. В комплекс рекомендуемых лечебно-профилактических мер входят, помимо прочего, укрепление гигиены полости рта с особым учетом специфических характеристик основного заболевания (упор на мотивационный фактор, перевод мануальных действий в игровой формат) в сочетании с регулярными осмотрами у стоматолога и повышением интенсивности профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. Социальная и клиническая психиатрия 2014; 24(3): 96–101. [Filippova N.V., Baryl'nik Yu.B. Epidemiology of autism: a modern view of the problem. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya 2014; 24(3): 96–101. (in Russ.)]
2. Макашева В.А. Распространенность расстройств аутистического спектра: скрининг, региональный регистр. Роль медицинского психолога в лечебно-диагностическом и реабилитационном процессе. Современные проблемы клинической психологии и психологии личности: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Новосибир. гос. ун-т. Новосибирск: ИПЦ НГУ 2017; 75–84. [Makasheva V.A. Prevalence of autism spectrum disorders: screening, regional register. The role of a medical psychologist in the diagnostic and rehabilitation process. Modern problems of clinical psychology and personality psychology: Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation. Novosib. gos. un-t. Novosibirsk: IPC NGU 2017; 75–84. (in Russ.)]
3. Терлецкая Р.Н., Кузенкова Л.М., Винярская И.В., Лашкова А.В. Современные аспекты распространенности аутизма среди детей различных возрастных групп. Российский педиатрический журнал 2020; 23(1): 21–27. [Terleckaja R.N., Kuzenkova L.M., Vinyarskaya I.V., Lashkova A.V. Modern aspects of the prevalence of autism among children of different age groups. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2020; 23(1): 21–27. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560–9561–2020–23–1–21–27
4. Сурженко Е.В., Пономарев А.А., Лучникова Д.В. Особенности индивидуальной профилактики стоматологиче-

- ского здоровья детей с РАС и другими ментальными нарушениями. Стоматология славянских государств: Сборник трудов XIV Международной научно-практической конференции. Белгород: Издательский дом «Белгород» 2021; 272–273. [Surzhenko E.V., Ponomarev A.A., Luchnikova D.V. Features of individual prevention of dental health of children with ASD and other mental disorders. Dentistry of Slavic States: Collection of proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference. Belgorod: Izdatel'skii dom «Belgorod» 2021; 272–273. (in Russ.)]
5. Гажва С.И., Белоусова Е.Ю., Князюк Е.А., Куликов А.С. Особенности стоматологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра. Современные проблемы науки и образования 2018; 3: 36. [Gazhva S.I., Belousova E.Yu., Knjashhuk E.A., Kulikov A.S. Features of dental status in children with autism spectrum disorders. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2018; 3: 36. (in Russ.)]
 6. Кисельникова Л.П., Дроботко Л.Н., Милосердова К.Б. Оказание стоматологической помощи детям с расстройствами аутистического спектра. Аутизм и нарушения развития 2017; 15(3): 9–15. [Kisel'nikova L.P., Drobot'ko L.N., Miloserdova K.B. Providing dental care to children with autism spectrum disorders. Autizm i narusheniya razvitiya 2017; 15(3): 9–15. (in Russ.)] DOI: 10.17759/autdd.2017150302
 7. Чуйкин С.В., Галеев Р.В., Галеева Р.Р. Стоматологический статус детей с аутизмом. Наука России: Цели и задачи. Сборник научных трудов по материалам XVII международной научной конференции. Том Часть 1. Екатеринбург: НИЦ «Л-Журнал», 2019: 69–70. [Chujkin S.V., Galeev R.V., Galeeva R.R. Dental status of children with autism. Science of Russia: Goals and objectives. Collection of scientific papers based on the materials of the XVII international scientific conference. Part 1. Ekaterinburg: NIC «L-Zhurnal», 2019: 69–70. (in Russ.)]
 8. Чуйкин С.В., Галеев Р.В., Галеева Р.Р. Стоматологический статус детей с аутизмом, проживающих в регионе с экотоксикантами. Проблемы стоматологии 2019; 15(2): 84–88. [Chujkin S.V., Galeev R.V., Galeeva R.R. Dental status of children with autism living in a region with ecotoxins. Problemy stomatologii 2019; 15(2): 84–88. (in Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-84-88
 9. Якубова И.И., Ципан С.Б. Стоматологические проблемы детей с расстройствами аутистического спектра и пути их решения. Часть I. Стоматология детского возраста и профилактика 2018; 18(5): 67–70. [Jakubova I.I., Cipan S.B. Dental problems of children with autism spectrum disorders and ways to solve them. Part I. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2018; 18(5): 67–70. (in Russ.)] DOI: 10.25636/PMP.3.2018.5.13
 10. Jaber M.A. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism.
 11. J Applied Oral Scie 2011; 19: 212–217. DOI: 10.1590/S1678-77572011000300006
 12. Lu Y.Y., Wei I.H., Huang C.C. Dental health — A challenging problem for a patient with autism spectrum disorder. Gen Hospital Psychiatry 2013; 35: 214.e1–214.e3. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.06.012
 13. Qiao Y., Shi H., Wang H., Wang M., Chen F. Oral health status of chinese children with autism spectrum disorders. Front Psychiatry 2020; 11: 398. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00398
 14. Суетенков Д.Е., Фирсова И.В., Саяутина Л.В., Казакова Л.Н., Нарыжная Е.В., Насруллаев Р.К. Особенности оказания стоматологической помощи детям с расстройствами аутистического спектра. Тихоокеанский медицинский журнал 2020; 2(80): 19–24. [Suetenkov D.E., Firsova I.V., Sayutina L.V., Kazakova L.N., Naryzhnaya E.V., Nasrullaev R.K. Features of dental care for children with autism spectrum disorders. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal 2020; 2(80): 19–24. (in Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-2-19-24
 15. Алексеева Е.О., Ковалевский А.М. Эффективность программы профилактики стоматологических заболеваний у детей с аутизмом. Институт стоматологии 2019; 3: 62–63. [Aleksееva E.O., Kovalevskij A.M. Effectiveness of the program of prevention of dental diseases in children with autism. Institut stomatologii 2019; 3: 62–63. (in Russ.)]
 16. Донцова А.С., Гуленко О.В., Скатова Е.А. Дети с расстройствами аутистического спектра на стоматологическом приеме: проблемы, поведенческие характеристики, рекомендации. Стоматология детского возраста и профилактика 2021; 21(3): 182–189. [Doncova A.S., Gulenko O.V., Skatova E. A. Children with autism spectrum disorders at a dental appointment: problems, behavioral characteristics, recommendations. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2021; 21(3): 182–189. (in Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-182-189
 17. Кисельникова Л.П., Лямцева М.П., Сирота Н.А. Использование электрической зубной щетки с мобильным приложением для адаптации детей с расстройствами аутистического спектра к стоматологическому лечению. Стоматология детского возраста и профилактика 2022; 22(1): 4–11. [Kisel'nikova L.P., Ljamceva M.P., Sirota N.A. Using an electric toothbrush with a mobile application to adapt children with autism spectrum disorders to dental treatment. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2022; 22(1): 4–11. (in Russ.)] DOI: 10.33925/16833031-2021-22-1-4-11
 18. Насретдинова Н.Ю., Ворожцова Л.И., Мандра Ю.В., Мандра Е.В., Димитрова Ю.В., Сорокоумова Д.В. и др. Особенности современных методов профилактики стоматологических заболеваний у детей с расстройствами аутистического спектра в Уральском федеральном округе. Проблемы стоматологии 2019; 15(4): 155–161. [Nasretdinova N.Yu., Vorozhzcova L.I., Mandra Yu.V., Mandra E.V., Dimitrova Yu.V., Sorokoumova D.V. et al. Features of modern methods of prevention of dental diseases in children with autism spectrum disorders in the Ural Federal District. Problemy stomatologii 2019; 15(4): 155–161. (in Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-155-161

Поступила: 25.09.23

Received on: 2023.09.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Динамика ультразвуковых показателей ретробульбарного кровотока при различной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте

С.В. Фомина¹, Ю.Г. Самойлова¹, В.Д. Завадовская¹, М.В. Кошмелева¹, Д.А. Качанов¹,
Е.И. Трифонова¹, В.Э. Юн¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, М.А. Зоркальцев¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Dynamics of ultrasound indicators of retrobulbar blood flow at different durations of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence

S.V. Fomina¹, Yu.G. Samoylova¹, V.D. Zavadovskaya¹, M.V. Koshmeleva¹, D.A. Kachanov¹,
E.I. Trifonova¹, V.E. Yun¹, D.A. Kudlay^{2,3}, M.A. Zorkaltsev¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Представлены результаты исследования динамики ультразвуковых показателей кровотока глаза и глазницы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте. Исследование включало данные 70 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет с длительностью заболевания до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет. Анализировались ультразвуковые показатели линейной скорости кровотока и индекса периферического сопротивления по глазным артериям, центральным артериям и венам сетчатки, задним коротким цилиарным артериям, верхним глазным венам в разные сроки длительности сахарного диабета 1-го типа. В результате исследования выявлено снижение скорости кровотока в центральных артериях сетчатки, в задних коротких цилиарных артериях с увеличением длительности сахарного диабета 1-го типа. Наибольшее снижение скорости кровотока зарегистрировано в группе с длительностью сахарного диабета более 10 лет. Полученные данные могут быть использованы для оценки и динамического наблюдения ранних нарушений кровоснабжения глаза и глазницы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, ретробульбарный кровоток, ультразвуковое исследование, скорость кровотока, индекс периферического сопротивления.

Для цитирования: Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Завадовская В.Д., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И., Юн В.Э., Кудлай Д.А., Зоркальцев М.А. Динамика ультразвуковых показателей ретробульбарного кровотока при различной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 67–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-67-74

The results of a study of the dynamics of ultrasound parameters of blood flow in the eye and orbit in patients with type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence are presented. The study included data from 70 patients aged 5 to 18 years, with disease duration up to 5 years, from 5 to 10 years, and more than 10 years. Ultrasound indicators of linear blood flow velocity and peripheral resistance index were analyzed in the ophthalmic arteries, central arteries and veins of the retina, posterior short ciliary arteries, and superior ophthalmic veins at different periods of the duration of type 1 diabetes mellitus. The study revealed a decrease in blood flow velocity in the central retinal arteries and in the posterior short ciliary arteries with increasing duration of type 1 diabetes. The greatest decrease in blood flow velocity was recorded in the group with a duration of diabetes mellitus of more than 10 years. The data obtained can be used to assess and dynamically monitor early disorders of the blood supply to the eye and orbit in patients with type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence.

Key words: children, diabetes mellitus, diabetic retinopathy, retrobulbar blood flow, ultrasound examination, blood flow velocity, peripheral resistance index.

For citation: Fomina S.V., Samoylova Yu.G., Zavadovskaya V.D., Koshmeleva M.V., Kachanov D.A., Trifonova E.I., Yun V.E., Kudlay D.A., Zorkaltsev M.A. Dynamics of ultrasound indicators of retrobulbar blood flow at different durations of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 67–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-67-74

Сахарный диабет относится к широко распространенным метаболическим заболеваниям с прогрессивным типом роста и сопровождается хронической гипергликемией [1, 2]. Одно из наиболее тяжелых сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го и 2-го типов — диабетическая ретинопатия, которая занимает второе место по частоте развития среди осложнений в Российской Федерации [3–5]. Особенность диабетической ретинопатии состоит

в высокой социальной значимости, в первую очередь при сахарном диабете 1-го типа в детском возрасте из-за высокого риска снижения зрения вплоть до полной потери и ранней инвалидизации. Потеря зрения обусловлена каскадом патологических изменений сетчатки в ответ на хроническую гипергликемию. Центральное звено составляют процессы нарушения кровоснабжения сетчатки с последующей ишемией, развитием макулярного отека, пролифе-

ративными изменениями сетчатки и нарастающим риском тракционной отслойки сетчатки.

Важными факторами риска развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете считают длительность заболевания, частоту гликемического контроля, дислипидемию [2, 6, 7]. Есть сообщения о развитии диабетической ретинопатии в 83% случаев в течение 10 лет от начала заболевания сахарным диабетом 1-го типа [8]. Пациентам с сахарным диабетом 1-го типа, согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 1-го типа у детей» 2022 г., показаны ежегодная консультация и осмотр офтальмологом в возрасте старше 11 лет и при длительности заболевания более 2 лет. Скрининг диабетической ретинопатии включает визиометрию для определения ретиальной остроты зрения, биомикроскопию глазного дна, офтальмоскопию при расширенном зрачке и биомикрофотографию глазного дна с использованием фундус-камеры. Диагностический алгоритм диабетической ретинопатии также включает использование оптической когерентной томографии, флуоресцентной ангиографии глазного дна, которые позволяют получить расширенную информацию о состоянии глазного дна, определить наличие изменений ретиальных сосудов. Диагностическая точность перечисленных методов зависит от состояния прозрачности светопреломляющих сред, хрусталика, стекловидного тела [9].

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Фомина Светлана Викторовна — к.м.н., доц. кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7517-3393 e-mail: statfom@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2667-4842

Завадовская Вера Дмитриевна — д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6231-7650

Кошмелева Марина Владиславовна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8142-1226

Трифоновна Екатерина Ивановна — асс. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2825-5035

Качанов Дмитрий Андреевич — лаборант-исследователь кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6519-8906

Юн Вера Эдуардовна — лаборант-исследователь кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9127-8619

Зоркальцев Максим Александрович — д.м.н., доц. кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0025-2147

634050 Томск, ул. Московский тракт, д. 2

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., член-корр. РАН, проф. кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, вед. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, ORCID: 0000-0003-1878-4467

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 24

Рост технических возможностей расширил границы применения ультразвуковой диагностики, в том числе в офтальмологии. Высокое качество нативного ультразвукового исследования глазных яблок и глазницы позволяет безопасно, быстро, высокоинформативно оценить состояние не только передних отделов глазного яблока, структуру стекловидного тела, состояние оболочек глазного яблока и зоны макулы, но также и измерить толщину зрительного нерва и визуально определить его структуру. Внедрение доплерографии расширило возможности качественно оценить васкуляризацию ретробульбарных сосудов, вне зависимости от прозрачности светопреломляющих структур глазного яблока, что особенно важно при патологических изменениях хрусталика и стекловидного тела при ряде заболеваний, таких как гемофтальм, катаракта, воспалительные изменения.

Ретробульбарные сосуды служат основным коллатором кровоснабжения глаза. Глазная артерия — самая крупная артерия орбиты, она является ветвью внутренней сонной артерии и у вершины орбиты образует дугу с множественными ветвями, ряд из которых участвуют в кровоснабжении глазного яблока [10]. Центральная артерия сетчатки обеспечивает кровью 2/3 внутренней сетчатки и часть диска зрительного нерва, вместе с центральной веной сетчатки она локализуется в глазнице вдоль зрительного нерва и с ним проникает в глазное яблоко. Задние короткие цилиарные артерии являются продолжением задних цилиарных артерий, находятся рядом с диском зрительного нерва и кровоснабжают внутренний слой сосудистой оболочки глаза (хориокапилляры) и большую часть диска зрительного нерва. Венозный отток от зрительного нерва преимущественно реализуется через центральную вену сетчатки и от хориокапилляров через вортикозные вены по верхней и нижней глазным венам.

Цель исследования: оценка изменений ультразвуковых показателей ретробульбарного кровотока при различной длительности заболевания сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте.

Характеристика детей и методы исследования

За период с октября 2022 г. по июль 2023 г. обследованы 70 детей в возрасте 5–18 лет с установленным на основании клинических рекомендаций диагнозом сахарный диабет 1-го типа. В зависимости от длительности заболевания выделено 3 группы: 1-ю группу составили 24 пациента с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 5 лет; 2-ю группу — 30 детей с длительностью от 5 до 10 лет; 3-ю группу — 16 пациентов с длительностью заболевания более 10 лет. Всем пациентам проведена офтальмоскопия с использованием фундус-камеры, а также ультразвуковое исследование глазных яблок и глазницы с учетом правил безопасности применения ультразвука в офтальмологии [4]. Ультразву-

ковое исследование проводилось с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Canon Aplio i 700, линейным датчиком 9–14 МГц, одним врачом ультразвуковой диагностики с опытом сосудистых исследований, в том числе в офтальмологии, для стандартизации проводимых измерений. Каждый показатель кровотока измерялся минимум 3 раза, в результате заносилось среднее значение.

Ультразвуковые исследования глазных яблок и глазниц были выполнены при положении пациента на спине транскутанным и транспальпебральным доступом с использованием В-режима и режима доплерографии (рис. 1). При нативном ультразвуковом исследовании проведена оценка прозрачности и гомогенности передних отделов глазных яблок и стекловидного тела, структуры оболочек глаза, толщины и структуры зрительного нерва, структуры прямых мышц глазных яблок и ретробульбарной клетчатки. В режиме доплерографии выполнено измерение скорости кровотока, индекса резистент-

ности, проведена оценка направления и спектр кровотока по ретробульбарным сосудам глазницы, а именно глазной артерии, центральной артерии и вены сетчатки, задним коротким цилиарным артериям, верхней глазной вены (рис. 2).

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программного обеспечения Statistica, версия 13.3. Для описания количественных данных использованы медиана и 25 -й и 75-й процентиля. Для сравнения двух независимых групп использован непараметрический критерий Манна–Уитни, для сравнения множественных независимых групп — критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в исследуемых группах установлено статистически значимое повышение его от 8,4 до 8,9% с увеличением длительности заболевания (см. таблицу).

Таблица. Уровни гликированного гемоглобина и ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте в разные сроки заболевания

Table. Glycated hemoglobin and retrobulbar blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence at different stages of the disease

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа			p
	Me	процентиль		Me	процентиль		Me	процентиль		
		25-й	7-й5		25-й	75-й		25-й	75-й	
HbA1c, %	8,4	7,2	9,8	8,8	7,7	10,1	8,9	8,4	10,7	0,00
ГА (OD), см/с	43,8	38,7	51,5	44	40	46	43,4	40	48	0,99
ГА (OD), RI	0,79	0,72	0,83	0,76	0,74	0,81	0,75	0,72	0,81	0,67
ЦАС (OD), см/с	11,5	9,8	13,8	10,6	9,5	11,6	9,5	8,3	11,6	0,02
ЦАС (OD), RI	0,67	0,63	0,70	0,68	0,64	0,70	0,65	0,61	0,67	0,26
ЦВС (OD), см/с	5,1	4,6	5,4	4,8	4,2	5,1	5,2	4,7	5,4	0,06
ЗКЦ (OD), см/с	14,1	12,9	15	14	12,3	15,3	12,9	12,6	14,0	0,18
ЗКЦ (OD), RI	0,63	0,61	0,68	0,63	0,62	0,67	0,61	0,58	0,64	0,10
ВГВ (OD), см/с	7,9	7,1	8,4	7,0	6	7,8	7,6	7,0	8	0,07
ГА (OS), см/с	41,9	32,8	45	43,7	38	47,0	44,5	41	48,7	0,24
ГА (OS), RI	0,78	0,76	0,83	0,75	0,73	0,79	0,76	0,72	0,81	0,03
ЦАС (OS), см/с	11,7	10	12,9	11,7	10,9	12,4	9,9	9	11,8	0,04
ЦАС (OS), RI	0,68	0,64	0,70	0,67	0,65	0,70	0,64	0,62	0,67	0,07
ЦВС (OS), см/с	4,9	4,6	5,4	4,8	4	5,3	5,1	4,8	5,5	0,14
ЗКЦ (OS), см/с	14,4	13,0	15,6	14	13	15	13,9	13,5	14,7	0,87
ЗКЦ (OS), RI	0,63	0,60	0,66	0,64	0,61	0,67	0,61	0,60	0,66	0,46
ВГВ (OS), см/с	8,0	7,1	8,6	7,3	6	8,2	7,6	6,7	7,8	0,14

Примечание. HbA1c — гликированный гемоглобин; OD — правая глазница; OS — левая глазница; ГА — глазная артерия; ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЦВС — центральная вена сетчатки; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии; ВГВ — верхняя глазная вена; RI — индекс резистентности.

Нативное ультразвуковое исследование не выявило клинически значимых изменений структуры глазных яблок и глазниц у пациентов в исследуемых группах. Прозрачность переднего отдела глазных яблок и стекловидное тело были не изменены. Оболочки глазных яблок не утолщены, целостность не нарушена, без признаков отслойки. Прямые мышцы глазных яблок имели типичную структуру, не утолщены, четко дифференцировались от ретробульбарной клетчатки.

В режиме доплерографии при оценке линейной скорости кровотока по глазным артериям, центральным артериям и венам сетчатки, задним коротким цилиарным артериям, верхним глазным венам при сравнении 3 групп получено статистически значимое устойчивое снижение скорости кровотока по центральным артериям сетчатки с увеличением длительности заболевания сахарного диабета 1-го типа (см. таблицу). При детальном рассмотрении наиболее выраженное снижение скорости кровотока по центральным артериям сетчатки наблюдалось между 1-й и 3-й группами (рис. 3). Отмечена тенденция к снижению скорости кровотока по задним коротким цилиарным артериям с увеличением длительности заболевания с максимальным значимым снижением скорости по задней короткой цилиарной артерии при длительности сахарного диабета 1-го типа более 10 лет (рис. 4).

Спектр кровотока исследуемых артерий у всех пациентов в разные сроки заболевания сохранялся магистральным, симметричным, изменений не выявлено. Отмечалось статистически значимое снижение индекса резистентности (RI) по глазной артерии при увеличении длительности сахарного диабета 1-го типа, а также неустойчивое снижение индекса резистентности по центральным артериям сетчатки и задним коротким цилиарным артериям (рис. 5).

Обсуждение

Проведенное исследование показало прямое влияние длительности сахарного диабета 1-го типа на ультразвуковые показатели ретробульбарного кровотока. Зарегистрированное снижение скорости кровотока по центральным артериям сетчатки, менее выраженное снижение скорости по задним коротким цилиарным артериям согласуются с данными многих исследователей, которые сообщают о регистрации снижения скоростей кровотока перечисленных артерий у пациентов с сахарным диабетом [10–13]. Авторы высказывают мнение, что гемодинамические изменения ретробульбарного кровотока указывают на ишемию и появляются раньше изменений по ретинальным сосудам, регистрируемых на глазном дне, что делает возможным использование скоростных показателей в оценке нарушений хориоидального кровотока и кровотока сетчатки на ранних стадиях диабетической ретинопатии [10–13].



Рис. 1. Ультразвуковое исследование глазных яблок и глазниц (транскутанный, транспальпебральный доступ).

Fig. 1. Ultrasound examination of the eyeballs and orbits (transcutaneous, transpalpebral access).

В проведенном исследовании не получено данных о снижении скорости кровотока по глазным артериям, но отмечено повышение индекса резистентности по исследуемым ретробульбарным артериям (см. рис. 5, 6). Индекс резистентности характеризует периферическое сопротивление и отражает состояние сосудистой стенки. Хроническая гипергликемия вызывает микрососудистые изменения, которые сопровождаются дисфункцией эндотелия, утолщением базального слоя мембраны капилляров, потерей периоцитов, сужением просвета сосудов, появлением микроокклюзий сосудов сетчатки [8]. Данные изменения выражаются снижением эластичности сосудистой стенки и ростом периферического сопротивления [8, 10, 13]. Наличие снижения периферического сопротивления по центральным артериям сетчатки с увеличением длительности сахарного диабета в наших исследованиях, в отличие от данных других авторов, мы связываем с особенностями выборки наших пациентов [11, 13, 14]. Во-первых, 77% исследуемых пациентов имели длительность заболевания менее 10 лет, 34% — менее 5 лет и только 22% пациентов — более 10 лет. Незначительная длительность заболевания свидетельствует о кратковременном влиянии хронической гипергликемии на структуру сосудистых стенок и не приводит к снижению ее эластических свойств и росту периферического сопро-

тивления, а также к падению скорости кровотока в более крупных глазных артериях. Вторым важным аспектом — возраст исследуемых пациентов. В нашем исследовании участвовали пациенты в возрасте 5–18 лет с сахарным диабетом 1-го типа. Эластичность сосудистой стенки в детском возрасте выше, следовательно, периферическое сопротивление ниже, чем у взрослых, и эту закономерность детского возраста необходимо учитывать при анализе полученных результатов.

Полученное устойчивое снижение скорости кровотока в центральных артериях сетчатки и в меньшей степени в задних коротких цилиарных артериях свидетельствует о развитии ишемии большей части внутреннего слоя сетчатки, внутреннего слоя сосудистой оболочки, а также части диска зрительного нерва в ответ на хроническую гипергликемию. Отсутствие нарушений кровоснабжения по более крупным глазным артериям, являющихся мышечными

сосудами среднего размера, свидетельствует о преобладании сосудистых изменений в артериях малого диаметра при сахарном диабете в ранний период; изменения могут длительное время не иметь клинических проявлений [13]. Отсутствие признаков диабетической ретинопатии в проведенном исследовании при осмотре глазного дна в виде микроаневризм, кровоизлияний в сетчатку, экссудатов, неоваскуляризации, кровоизлияний в стекловидное тело, тракционной отслойки сетчатки, макулярного отека позволяет сделать вывод, что регистрируемые изменения ретробульбарного кровотока могут быть начальными нарушениями кровоснабжения, возникающего при диабетической ретинопатии. Устойчивое снижение скорости кровотока по центральным артериям сетчатки и задними коротким цилиарным артериям с увеличением длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте позволяет использовать эти показатели для динами-

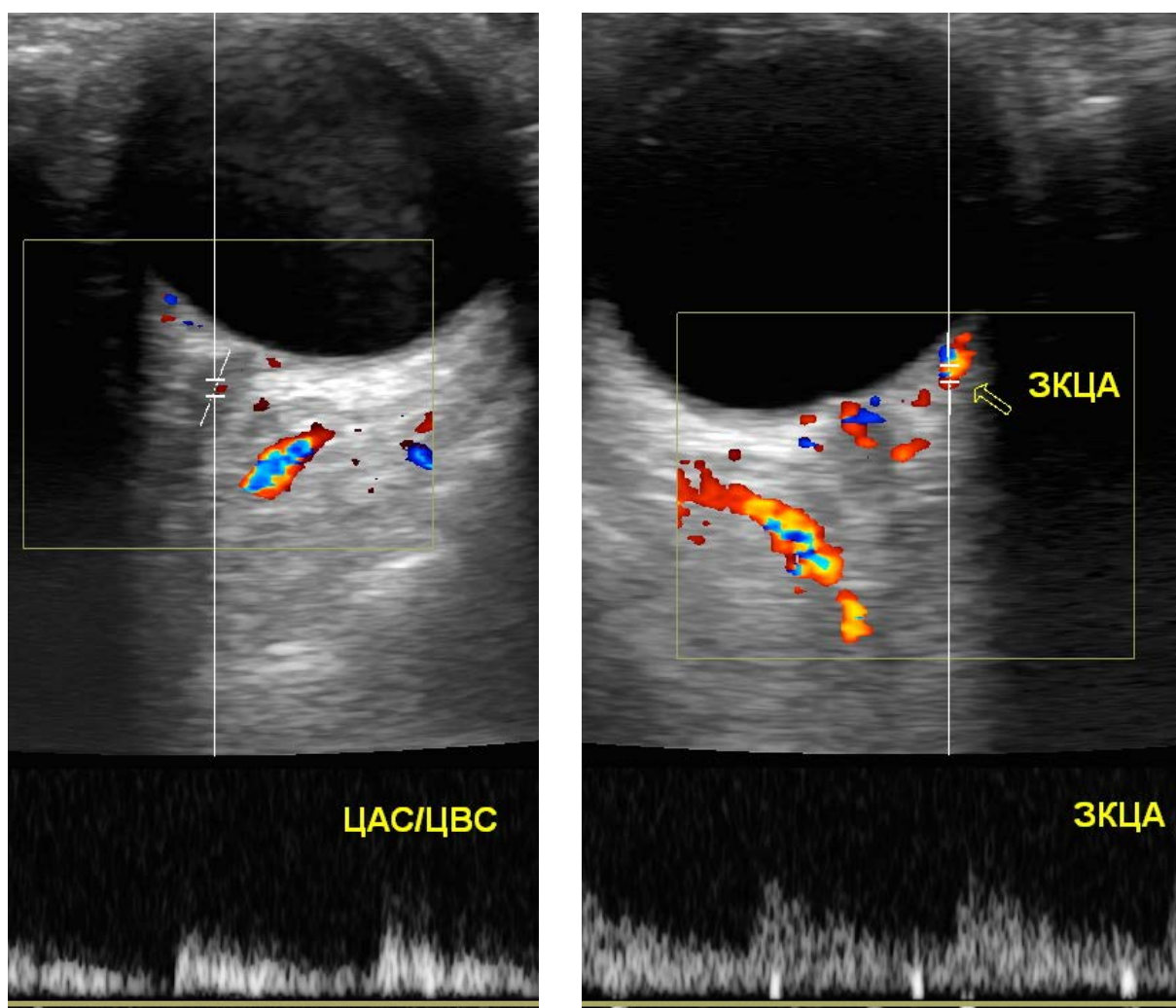


Рис. 2. Ультразвуковое исследование ретробульбарных сосудов орбиты в режиме доплерографии, центральная артерия и вена сетчатки (слева), задняя короткая цилиарная артерия (справа).

ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЦВС — центральная вена сетчатки; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии.

Fig. 2. Ultrasound examination of the retrobulbar vessels of the orbit in Doppler mode, central retinal artery and vein (left), posterior short ciliary artery (right).

ческой оценки кровоснабжения сетчатки, сосудистой оболочки, зрительного нерва в отсутствие сосудистых изменений на глазном дне.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что нарушения гемодинамики глаза в большей степени выражены при длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте более 10 лет, и это результат патологического влияния хронической гипергликемии на сосудистые структуры глаз. Увеличение размера выборки пациентов с разной длительностью сахарного диабета 1-го типа, сопоставление

данных исследования ретробульбарного и ретинального кровотока позволят лучше понять регистрируемые сосудистые изменения и определить ультразвуковые параметры глазной гемодинамики для прогнозирования и скрининга сосудистых изменений при диабетической ретинопатии разных стадий.

Заключение

Длительное влияние хронической гипергликемии при сахарном диабете 1-го типа в детском и подростковом возрасте сопровождается нарушением

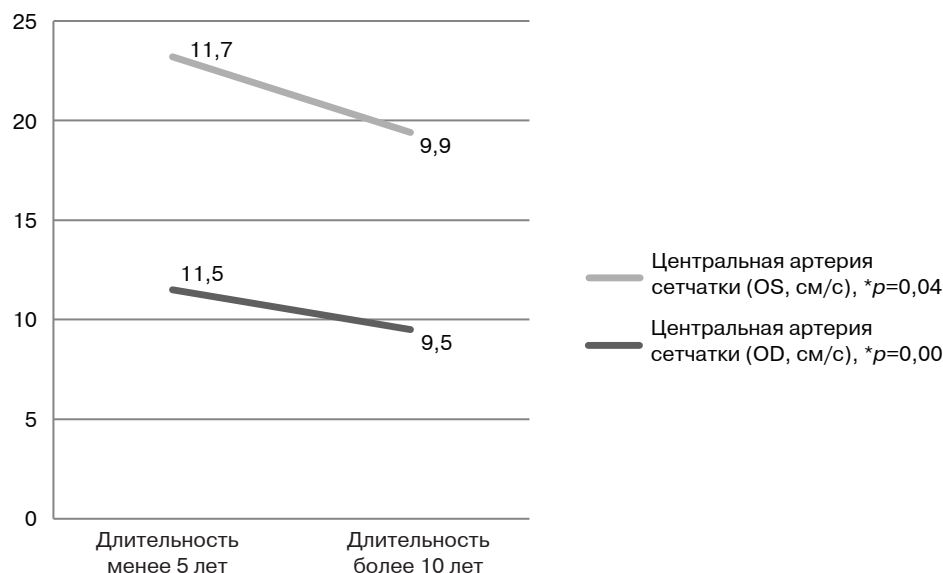


Рис. 3. Снижение скорости кровотока центральной артерии сетчатки правого (OD) и левого (OS) глаз с увеличением длительности сахарного диабета 1-го типа. Диаграмма непараметрического сравнения с помощью критерия Манна–Уитни с уровнем значимости $p<0,05$.

Fig. 3. Decrease in blood flow velocity of the central retinal artery of the right (OD) and left (OS) eyes with increasing duration of type 1 diabetes mellitus. Diagram of non-parametric comparison using the Mann–Whitney test with a significance level of $p<0,05$.

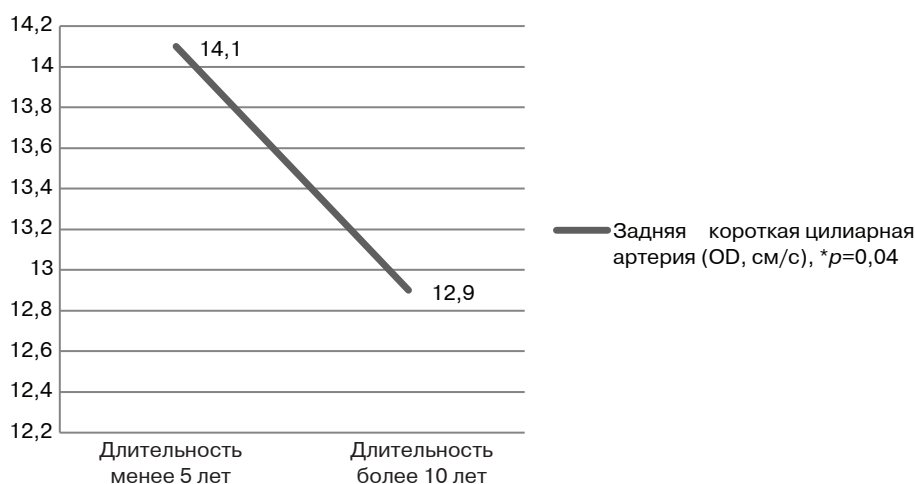


Рис. 4. Снижение скорости кровотока в задней короткой цилиарной артерии правого глаза (OD) с увеличением длительности сахарного диабета 1-го типа. Диаграмма непараметрического сравнения с помощью критерия Манна–Уитни с уровнем значимости $p<0,05$.

Fig. 4. Decreased blood flow velocity in the posterior short ciliary artery of the right eye (OD) with increasing duration of type 1 diabetes. Diagram of non-parametric comparison using the Mann–Whitney test with a significance level of $p<0,05$.

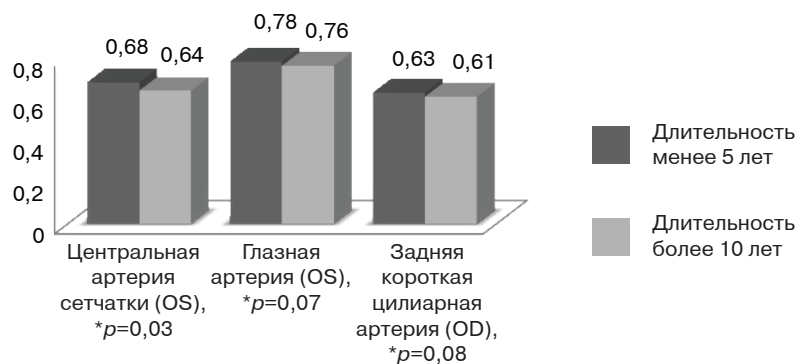


Рис. 5. Снижение индекса периферического сопротивления с увеличением длительности сахарного диабета 1-го типа центральной артерии сетчатки слева (OS), глазной артерии слева (OS), задней короткой цилиарной артерии справа (OD). Диаграмма непараметрического сравнения с помощью критерия Манна–Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.
Fig. 5. A decrease in the peripheral resistance index with increasing duration of type 1 diabetes mellitus of the central retinal artery on the left (OS), the ophthalmic artery on the left (OS), and the posterior short ciliary artery on the right (OD). Diagram of non-parametric comparison using the Mann–Whitney test with a significance level of $p < 0,05$.

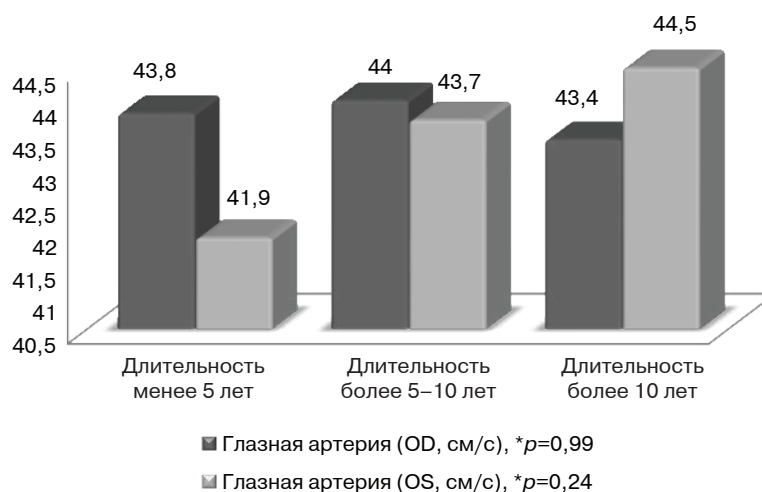


Рис. 6. Скорость кровотока в глазных артериях правого (OD) и левого (OS) глаза при разных сроках сахарного диабета 1-го типа. Диаграмма непараметрического сравнения с помощью критерия Краскела–Уоллиса с уровнем значимости $p < 0,05$.
Fig. 6. Blood flow velocity in the ophthalmic arteries of the right (OD) and left (OS) eyes during different periods of type 1 diabetes mellitus. Diagram of non-parametric comparison using the Kruskal–Wallis test with a significance level of $p < 0,05$.

кровоснабжения хориоидального кровотока и кровотока сетчатки без видимых сосудистых изменений на глазном дне. Скорость кровотока по центральной артерии сетчатки, задним коротким цилиарным артериям можно использовать для динамического наблюдения изменений кровоснабжения сетчатки

при сахарном диабете 1-го типа в детском и подростковом возрасте в отсутствие проявлений диабетической ретинопатии на глазном дне. Хроническая гипергликемия вызывает нарушения первично в ретробульбарных артериях малого диаметра.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Мокрышева Н.Г. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации за период 2017–2021 гг. Сборник тезисов IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные

междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М.: 2022. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Serkov A.A., Mokrysheva N.G. Dynamics of epidemiological indicators of diabetes mellitus in the Russian Federation for the period 2017–2021. Collection of abstracts IX (XXVIII) National Diabetology Congress with international participation

- “Diabetes mellitus and obesity — non-infectious interdisciplinary pandemics of the 21st century”, September 05–08, 2022. М.: 2022. (in Russ.)]
2. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
 3. Ziegler R., Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(9): 146–156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146
 4. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение. Сахарный диабет 2020; 23(1): 95–105. [Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, promising views on prevention and treatment. *Sakharnii diabet* 2020; 23(1): 95–105. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM10273
 5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn Brussels, Belgium; 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/> / Ссылка активна на 30.10.2023 г
 6. Song P., Yu J., Chan K.Y., Theodoratou E., Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018; 8(1): 010803. DOI: 10.7189/jogh.08.010803
 7. Wang Q., Zeng N., Tang H., Yang X., Yao Q., Zhang L. et al. Diabetic retinopathy risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus using a nomogram model. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 993423. DOI: 10.3389/fendo.2022.993423
 8. Ozates S., Derinkuyu B.E., Elgin U., Keskin M., Sahin N.M., Aycan Z. Early Ophthalmic Artery Blood Flow Parameter Changes in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Beyoglu Eye J* 2020; 5(1): 17–21. DOI: 10.14744/bej.2020.15238
 9. Скрининг на диабетическую ретинопатию: Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда. Краткое руководство. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Лицензия: CCBY-NC-SA3.0IGO. [Screening for diabetic retinopathy: Improving effectiveness, maximizing benefit, and minimizing harm. Quick guide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. License: CCBY-NC-SA3.0IGO]. <https://iris.who.int/handle/10665/340770> / Ссылка активна на 30.10.2023 г
 10. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. Российский офтальмологический журнал 2018; 11 (3): 84–94. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Ramazanova K.A., Lugovkina K.V. Possibilities of color duplex scanning in the diagnosis of vascular pathology of the eye. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal* 2018; 11(3): 84–94. (in Russ.)] DOI: 10.21516/2072–0076–2018–11–3–84–94
 11. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Луговкина К.В. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. Офтальмология 2018; 15(4): 447–454. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. Safety issues of diagnostic ultrasound in ophthalmology. *Oftalmologiya* 2018; 15(4): 447–454. (in Russ.)] DOI: 10.18008/1816–5095–2018–4–447–454
 12. Divya K., Kanagaraju V., Devanand B., Jeevamala C., Raghuram A., Sundar D. Evaluation of retrobulbar circulation in type 2 diabetic patients using color Doppler imaging. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(6): 1108–1114. DOI: 10.4103/ijo. IJO_1398_19
 13. Madhpuriya G., Gokhale S., Agrawal A., Nigam P., Wan Y.L. Evaluation of Hemodynamic Changes in Retrobulbar Blood Vessels Using Color Doppler Imaging in Diabetic Patients. *Life (Basel)* 2022; 12(5): 629. DOI: 10.3390/life12050629
 14. Khatri M., Saxena S., Kumar M., Chhabra A.K., Bhasker S.K., Akduman E.I. et al. Resistive index of central retinal artery is a bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous* 2019; 5: 38. DOI: 10.1186/s40942–019–0189–4

Поступила: 16.10.23

Received on: 2023.10.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Пищевая переносимость и вкусовое восприятие оригинальных продуктов прикорма на основе козьего молока: результаты многоцентрового клинического исследования

В.П. Новикова¹, А.Н. Завьялова¹, А.Л. Балашов^{1,2}, Т.Г. Маланичева³, И.Ю. Чуракова⁴, С.Б. Самигуллина⁵

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №56», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»;

⁵ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Tolerance and taste perception of goat milk-based original complementary food products: results of a multicenter clinical study

V.P. Novikova¹, A.N. Zavyalova¹, A.L. Balashov^{1,2}, T.G. Malanicheva³, I.Yu. Churakova⁴, S.B. Samigullina⁵

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²City Clinic No. 56, Saint-Petersburg, Russia;

³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

⁴National Research University Higher School of Economics, Saint Petersburg, Russia;

⁵Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Формирование вкусовых предпочтений и разнообразия рациона ребенка, а также профилактика неophobia — актуальные и обсуждаемые в клинической практике и научной литературе вопросы. Коллективом авторов из Санкт-Петербурга и Казани проведено многоцентровое клиническое исследование по изучению как пищевой переносимости, так и вкусового восприятия двух продуктов прикорма на основе козьего молока (овощного и овощно-зернового). Изучали пищевое поведение методом анкетирования и физическое развитие у 92 здоровых детей в возрасте от 8 до 11 мес. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM Stata 12. Оценка пищевой переносимости показала хорошие результаты в отношении всех изучаемых продуктов. Физическое развитие детей в обоих регионах соответствовало нормативам как в начале апробации, так и в конце. В то же время вкусовое восприятие имело региональные особенности, зависело от места проживания детей и, вероятно, от пищевых пристрастий матери во время беременности к разнообразию овощных и овощно-зерновых составляющих блюд, что следует принимать во внимание при расширении рациона младенца.

Ключевые слова: дети, неophobia, прикорм, пищевая переносимость.

Для цитирования: Новикова В.П., Завьялова А.Н., Балашов А.Л., Маланичева Т.Г., Чуракова И.Ю., Самигуллина С.Б. Пищевая переносимость и вкусовое восприятие оригинальных продуктов прикорма на основе козьего молока: результаты многоцентрового клинического исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 75–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-75-84

The formation of taste preferences and diversity of a child's diet, as well as the prevention of neophobia, are relevant and discussed issues in clinical practice and scientific literature. A group of authors from St. Petersburg and Kazan conducted a multicenter clinical study to study both food tolerance and taste perception of two complementary feeding products based on goat milk (vegetable and vegetable-grain). We studied eating behavior using a questionnaire and physical development in 92 healthy children aged 8 to 11 months. Statistical processing of the material was carried out using the IBM Stata 12 application package. The assessment of food tolerance showed good results for all products studied. The physical development of children in both regions met the standards both at the beginning of testing and at the end. At the same time, taste perception had regional characteristics, depended on the place of residence of the children and, probably, on the mother's food preferences during pregnancy for a variety of vegetable and vegetable-grain components of dishes. It should be taken into account when expanding the infant's diet.

Key words: children, neophobia, complementary feeding, food tolerance.

For citation: Novikova V.P., Zavyalova A.N., Balashov A.L., Malanicheva T.G., Churakova I.Yu., Samigullina S.B. Tolerance and taste perception of original complementary food products based on goat's milk: results of a multicenter clinical study. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(6): 75–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-75-84

Разнообразие рациона — один из важнейших принципов рационального питания детей [1, 2]. Оно способствует обеспечению растущего детского организма всеми необходимыми макро- и микро-нутриентами, оказывает стимулирующее влияние на развитие головного мозга и формирование вкусовых предпочтений ребенка [3]. Поскольку с некоторыми видами пищи, помимо полезных ингредиентов, ребенок может получать искусственные ароматиза-

торы, консерванты, микробные и химические загрязнители, использование разнообразных блюд в рационе позволяет снизить риск кумулятивного эффекта вредных веществ, содержащихся в пище [4]. Между тем дети часто отказываются от новых, ранее не употребляемых продуктов с незнакомым вкусом (неophobia), предпочитая однообразие в еде [5]. Неophobia и избирательный аппетит связаны с особенностями знакомства ребенка со вкусом различных продуктов.

Впервые с разнообразием вкусов младенец встречается еще в утробе матери, заглатывая амниотическую жидкость [6–8]. Это момент первого знакомства с вкусовыми предпочтениями матери. В последующем вкус грудного молока передает разнообразие рациона кормящей матери. Органические кислоты, обуславливающие вкус блюд, проникают через клеточные барьеры и создают неповторимый аромат каждой порции грудного молока [4]. Вкусовые предпочтения зависят также от соблюдения сроков введения прикорма и включения разнообразных продуктов в рацион ребенка, что способствует принятию младенцами новых продуктов питания [9]. Например, известно, что своевременное введение в рацион ребенка овощей оказывают положительное влияние на формирование положительного восприятия большего спектра овощей в будущем. Первый год жизни чрезвычайно важен для формирования восприятия вкуса и считается критическим окном развития правильного пищевого поведения [4, 9, 10]. Полноценное формирование вкусовых предпочтений определяет здоровое пищевое поведение ребенка и в последующие возрастные периоды, оказывая профилактическое действие в отношении развития неophobia [4, 11].

Важное место среди прикормов занимают многокомпонентные продукты, к которым относятся мультизлаковые каши, каши с фруктовыми наполнителями, а также фруктово-молочные пюре с содержанием творога или йогурта, в том числе козьего. Обогащенные каши быстрого приготовления на основе козьего молока, творожки и йогурты служат источниками необходимых ребенку пищевых веществ, нахо-

дящихся в легкоусвояемой форме. По сравнению с прикормом, изготовленным только на растительной основе, в комбинированном прикорме (за счет молочного компонента) объем питания, содержащий то же количество калорий, может быть существенно меньше, что немаловажно для организации правильного кормления ребенка первого года жизни, в том числе для исключения перекорма [9].

Важное место среди продуктов прикорма занимают молочные и кисломолочные продукты питания. Традиционно используются продукты на основе коровьего молока. В то же время аналогичная группа продуктов на основе козьего молока, имеющая отличительные питательные и вкусовые характеристики, используется реже, что связано со сложившимися стереотипами питания [12]. Однако известно, что козье молоко, по сравнению с коровьим, имеет потенциально полезные положительные свойства в отношении здоровья, прежде всего желудочно-кишечного тракта [12–15]. Особенности макро- и триентного состава (высокое содержание среднецепочечных триглицеридов и олигосахаридов, низкий уровень альфа-S1-казеина) обеспечивают легкое усвоение козьего молока и стимулируют рост полезной микробиоты кишечника.

Исследование, выполненное на животных моделях в 2019 г., указывает на более высокую вкусовую привлекательность козьего молока по сравнению с коровьим [16]. По мнению авторов, подобное предпочтение обусловлено центральными механизмами, контролирующими питание «для удовольствия». Положительное восприятие детьми продукта на основе козьего молока подтверждено результатами многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, результаты которого представлены на ESPGHAN, 2023 [17]. Авторы работы сделали вывод, что изменение показателей качества жизни (шкала QUALIN) было более значительным в пользу детей, получавших смесь на основе новозеландского козьего молока по сравнению с группой детей, находящихся на вскармливании смесью на основе коровьего молока ($p=0,037$). Кроме того, через 4 нед наблюдения улучшились изменения в пищевой восприимчивости и общих характеристиках аппетита у детей, получавших смеси на основе козьего молока.

Следует отметить, что до сих пор не проведен систематический анализ вкусовых качеств или предпочтений козьего молока и продуктов прикорма на его основе в питании ребенка первого года жизни. Поэтому целью данного исследования, наряду с оценкой переносимости овощного и овощно-зернового Organix-пюре БИБИКОЛЬ с йогуртом из козьего молока и козьим творожком, является изучение эмоционального восприятия нового вкуса ребенком.

Цель исследования: оценка переносимости и вкусового восприятия овощного и овощно-зерно-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой протектики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0992-1709

Завьялова Анна Никитична — к.м.н., доц. кафедры протектики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9532-9698

e-mail: anzavjalova@mail.ru

194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Балашов Алексей Львович — к.м.н., доц. кафедры протектики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; гл. врач городской поликлиники №56,

192241 Санкт-Петербург, ул. Пражская улица, д. 40 лит. А

Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры протектики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7027-0319

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Самитуллина Сания Батырхановна — зам. гл. врача по внебюджетной деятельности Детской республиканской клинической больницы, 420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140, корп. 1

Чуракова Ийя Юрьевна — к.м.н., доц. Санкт-Петербургской школы экономики и менеджмента Высшей школы экономики, ORCID: 0000-0002-1791-607X

194100 Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 3, корп. 1, лит. А

вого пюре Organic-пюре БИБИКОЛЬ с йогуртом из козьего молока и козьим творожком детьми первого года жизни.

Характеристика детей и методы исследования

В многоцентровое исследование включили 92 здоровых детей в возрасте от 8 до 11 мес (средний 9,84 мес). Исследование проводили на базе Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №56» и Детской республиканской клинической больницы г. Казани. *Критерии включения:* здоровые доношенные дети с соответствующей сроку гестации массой тела старше 8 мес. *Критерии исключения:* дети, рожденные до срока; маловесные; с клиническими проявлениями аллергии или имеющие в анамнезе аллергические реакции; находящиеся на искусственном вскармливании формулами на основе частичного или глубокого гидролиза белков коровьего молока; состоящие на учете у специалистов — аллергологов, гастроэнтерологов; младше 8 мес. Тестировали 2 продукта: продукт №1 — овощное пюре (томат, красный перец) с козьим творожком, традиционный «балканский вкус» — и продукт №2 — тыква с пшенной кашей и йогуртом, традиционный «российский вкус». Продукты прикорма вводили в соответствии с правилами, каждый новый вкус тестировали в течение 10 дней.

На 1-м визите родители получали тестируемый продукт №1 и оригинальную анкету по оценке переносимости продуктов, которую следовало заполнять в течение 10 дней. В анкету были включены такие субъективные факторы, как наклон младенца вперед во время кормления продуктом прикорма, заинтересованность в новом продукте открытием рта при поднесении ложки с прикормом. Родители отмечали поведение ребенка за столом во время кормления. Заполненную анкету сдавали педиатру-исследователю на визите 2. Через 10 дней после сдачи анкет участники исследования получали для тестирования продукт №2 и снова заполняли анкету в течение 10 дней. Визит 3 финализировал исследование.

На каждом визите оценивали физическое развитие детей: рост, массу тела, окружности груди, головы. Отмечали вид вскармливания: искусственное или естественное, объем съеденного продукта, жалобы общеклинические и гастроэнтерологические, проводился традиционный общеклинический осмотр.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, официальные представители ребенка подписывали информированное согласие.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ IBM Stata 12. Описание количественных данных представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей Q1 и Q3 в формате *Me* [Q₁; Q₃]. Гипотеза о нормальности распределения проверялась критериями Шапиро—Уилка

и Колмогорова—Смирнова. С целью обнаружения различий между выборками использовали критерий Краскела—Уоллиса, для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Описательная статистика по качественным переменным представлена в основном частотами (например, сколько раз встречается отказ от продукта) или долями (какая часть от целого отказалась от продукта). Одновременно проводили тест равенства долей на основе Z-теста с коррекцией на размер выборки. Для статистической оценки изменений желудочно-кишечного тракта (кратность и качество стула, метеоризм, срыгивания) ввели «соотношение сводного балла». Сводный средний балл рассчитывали относительно каждого значения кратности стула, метеоризма и числа детей, у которых он наблюдался. Для оценки взаимосвязей между измерениями на 1-м и 2-м визитах использовали статистику Ходжеса—Лемана, которая дает возможные медианы разностей для множества выборок, аналогичных имеющейся; ранговый бисериальный коэффициент корреляции.

Результаты

Стартовые антропометрические показатели как при рождении, так и в 8–11 мес у детей из разных городов были одинаковыми (табл. 1). Из исследования выбыли 2 ребенка с кожными проявлениями пищевой аллергии, ранее не отмеченными при сборе анамнеза.

Динамика физического развития и нутритивного статуса на протяжении всего исследования была положительной (рис. 1). В целом дети демонстрировали хорошую переносимость исследуемых пюре; кроме того, отсутствовало негативное влияние на желудочно-кишечный тракт. При введении новых продуктов жалоб на срыгивание и рвоты, метеоризм, вздутие живота не было; частота и консистенция стула соответствовали возрастным нормам.

В ходе детального анализа результатов исследования были отмечены региональные особенности вкусового восприятия продуктов, что предположительно связано с национальными особенностями питания и вкусовыми предпочтениями женщины во время беременности. В начале исследования число детей, которые охотно ели продукт №1, было одинаковым по городам исследования (примерно 40% детей), затем выявлялись различия по числу детей, которые охотно ели продукт №1: в Казани до 90%, а в Санкт-Петербурге 58,5% (табл. 2).

Вкусовые предпочтения оценивали по оригинальной анкете, ежедневно заполняемой родителями. Сводный показатель рассчитан как сумма «открывает рот», «ест охотно», «быстро проглатывает». Распределение пациентов по баллам, дням тестирования приведено в табл. 3. Средние баллы восприятия продукта существенно различались по городам в каждый из дней.

На основе теста Стьюдента для связанных выборок начиная с 5-го дня различия становились существенными. Некоторые дети, прежде охотно употреблявшие продукт, начинали отказываться, и наоборот, те, кому он не нравился, повышали свою приверженность к приему продукта (балл отношения). Оценка взаимосвязи сводного балла и объема знакомого продукта отражает прямую связь между баллом и объемом, употребленным в текущий день и в предыдущий день (табл. 4). В 1-й день коэффи-

Таблица 1. Антропометрия детей при рождении и на 1-м визите
Table 1. Anthropometry of children at birth and at 1 visit

Город	Показатель	Антропометрия при рождении				Динамика антропометрии, 1-й визит			
		масса тела, кг	длина тела, см	окружность головы, см	окружность груди, см	окружность головы, см	масса тела, кг	длина тела, см	окружность груди, см
Казань	Средняя	3,22	50,98	34,65	33,35	33,35	9,33	73,39	44,05
	Медиана	3,20	51,00	34,00	33,00	33,00	9,40	72,75	44,00
	Минимум	2,50	46,00	33,00	32,00	32,00	7,30	66,00	41,00
	Максимум	4,08	55,00	43,00	44,00	44,00	11,80	111,50	46,50
	Дисперсия	0,15	5,57	2,61	6,14	6,14	0,82	38,62	1,83
Санкт-Петербург	Средняя	3,30	51,12	34,89	33,98	33,98	9,12	71,92	44,70
	Медиана	3,20	51,00	35,00	34,00	34,00	9,05	72,00	44,50
	Минимум	2,26	45,00	30,00	27,00	27,00	6,33	65,00	41,00
	Максимум	4,70	57,00	37,00	37,00	37,00	11,66	77,00	48,50
	Дисперсия	0,27	7,39	2,42	4,24	4,24	1,11	9,47	1,95
Общая	Средняя	3,27	51,06	34,79	33,73	33,73	9,21	72,53	44,44
	Медиана	3,20	51,00	35,00	34,00	34,00	9,20	72,00	44,50
	Минимум	2,26	45,00	30,00	27,00	27,00	6,33	65,00	4,00
	Максимум	4,70	57,00	43,00	44,00	44,00	11,80	111,50	48,50
	Дисперсия	0,22	6,59	2,49	5,06	5,06	0,99	21,84	1,99

Таблица 2. Результаты тестирования продукта №1 с оценкой различий по городам
Table 2. Test results for product No.1 with assessment of differences by city

День наблюдения	Отказ от продукта в разных городах						Тест различий долей в Казани и Санкт- Петербурге	p
	Казань			Санкт-Петербург				
	нет	да	удельный вес тех, кто ест охотно, %	нет	да	удельный вес тех, кто ест охотно, %		
1-й	23	21	47,7	40	23	36,5	1,16	0,25
2-й	19	22	53,7	35	28	44,4	0,92	0,36
3-й	5	37	88,1	40	23	36,5	5,23	<0,001
4-й	5	39	88,6	41	23	35,9	5,44	<0,001
5-й	5	39	88,6	44	19	30,2	5,97	<0,001
6-й	8	36	81,8	42	21	33,3	4,95	<0,001
7-й	5	38	88,4	30	35	53,8	3,75	<0,001
8-й	4	39	90,7	39	26	40	5,27	<0,001
9-й	5	38	88,4	27	38	58,5	3,15	0,001
10-й	3	40	93	31	34	52,3	4,46	<0,001

Таблица 3. Сводные показатели качественной оценки восприятия нового продукта №1 по дням
Table 3. Summary indicators of qualitative assessment of the perception of new product No. 1 by day

Показатель	День наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Число наблюдений	83	80	92	89	90	91	93	92	92	80
Пропущенные данные	29	32	20	23	22	21	19	20	20	32
Средняя	2,000	2,025	2,130	2,067	2,022	1,912	2,097	2,228	2,065	1,813
Стандартное отклонение	0,911	0,871	0,916	0,927	1,091	1,244	1,064	1,007	1,097	1,254
Минимум	0,000	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Максимум	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000

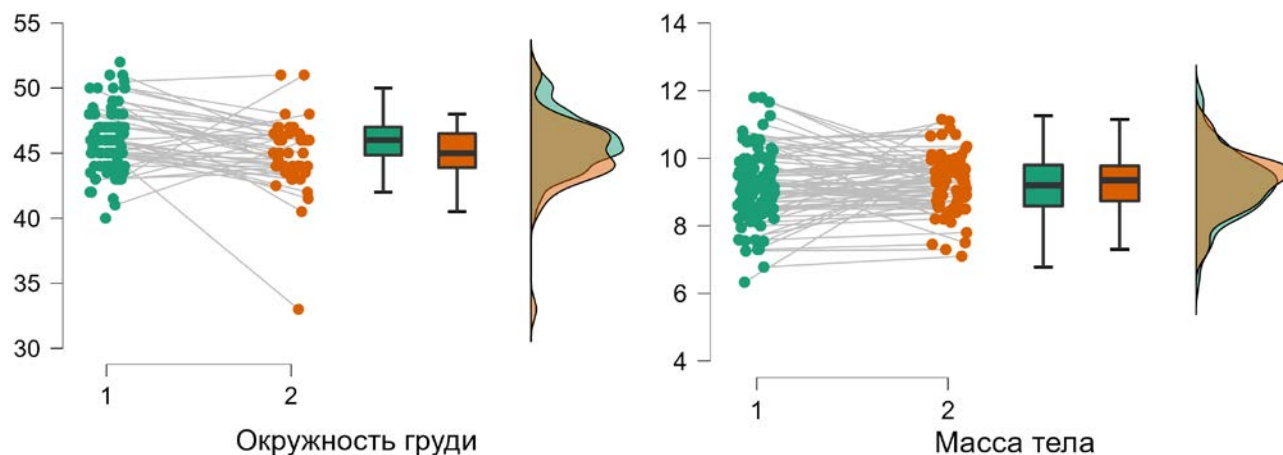
циент равен 0,316, связь можно охарактеризовать как слабую, во 2-й день 0,6458 — умеренная сила связи и далее — значительная сила связи объема и балла. Дети, распознающие продукт как вкусный, едят в среднем больше со 2–3-го дня ($p < 0,001$).

Следует отметить, что сохранение грудного вскармливания после 6 мес существенно влияет на восприятие новых видов прикорма. Выявлена умеренная ассоциация между фактом грудного вскармливания и отказом от первого продукта в 1-й день. Между этими признаками имеется умеренная ассоциация, значимая на уровне 1% (Pearson $\chi^2(2) = 12,1693^{***}$ $P = 0,002$, Cramer's $V = 0,3357$). У детей, находящихся на естественном и смешанном вскармливании, частота отказов от продукта №1 в 1-й день, была выше (табл. 5). В то же время дети, находивши-

ся на искусственном вскармливании, лучше воспринимали предлагаемое пюре в 1-й день.

И только к 7-му дню различия между группами детей, находящихся на разных видах вскармливания, становятся менее выраженными. Группы естественного и смешанного вскармливания перестали различаться по среднему баллу (рис. 2). С 8-го дня различия снова становятся статистически значимыми, но уровень значимости несколько понижается. В то же время отказы чаще поступали от детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании, и только к 9-му дню эта разница несколько ослабевала, но оставалась статистически значимой (Mean Difference = 0,832; SE = 0,215; $t = 3,870$; $p < 0,001$).

На 2-м визите ребенку предлагался для тестирования продукт №2 с традиционным российским вкусом: пшенная каша, тыква и йогурт на основе козьего



2-й визит	1-й визит	W	df	p	Hodges-Lehmann Estimate	Lower	Upper	Rank-Biserial Correlation
Масса тела		2760.5***		< .001	0.175	0.152	0.210	0.990
Длина тела		1006.5***		< .001	1.000	0.750	1.000	0.785
Окружность головы		78**		0.020	0.500	0.500	0.750	0.714
Окружность груди		225.5***		0.007	0.750	0.500	1.000	0.634

Note. W=Wilcoxon signed-rank test.

Рис. 1. Динамика массы тела и окружности груди на 1-м и 2-м педиатрических осмотрах.

Fig. 1. Dynamics of body weight and chest circumference at the 1st and 2nd pediatric examination

Таблица 4. Корреляция сводного балла и объема продукта, потребленного в тот же день
Таблица 4. Correlation of composite score and volume of product consumed on the same day

День наблюдения	Объем продукта в тот же день		Объем продукта на следующий день		Число наблюдений
	коэффициент корреляции Спирмена	<i>p</i> для коэффициента	коэффициент корреляции Спирмена	<i>p</i> для коэффициента	
1-й	0,3160	0,0043	—	—	80
2-й	0,6458	0,0000	0,3924	0,0004	77
3-й	0,8235	0,0000	0,7089	0,0000	88
4-й	0,7879	0,0000	0,7499	0,0000	85
5-й	0,8297	0,0000	0,7967	0,0000	85
6-й	0,8850	0,0000	0,8427	0,0000	87
7-й	0,8949	0,0000	0,8587	0,0000	89
8-й	0,8420	0,0000	0,8292	0,0000	91
9-й	0,9280	0,0000	0,9011	0,0000	88
10-й	0,9547	0,0000	0,9575	0,0000	67

молока. Восприятие данного продукта в Санкт-Петербурге было на уровне 83–100% (табл. 6). Дети из Казани с 3-го дня тестирования ели продукт №2 охотнее, чем в первые дни.

Следует отметить, что сладкие вкусы продуктов прикорма детьми воспринимаются значительно лучше. Введение сладкой тыквы с пшеном и йогуртом на основе козьего молока (продукт №2) воспринималось детьми в обоих городах очень хорошо. Дети тянулись к ложке с продуктом, охотно открывали рот и съедали полную порцию.

Изменений желудочно-кишечного тракта не отмечено. Поведение и сон детей во время апробации были

удовлетворительные. Аллергических проявлений на введенные продукты также не отмечали. Физическое развитие и набор массы тела во время апробации соответствовали возрастным нормам.

Обсуждение

Подобное исследование впервые проведено на территории Российской Федерации и представляет практический интерес для педиатров.

Нами выявлено различное вкусовое восприятие продуктов прикорма на основе козьего молока с разными вкусовыми добавками в двух российских регионах. Мы связываем это с лучшим восприя-

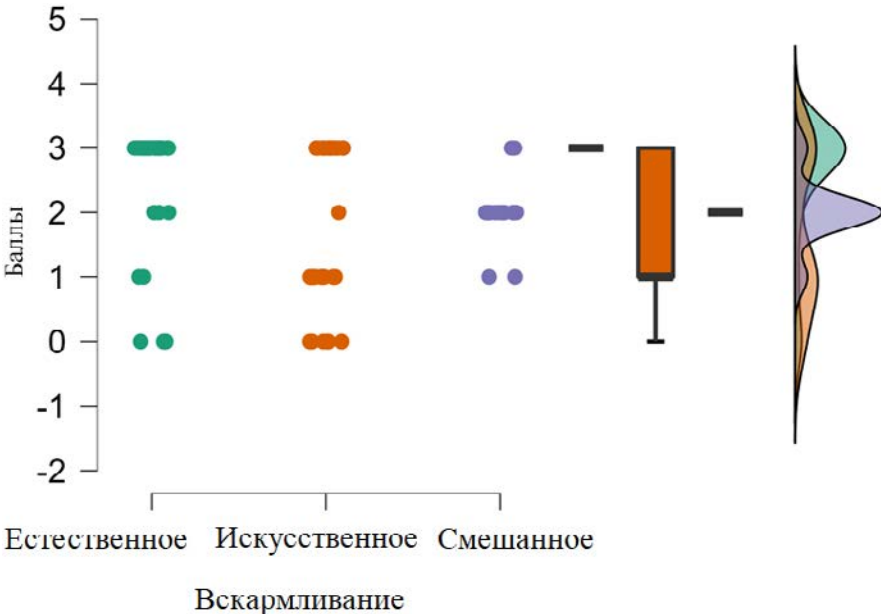


Рис. 2. Восприятие новых продуктов прикорма в зависимости от вида вскармливания на 7-й день наблюдения, баллы.
Fig. 2. Perception of new complementary feeding products depending on the type of feeding (day 7).

тием сладких вкусов детьми раннего возраста. Возможно, любовь к сладкому является у детей своеобразным адаптационным механизмом, поскольку именно сладкий вкус свидетельствует о наличии в продукте легкоусвояемых углеводов — основных источников энергии. В то же время крайне важно контролировать наличие добавленного сахара в продуктах прикорма, поскольку это может негативно влиять на формирование пищевых привычек и состояние здоровья ребенка в целом. В этом отношении следует подчеркнуть, что в составе пюре (продукт №2) отсутствует добавленный сахар; сладкий вкус связан с природными сахарами (углеводами), содержащимися в составе компонентов (пшено, тыква).

Введение продуктов прикорма в «окно толерантности» — важная составляющая в жизни ребенка с 4 до 6 мес [4, 9]. В то же время у ряда детей введение прикорма сопровождается сложностями в связи с отказом от приема новой пищи [18]. Большинство исследователей связывают это с особенностями восприятия вкуса, нарушением пищевого поведения, сложностями глотания твердой пищи [18–20]. Поскольку формирование вкусовых предпочтений ребенка начинается внутриутробно и зависит от пищевых привычек матери, большинство диетологов рекомендуют вкусовое разнообразие питания беременной женщины на всем протяжении вынашивания ребенка [4, 8, 18–20]. Различия в питании женщин в Казани и Санкт-Петербурге могут объяснить различия восприятия вкуса продукта №1 в нашем исследовании.

Введение продуктов прикорма не должно замедлять темпы набора массы тела и рост ребенка.

Таблица 6. Доля детей, которые охотно едят продукт №2, по дням, с оценкой различий долей по городам

Table 6. The share of children who willingly eat a second product by day, with an assessment of differences in shares by city

День наблюдения	Отказ от продукта в разных городах						Тест различий долей в Казани и Санкт- Петербурге	p
	Казань			Санкт-Петербург				
	нет	да	удельный вес тех, кто ест охотно, %	нет	да	удельный вес тех, кто ест охотно, %		
1-й	11	19	63,3	0	65	100	−5,19	<0,001
2	10	21	67,7	13	52	80	−1,32	0,188
3-й	4	27	87,1	11	54	83,1	0,51	0,612
4-й	5	26	83,9	9	56	86,2	−0,3	0,766
5-й	4	27	87,1	11	54	83,1	0,51	0,612
6-й	2	29	93,5	6	59	90,8	0,46	0,645
7-й	4	27	87,1	6	59	90,8	−0,55	0,581
8-й	5	26	83,9	1	64	98,5	−2,76	0,005
9-й	5	26	83,9	1	64	98,5	−2,76	0,005
10-й	5	26	83,9	4	61	93,8	−1,57	0,116

Таблица 5. Распределение частот по двум качественным признакам: вид вскармливания и отказ от первого продукта в 1-й день

Table 5. Frequency distribution according to two qualitative characteristics: type of feeding and refusal of the first product on the first day

Вид вскармливания	Отказ от продукта		Итого
	нет	да	
Естественное	40	5	45
Искусственное	24	18	42
Смешанное	17	4	21
Итого	81	27	108

Нарушения пищевого поведения, отказ от приема некоторых продуктов служит фактором риска развития нутритивного дефицита. В связи с этим обоснованно введение прикорма с продуктов, содержащих белки и жиры высокой биологической доступности. Чаще всего используются продукты на основе коровьего молока. Однако белки козьего молока по своим физическим свойствам образуют более нежный сгусток казеина, легко атакуемый протеазами [12, 13, 15, 21]. Жировой компонент козьего молока богат среднецепочечными триглицеридами в большей степени, чем коровьего: 37% против 25% [22, 23]. Таким образом, использование продуктов на основе козьего молока в питании детей раннего возраста является целесообразным [12, 13, 15, 23].

Для определения вкусовых предпочтений ребенка необходимо не менее 5–6 подходов знаком-

ства с новым блюдом [9]. Длительность адаптации к новым вкусам у детей старше 8 мес составила 3 дня.

Заключение

Переносимость предложенных новых продуктов прикорма в целом по группам была хорошая. Однако вкусовые восприятия имели региональные особенности и, вероятно, зависели от пищевых пристрастий матери во время беременности. Это следует принимать во внимание при расширении рациона младенца. При этом существенное значение в вос-

приятии вкуса, по всей видимости, имели овощная или овощно-зерновая составляющие пюре. В Казани дети охотно употребляли оба продукта, а в Санкт-Петербурге дети реже с удовольствием употребляли продукт с балканским вкусом. Физическое развитие детей в обоих городах не отличалось на старте апробации, а также на фоне введения продуктов прикорма соответствовало физиологической норме у всех испытуемых. Для расширения вкусового многообразия данные продукты могут быть использованы в линейке прикорма для детей старше 8 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Автомонова Т.С., Зорина С.А., Петрова Н.В. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. Санкт-Петербург, 2020; 180 [Simakhodsky A.S., Leonova I.A., Penkov D.G., Avtomonova T.S., Zorina S.A., Petrova N.V. et al. Nutrition of a healthy and sick child. Part I. St. Petersburg, 2020; 180. (in Russ.)]
2. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Зорина С.А., Коган А.В., Кручина Т.К. и др. Питание здорового и больного ребенка. Том Часть 2. Санкт-Петербург, 2021; 216 [Simakhodsky A.S., Leonova I.A., Penkov D.G., Zorina S.A., Kagan A.V., Kruchina T.K. et al. Nutrition of a healthy and sick child. Volume Part 2. St. Petersburg, 2021; 216. (in Russ.)]
3. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М. и др. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. Санкт-Петербург, 2015; 296 [Belmer S.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Balakireva E.E., Grechany S.V., Gurova M.M. et al. Eating behavior and food programming in children. St. Petersburg, 2015; 296. (in Russ.)]
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Факторы, влияющие на формирование вкусовых предпочтений у ребенка. Педиатрия. Consilium Medicum 2019; 2: 26–31. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Machneva E.B., Kasjanova A.N. Factors affecting the formation of taste preferences in a child. Pediatrics. Consilium Medicum 2019; 2: 26–31. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190480
5. Гурова М.М. Избирательный аппетит у детей. Истоки формирования, проблемы и тактика лечения. Вопросы детской диетологии 2016; 14(1): 32–40. [Gurova M.M. Selective appetite in children. Origins of formation, problems and treatment tactics. Voprosy detskoi dietologii 2016; 14(1): 32–40. (in Russ.)]
6. De Cosmi V., Scaglioni S., Agostoni C. Early taste experiences and later food choices. Nutrients 2017; 9(2): 107. DOI: 10.3390/NU9020107
7. Mennella J.A. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. Am J Clin Nutrition 2014; 99(3): 704S–711S. DOI: 10.3945/AJCN.113.067694
8. Podzimek Š., Dušková M., Broukal Z., Racz B., Starka L., Dušková J. The evolution of taste and perinatal programming of taste preferences. Physiol Res 2018; 67: S421–S429. DOI: 10.33549/physiolres.934026
9. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е издание, перераб. и доп.) [National program for optimizing feeding of children in the first year of life in the Russian Federation (4th edition, revised and expanded) (in Russ.)] <https://akev.info/images/documents/Programma2019.pdf> / Ссылка активна на 1.11.2023 г
10. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Новикова В.П., Кравцова К.А. Роль продуктов прикорма в формировании вкусовых предпочтений и нутритивного статуса детей. Вопросы детской диетологии 2022; 20(2): 50–57. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Novikova V.P., Kravtsova K.A. The role of complementary feeding products in the formation of taste preferences and nutritional status of children. Voprosy detskoi dietologii 2022; 20 (2): 50–57. (in Russ.)]
11. Lin J.Y., Amodeo L.R., Arthurs J., Reilly S. Taste neophobia and palatability: the pleasure of drinking. Physiol Behav 2012; 106(4): 515–519. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.03.029
12. Prosser C.G. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. J Food Sci 2021; 86(2): 257–265. DOI: 10.1111/1750-3841.15574
13. Булатова Е.М., Шестакова М.Д., Пирицхелав Т.Л., Богданова Н.М., Завьялова А.Н., Габрусская Т.В. Диетотерапия с включением специализированных продуктов на основе козьего молока при хроническом заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; S2: 1–19. [Bulatova E.M., Shestakova M.D., Pirtskhelava T.L., Bogdanova N.M., Zavyalova A.N., Gabrusskaya T.V. Diet therapy with the inclusion of specialized products based on goat's milk for chronic diseases of the gastrointestinal tract in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2009; S2: 1–19. (in Russ.)]
14. Булатова Е.М., Шестакова М.Д., Богданова Н.М., Пирицхелав Т.Л., Завьялова А.Н., Габрусская Т.В. Новые подходы к вскармливанию детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; S3: 1–18. [Bulatova E.M., Shestakova M.D., Bogdanova N.M., Pirtskhelava T.L., Zavyalova A.N., Gabrusskaya T.V. New approaches to feeding young children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2009; S3: 1–18. (in Russ.)]
15. Богданова Н.М., Габрусская Т.В., Пирицхелав Т.Л., Булатова Е.М., Шестакова М.Д., Завьялова А.Н. Эффективность специализированных продуктов на основе молока новозеландских коз у детей: теоретические аспекты и результаты клинического изучения. Клиническое питание 2006; 3: 48–53. [Bogdanova N.M., Gabrusskaya T.V., Pirtskhelava T.L., Bulatova E.M., Shestakova M.D., Zavyalova A.N. The effectiveness of specialized products based on New Zealand goat milk in children: theoretical aspects and results of a clinical study. Klinicheskoe pitanie 2006; 3: 48–53. (in Russ.)]
16. Klockars A., Wood E.L., Gartner S.N., McColl L.K., Levine A.S., Carpenter E.A. et al. Palatability of Goat's versus Cow's Milk: Insights from the Analysis of Eating Behavior and Gene Expression in the Appetite-Relevant Brain Circuit in Laboratory Animal Models. Nutrients 2019; 11(4): 720. DOI: 10.3390/nu11040720
17. Jung C., González Serrano A., Batard C., Seror E., Gelwane G., Poidvin A. et al. Whole Goat Milk-Based Formula versus Whey-Based Cow Milk Formula: What Formula Do Infants

ЭНЕРГИЯ МАТЕРИНСТВА - ВМЕСТЕ ВЫ МОЖЕТЕ ВСЕ!



www.bibicall.ru

Смеси НЭННИ®

на основе цельного козьего
молока из Новой Зеландии

Природная биологическая
близость к грудному молоку,
сохраненная уникальной
бережной технологией
адаптации

АМАЛТЕЯ® - натуральная нутритивная поддержка мамы в период
беременности и кормления грудью

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Перед введением прикорма проконсультируйтесь со специалистом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ 2 с пребиотиками рекомендованы к употреблению детям от 6 месяцев до 1 года. Реклама. Товар сертифицирован.

- Enjoy More? — A Feasibility, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2023; 15(18): 4057. DOI: 10.3390/nu15184057
18. Harris G., Coulthard H. Early Eating Behaviours and Food Acceptance Revisited: Breastfeeding and Introduction of Complementary Foods as Predictive of Food Acceptance. *Curr Obes Rep* 2016; 5(1):113–120. DOI: 10.1007/s13679–016–0202–2
 19. Mennella J.A., Reiter A.R., Daniels L.M. Vegetable and Fruit Acceptance during Infancy: Impact of Ontogeny, Genetics, and Early Experiences. *Adv Nutr* 2016; 7(1): 211S–219S. DOI: 10.3945/an.115.008649
 20. Maier-Nöth A. Early Development of Food Preferences and Healthy Eating Habits in Infants and Young Children. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2019; 91: 11–20. DOI: 10.1159/000493674
 21. Selvaggi M., Laudadio V., Dario C., Tufarelli V. Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability. *Mol Biol Rep* 2014; 41(2): 1035–1048. DOI: 10.1007/s11033–013–2949–9
 22. Markiewicz-Kęszycka M., Czyżak-Runowska G., Lipińska P., Wójtowski J. Fatty acid profile of milk—a review. *J Veterinary Res* 2013; 57(2): 135–139
 23. Gallier S., Tolenaars L., Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula. *Nutrients* 2020; 12(11): 3486. DOI: 10.3390/nu12113486

Поступила: 15.11.23

Received on: 2023.11.15

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на плод и новорожденного новых психоактивных веществ — «солей»

Е.В. Лошкова^{1,2}, И.В. Дорошенко¹, Т.С. Люлька¹, Ю.С. Рафикова¹, В.А. Желев¹,
С.П. Ермоленко^{1,3}, Е.В. Михалев^{1,3}, И.Р. Гришкевич¹, Н.Е. Мельников¹, А.Л. Солнышко^{1,3},
А.А. Богунецкий³, Е.И. Кондратьева^{2,4}, А.И. Хавкин⁵, Н.Д. Одинаева², Е.И. Макаревич¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Москва, Россия;

³ОГАУЗ «Детская городская больница №1», Томск, Россия;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure of the fetus and newborn to new psychoactive substances — “bath salts”

E.V. Loshkova^{1,2}, I.V. Doroshenko¹, T.S. Lyulka¹, Y.S. Rafikova¹, V.A. Zhelev¹,
S.P. Ermolenko^{1,3}, E.V. Mikhalev^{1,3}, I.R. Grishkevich¹, N.E. Melnikov³, A.L. Solnyshko³,
A.A. Bogunetsky³, E.I. Kondratieva^{2,4}, A.I. Khavkin⁵, N.D. Odinaeva², E.I. Makarevich¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia;

³Children's City Hospital No. 1, Tomsk, Russia;

⁴Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Число случаев употребления новых психоактивных веществ с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире. Употребление наркотических препаратов во время беременности по данным разных авторов остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин употребляют такие препараты. Употребление новых психоактивных веществ, как и других групп наркотических препаратов, во время беременности характеризуется мультиорганным поражением плода, однако органо- и тканеспецифичность для новых психоактивных веществ не описана. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофагосом и активных форм кислорода, провоспалительной направленности иммунной системы. Клиническое наблюдение описывает преимущественное поражение нервной системы (пороки развития головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), что приводит к мультиорганной дисфункции, неконтролируемому воспалительному ответу и, как итог, к тяжелой инвалидизации таких детей и увеличению когорты паллиативных педиатрических пациентов. В представленном обзоре литературы авторы делают упор на патофизиологические механизмы действия новых психоактивных веществ для более глубокого и целостного представления о патологическом процессе, происходящем в организме, с целью формирования и совершенствования клинического мышления врачей-специалистов и приводят собственное клиническое наблюдение в качестве иллюстрации последствий употребления новых психоактивных веществ во время беременности. Авторы считают, что настоящий обзор литературы с описанием клинического случая является ценным с точки зрения практикоприменимости как для клиницистов различных направлений, так и для научных сотрудников.

Ключевые слова: новорожденные, новые психоактивные вещества, «соли», беременность, недоношенность, переломы костей, негативные последствия для плода.

Для цитирования: Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Люлька Т.С., Рафикова Ю.С., Желев В.А., Ермоленко С.П., Михалев Е.В., Гришкевич И.Р., Мельников Н.Е., Солнышко А.Л., Богунецкий А.А., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Макаревич Е.И. Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на плод и новорожденного новых психоактивных веществ — «солей». Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 85–93. DOI: 10.21508/1027-4065-68-6-85-93

The use of new psychoactive substances (NPS) is increasing every year among various social groups around the world. The use of narcotic drugs during pregnancy, according to various authors, remains at a high level from 2.8% to 7% of pregnant women. The use of new psychoactive substances during pregnancy is characterized by multi-organ damage to the fetus, like other groups of narcotic drugs, however, no organ and tissue specificity for new psychoactive substances has been described. Experimental studies have demonstrated negative pathophysiological mechanisms triggered by synthetic cathinones in the form of increased proapoptotic activity, the formation of autophagolysosomes and reactive oxygen species, and the pro-inflammatory orientation of the immune system. A clinical observation describes a predominant lesion of the nervous system (malformations of the brain, damage to the respiratory center) and the musculoskeletal system (pronounced myotonic syndrome, congenital pathological fractures of the femur), which leads to multiorgan dysfunction, an uncontrolled inflammatory response, and, as a result, to the development of severe disability in such children and growth of the cohort of palliative pediatric patients. In the presented literature review, the authors focus on the pathophysiological mechanisms of action of NPS for a better, deeper and more holistic under-

standing of the pathological process occurring in the body, in order to form and improve the clinical thinking of medical specialists and cite their own clinical observation as an illustration of the consequences of using new psychoactive substances during pregnancy. The authors believe that this review of the literature with a description of a clinical case is valuable in terms of practical applicability, both for clinicians in various fields and for researchers.

Key words: newborns, new psychoactive substances, "bath salts," pregnancy, prematurity, bone fractures, negative consequences for the fetus.

For citation: Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Lyulka T.S., Rafikova Y.S., Zhelev V.A., Ermolenko S.P., Mikhalev E.V., Grishkevich I.R., Melnikov N.E., Solnyshko A.L., Bogunetsky A.A., Kondratiev E.I., Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Makarevich E.I. Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure to the fetus and newborn of new psychoactive substances — «salts». *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68(6): 86–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–68–6–86–93

Число случаев употребления новых психоактивных веществ («солей») с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире [1–4]. При появлении на рынке новых наркотических веществ на первом этапе их употребление является легальным и только через несколько лет запрет на их использование утверждается на законодательном уровне. Так, в нашей стране лишь в 2011 г. синтетические катиноны (4-метилметкатинон, метилendioкси-пировалерон, альфа-пирролидинопентиофенон, 3,4-метилendioксиметкатинон и др.) приравнивали к наркотическим веществам и реализация их была запрещена. Но несмотря на это, препараты данной группы остаются достаточно популярными среди молодежи и лиц среднего возраста.

Анализ эпидемиологических данных по употреблению «солей» демонстрирует неблагоприятный тренд. Так, исследование, проведенное в США,

включало 5469 случаев употребления наркотических препаратов в период с 2011 по 2014 г. по данным официальной статистики. По результатам этого отчета распространенность употребления новых психоактивных веществ составила 7,1% в 2011 г. и увеличилась до 12,6% в 2014 г. [1]. Синтетические катиноны («соли») употребляли 10,2% респондентов. Об увеличении употребления «солей» свидетельствуют данные исследования К.Е. Вуд и соавт. [2], которые показали, что в 2009 г. не было зафиксировано потребителей новых психоактивных веществ, в 2010 г. зарегистрировано уже 298 человек и в 2011 г. наблюдался колоссальный прирост числа потребителей новых психоактивных веществ до 6062 человек. Воздействие «солей» было наиболее выраженным у лиц в возрасте 20–29 лет, в том числе женщин репродуктивного возраста [2].

Употребление наркотических препаратов во время беременности, по данным разных авторов,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Лошкова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета; ст. науч. сотр. отдела наследственных и метаболических заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, ORCID: 0000–0002–3043–8674

E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru

Дорошенко Иван Владимирович — студент V курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0747–5952

Люлька Татьяна Сергеевна — студент VI курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2048–1852

Рафикова Юлия Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3281–803X

Желев Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, Ермоленко Сергей Прокопьевич — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета; врач-неонатолог, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы №1, ORCID: 0000–0003–3903–2934

Михалев Евгений Викторович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4439–151X

Гришкевич Иван Романович — студент IV курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинско-

го университета, ORCID: 0000–0002–8581–7049

Мельников Николай Евгеньевич — врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы №1, ORCID: 0009–0006–4955–4364

Солнышко Андрей Леонидович — к.м.н., асс. кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Сибирского государственного медицинского университета; врач-анестезиолог-реаниматолог, зам. гл. врача по лечебной работе детской больницы №1, ORCID: 0000–0003–0596–635X
Богунецкий Антон Александрович — к.м.н., врач-рентгенолог детской больницы, ORCID: 0009–0009–3399–827X

634050 Томск, Московский тракт, д. 4

Кондратьева Елена Ивановна — д.м.н., проф., зам. дир. Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области, рук. научно-клинического отдела муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Медико-генетического научно-го центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0001–6395–0407

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтишева; проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7308–7280

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д.м.н., проф., дир. Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, ORCID: 0000–0001–5214–8072

115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

Макаревич Елизавета Игоревна — студент IV курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0008–1727–4485

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин принимают эти препараты [3, 4]. Наиболее часто обследованные беременные женщины принимали каннабис — 114 (27%) из 422, вторым по популярности был метадон (28,6%), третье место заняли кокаин (<1%) и опиоиды (<1%) [5]. Другое исследование, проведенное в Мексике, включало 300 беременных женщин, из которых 127 (42,3%) употребляли психоактивные вещества: 45 (35,4%) — каннабис, 24 (18,9%) — метамфетамин, 13 (10,2%) — кокаин, 1 (0,3%) беременная имела зависимость от героина и 7 (2,3%) были потребителями новых психоактивных веществ [6].

Употребление новых психоактивных веществ во время беременности характеризуется мультиорганным поражением плода, однако органо- и тканеспецифичность для этих препаратов не описана. Так, пренатальное воздействие каннабиса коррелирует с низкой массой при рождении [7]. Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что употребление каннабиса во время беременности связано с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела — менее 2500 г (отношение шансов — ОШ 2,06; 95% доверительный интервал — ДИ 1,25–3,42; $p=0,005$), малого гестационного возраста (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,44–1,79; $p<0,001$), преждевременных родов (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,16–1,42; $p<0,001$) и госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,18–1,62; $p<0,001$) [8]. Данные о тератогенности новых психоактивных веществ противоречивы, но имеются сообщения о врожденных аномалиях, связанных с употреблением каннабиса матерью, таких как акrania, гастрошизис, атрезия пищевода и врожденная диафрагмальная грыжа [9].

В качестве иллюстрации клинических последствий употребления новых психоактивных веществ приводим собственное наблюдение. Это позволит подробно охарактеризовать патофизиологические механизмы клеточного и тканевого повреждений, опираясь на фенотипические характеристики поражения плода и новорожденного.

Клинический случай. Под наблюдением находился пациент К., 24-х суток жизни. Ребенок был переведен из областного перинатального центра (учреждения здравоохранения III уровня оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи) на второй этап выхаживания в отделение реанимации учреждения здравоохранения второго уровня. На момент перевода клинический диагноз звучал следующим образом: «Основной диагноз: множественные врожденные пороки развития. Порок развития головного мозга: тривентрикулодилатация. Двухсторонняя киста таламуса. Пороки развития костной системы: варусная деформация правого голеностопного сустава, расщелина твердого неба. Врожденные множественные закрытые переломы обеих бедренных костей в средней трети со

смещением отломков. Артрогрипоз (?). Сопутствующий диагноз: Респираторный дистресс-синдром новорожденного тяжелой степени тяжести. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Недоношенность 36 нед 5 дней. Малый к сроку гестации. Низкая масса тела. Постконцептуальный возраст 40 нед. Умеренная асфиксия при рождении. Врожденная анемия тяжелой степени. Гемотрансфузия №1. Внутриутробная инфекция. Бактериемия, бактериурия, ассоциированные с *Staphylococcus epidermidis*, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)».

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности и 1-х родов (в 2020 г. — медицинский аборт). Семья неблагополучная, в женской консультации женщина не наблюдалась, во время беременности употребляла психоактивные вещества и курила сигареты. Первая половина настоящей беременности, со слов матери, протекала без особенностей, она пребывала в «состоянии овода», не помнила многих событий вследствие употребления новых психоактивных веществ. На сроке 26–27 нед находилась на лечении в родильном доме с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести, анемия, гестационный пиелонефрит.

Роды срочные, путем операции кесарева сечения на сроке 36 нед 5 дней. Профилактики респираторного дистресс-синдрома не было. Состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале Апгар 5/6/7 баллов на 1, 5 и 10-й минутах соответственно. Рост 45 см, масса 1620 г, окружность груди 26 см, окружность головы 31 см. Проведено немедленное пережатие пуповины, начата респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через лицевую маску, учитывая потребность в FiO_2 (Fraction of inspired oxygen — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси) до 100% для достижения целевых параметров SpO_2 (сатурация крови кислородом), проведена интубация трахеи, на фоне ИВЛ методом INSURE (Intubation-surfactant-extubation) введен порактант-альфа. Потребность в FiO_2 снижена до 30%. После извлечения ребенка наблюдалась деформация пальцев кистей и бедер, в связи с чем после стабилизации состояния новорожденного была проведена рентгенография и диагностирован перелом обеих бедренных костей (рис. 1–3).

Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. С 1-го дня проводилась респираторная поддержка методом ИВЛ в режиме ACV (assist/control-mode ventilation), с 16-го дня переведен в режим SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation)/PCV (pressure controlled ventilation). На 20-е сутки ребенок был экстубирован и переведен на CPAP/PCV. На 22-е сутки жизни состояние ребенка ухудшилось (эпизоды десатурации), поэтому было принято решение вновь перейти на ИВЛ в режиме ACV. Лабораторно в 1-е сутки



Рис. 1. Рентгенологическая картина респираторного дистресс-синдрома новорожденных и переломов со смещением обеих бедренных костей.

Fig. 1. X-ray picture of neonatal respiratory distress syndrome and fractures with displacement of both femurs.

наблюдалась гипокоагуляция. Врожденная анемия была скорректирована переливанием эритроцитарной массы. В связи с инфекционным анамнезом (отсутствие данных обследований у матери, хориоамнионит) была начата стартовая антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином. В неврологическом статусе наблюдалось угнетение сознания до сопора. Клонико-тонические судороги впервые зарегистрированы на 11-е сутки жизни. Энтеральное питание получал с 6 сут жизни через зонд смесью для недоношенных детей с постепенным расширением объема.

С рождения проводилось лечение врожденных закрытых переломов бедренных костей путем вытяжения и иммобилизация нижних конечностей (см. рис. 2). На 24-е сутки сформировалась костная мозоль (см. рис. 3), и лангеты были сняты. Рентгенологически наблюдалась следующая картина: признаки неправильно консолидирующихся переломов диафизов обеих бедренных костей в средней трети; смещение периферических костных отломков обеих бедренных костей: справа кзади и медиально на ширину диафиза без деформации продольной оси, слева кпереди и латерально на ширину диафиза и под углом 13° , открытым медиально (см. рис. 3).

На всем протяжении периода выхаживания данного пациента в стационаре III уровня состояние оставалось стабильно тяжелым. На 25-е сутки пациента перевели на второй этап выхаживания. Пациент в дальнейшем был признан врачебной комиссией паллиативным, по настоящее время находится на ИВЛ без перспектив для экстубации и самостоятельного дыхания.



Рис. 2. Внешний вид пациента на вытяжении.

Fig. 2. Appearance of the patient in traction.



Рис. 3. Сформированные костные мозоли.
Fig. 3. Formed bone calluses.

Состояние при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных учреждения II уровня (после перетранспортировки из областного перинатального центра) оценено как тяжелое за счет множественных врожденных аномалий развития и дыхательной недостаточности III степени. Пациент находился на респираторной поддержке методом ИВЛ в режиме SIMV/PCV. На осмотр реагировал слабо в виде единичных подергиваний конечностей на тактильный раздражитель. Положение гипотоничное, арефлексия (рис. 4). Кожа розовая, мраморная, чистая, сухая. Тургор тканей

снижен. Подкожный жировой слой резко истончен, в области нижних конечностей практически отсутствует. В легких ослабление дыхания, тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот умеренно вздут, перистальтика сохранена, стул регулярный, темпы диуреза в пределах нормы.

В динамике выхаживания и мониторинга жизненно важных показателей и лабораторных параметров была диагностирована бактериемия в посевах мочи и крови, рост *Staphylococcus epidermidis* и *MRSA*, клинически у ребенка наблюдалась отрицательная динамика течения бронхолегочного процесса (рис. 5, а, б), диагностирован тотальный пневмоторакс, имелись выраженная церебральная недостаточность и судорожный синдром, который сохранялся на фоне приема двух противоэpileптических препаратов, что было интерпретировано как сепсис. Назначена антибактериальная терапия линезолидом на 14 сут, при повторных бактериологических посевах рост микроорганизмов не выявлен, купированы рентгенологические изменения в легких (рис. 5, в), состояние оставалось стабильно тяжелым.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует негативное влияние синтетических катионов на плод во время внутриутробного развития, которое реализуется симптомокомплексом задержки внутриутробного развития, поражением костной ткани с антенатальным формированием снижения минеральной плотности кости, а также поражением головного мозга и, как результат, тяже-



Рис. 4. Внешний вид пациента на втором этапе выхаживания.
Fig. 4. Appearance of the patient at the second stage of nursing.

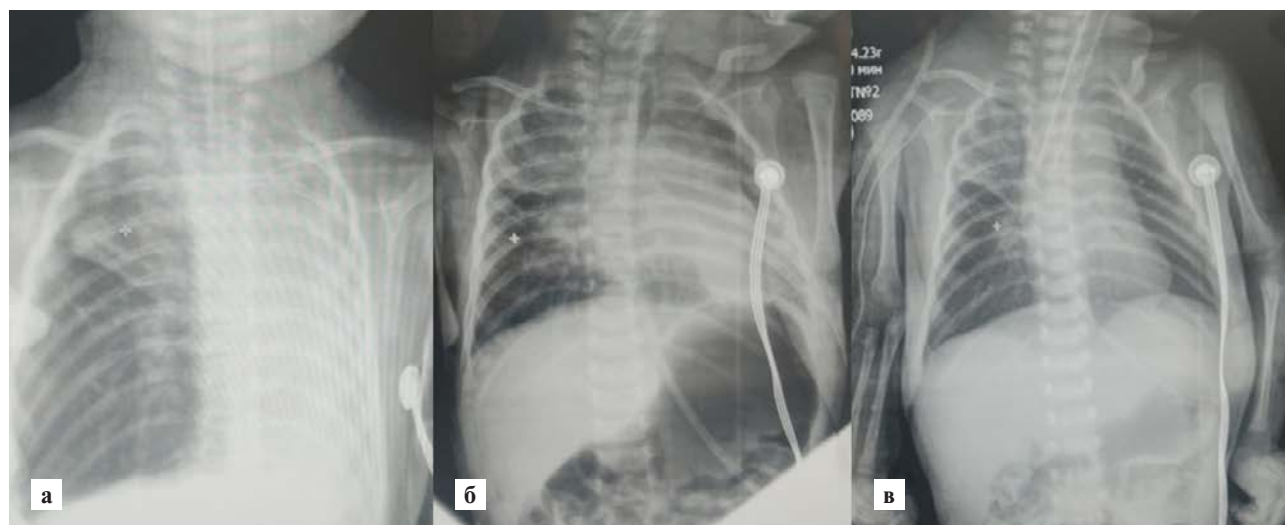


Рис. 5. Рентгенологическая картина (а–в) нарушений бронхиальной проходимости и гиповентиляции.

Fig. 5. X-ray picture of bronchial obstruction and hypoventilation.

лым нарушением функций дыхательной системы вследствие поражения дыхательного центра (рис. 6). Кроме того, следует обратить внимание, что в данной когорте беременных женщин, которые подвержены наркотической зависимости, существуют и другие факторы, влияющие на плод. В настоящем клиническом наблюдении, помимо употребления новых психоактивных веществ, задержку развития плода усугубляли хориоамнионит и курение, что соответствует социальному статусу беременной женщины.

Обсуждение

Исследования патофизиологических механизмов демонстрируют плеiotропность патологического влияния новых психоактивных веществ, включающую индукцию окислительного стресса, апоптоза и аутофагии, вовлечение цитокинов как неотъемлемого участника любого воспалительного процесса и, как итог, ремоделирование нервной ткани и повреждение структур головного мозга.

Дофаминовая наркотическая зависимость. Исследовать механизм действия новых психоактивных веществ начали еще в конце XX века. Так, в начале 1980-х годов было выяснено, что катионы увеличивают содержание внеклеточного дофамина [10]. Путем блокады захвата дофамина пресинаптической мембраной они также стимулируют высвобождение дофамина из синапсов головного мозга [11]. Вследствие увеличения содержания дофамина в полосатом теле, где находятся центры удовольствия, происходит развитие наркотической зависимости [12].

Цитотоксическое повреждение и окислительный стресс. В. den Hollander и соавт. [13] изучали цитотоксичность β-кетоамфетаминов в клетках нейробластомы SH-SY5S (клеточная линия человеческого происхождения, используемая в научных целях) и оценивали окислительно-восстановительный потенциал. Авторы показали, что β-кетоамфетамины

увеличивают высвобождение лактатдегидрогеназы, что приводит к повреждению клетки.

R. López-Arnau и соавт. [14] исследовали ферментативные изменения, происходящие у крыс после введения мефедрона, имитирующего его злоупотребление человеком. Было обнаружено, что уровни глутатионпероксидазы оказались повышены в лобной коре, полосатом теле и гиппокампе; кроме того, в лобной коре наблюдалось усиление перекисного окисления



Рис. 6. Внешний вид пациента спустя 3 мес после рождения.

Fig. 6. Appearance of the patient 3 months after birth.

липидов. Эти данные свидетельствуют об окислительном стрессе, связанном с мефедроном [14, 15]. Были проведены эксперименты *in vitro* на культурах нейронов коры головного мозга с целью наблюдения дозозависимого цитотоксического эффекта (дофаминергическая и серотонинергическая нейротоксичность) [16]. Р. Tarkowski и соавт. [17] сообщают, что окислительный стресс встречается не только в головном мозге, но и в почках, сердце, печени и селезенке.

Апоптоз и аутофагия. Синтетические катиноны влияют на молекулярные механизмы апоптоза путем повышенной экспрессии проапоптотического гена *Bax* ($p < 0,05$) и снижением экспрессии антиапоптотического гена *Bcl-2* ($p < 0,05$) [18]. Особенно чувствительными оказались нейроны прилежащего ядра прозрачной перегородки, там выявили самый высокий процент апоптотических клеток [19].

Аутофагия представляет собой эволюционный процесс, в ходе которого поврежденные или неправильно свернутые белки, а также поврежденные клеточные органеллы могут быть уничтожены [20]. Многие химические соединения, в том числе синтетические катиноны, активируют аутофагию как адаптивную реакцию на стресс и механизм выживания [21]. Накопленные данные свидетельствуют, что аутофагия может быть вовлечена в механизм действия наркотиков. Было обнаружено, что 3,4-метилendioксиметкатинон, метамфетамин, α -пирролидинопентиофенон и метилendioксипировалерон индуцируют аутофагию путем повышения количества белка LC3 (Light Chain 3, белки — индукторы аутофагосомы) в клетках, стимулируют превращение цитозольного LC3-I в связанный с мембраной LC3-II с образованием аутофагических вакуолей [22–24].

Провоспалительные цитокины и активация микроглии и астроцитов. После введения крысам мефедрона R. López-Arnaiz и соавт. [14] не наблюдали активации микроглии. Эти результаты согласуются с результатами M. Angoa-Pérez [25] и рабочей группы, которые не обнаружили активации микроглии или повышения уровней глиального фибриллярного кислого белка — показателя активации астроцитов. J. Martínez-Clemente и соавт. [16] показали, что мефедрон не изменял уровня глиального фибриллярного кислого белка и не индуцировал активацию микроглии, однако в гиппокампе было отмечено явное увеличение содержания глиального фибриллярного кислого белка.

J.A. Marusich и соавт. [26], О.Н. Kim и соавт. [27] выявили повышение уровня воспалительных цитокинов в головном мозге у самцов крыс (увеличение продукции TNF- α и IL-6 в полосатом теле), по сравнению с самками, как итог развития нейровоспалительного ответа на введение новых психоактивных веществ. В ответ на воспаление и повторное введение α -пирролидинопентиофенона было выявлено увеличение количества микроглии [27].

В настоящее время неизвестно ни о тератогенных, ни о мутагенных эффектах синтетических катинонов, ни о возможных долгосрочных последствиях пренатального хронического воздействия этих веществ на плод. В литературе опубликованы несколько клинических наблюдений, которые связаны с употреблением 3,4-метилendioксиметкатинона и α -пирролидинопентиофенона. S. Pichini и соавт. [28] в 2018 г. описали тяжелый неонатальный абстинентный синдром, вызванный воздействием метадона и одновременным приемом синтетического катинона. Метилэтактинон был обнаружен в волосах матери, что доказывало употребление его матерью до беременности и во время нее; кроме того, наркотический препарат был обнаружен в неонатальном меконии (0,7 нг/г), что подтверждает воздействие на плод во время внутриутробного развития. P. Adamowicz и соавт. [29] описали случай гибели плода в связи с употреблением матерью синтетических наркотиков в последнем триместре беременности. Посмертное обследование младенца не выявило существенных патологических изменений. Ребенок был мертворожденным, антенатальная гибель плода явилась результатом асфиксии. Токсикологический анализ показал высокий уровень 3,4-метилendioксиметкатинона (76 нг/мл) и α -пирролидинопентиофенона (12 нг/мл) в крови ребенка.

Токсичность 3,4-метилendioксиметкатинона и α -пирролидинопентиофенона не изучалась, и точная токсическая доза неизвестна. Концентрация метилendioксипировалерона в сыворотке крови обследованных, продемонстрировала, высокую вариабельность от следовых (< 10 нг/мл) до крайне высоких (576 нг/мл) значений [30]. Концентрация α -пирролидинопентиофенона в крови в случаях с летальным исходом находилась в диапазоне 1,1–6200 нг/мл [30]. Тем не менее часто это соединение было не единственной причиной смерти, так как обнаруживались и другие токсичные вещества [29, 30].

Синтетические катиноны в более закисленной крови плода находятся в ионизированной форме и длительно циркулируют в кровеносной системе. В метаболизме метилendioксипировалерона наиболее важными катализаторами служат изоферменты CYP2C19, CYP1A2 и CYP2D6. На втором этапе «соли» конъюгируют либо с глюкуроновой кислотой, либо с сульфатом [1, 4, 5]. Однако анатомо-физиологические особенности, недостаток изоферментов и ферментов печени приводит к повышению концентрации синтетических наркотиков у плода по сравнению с концентрацией в крови матери [1].

Необходимо отметить, что клинические данные об орган- и тканеспецифичности патологического влияния новых психоактивных веществ на плод и новорожденного ребенка еще находятся в стадии накопления, в связи с этим авторы настоящей публи-

кации предлагают сопоставлять новые данные о действии новых психоактивных веществ информацией о «классических» наркотических веществах, влияние которых на плод и новорожденного подробно описано.

Заключение

В экспериментальных исследованиях продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами, в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода, усиления провоспалительной направленности иммунной системы. Собственное клиническое наблюдение описывает негативные клинические проявления, которые заключаются в преимущественном поражении нервной системы (пороки развития

головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), что приводит к мультиорганной дисфункции, неконтролируемому воспалительному ответу и, как итог, к тяжелой инвалидизации таких детей и увеличению когорты паллиативных педиатрических пациентов. Следовательно, употребление новых психоактивных веществ имеет большую социально-экономическую значимость, описание подобных клинических наблюдений, как и проведение исследований *in vitro*, является актуальным, а расширение представлений о краткосрочных и долгосрочных негативных последствиях употребления новых психоактивных веществ должно послужить иницилирующим этапом для разработки стратегий реабилитации данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Palamar J.J., Su M.K., Hoffman R.S. Characteristics of novel psychoactive substance exposures reported to New York City Poison Center, 2011–2014. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016; 42(1): 39–47. DOI: 10.3109/00952990.2015.1106551
2. Wood K.E. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J Pediatr* 2013; 163(1): 213–216. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.056
3. Ebrahim S.H., Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996–1998. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 374–379. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02588-7
4. Greenfield S.F., Manwani S.G., Nargiso J.E. Epidemiology of substance use disorders in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30(3): 413–446. DOI: 10.1016/s0889-8545(03)00072-x
5. Chang J.C., Holland C.L., Tarr J.A., Rubio D., Rodriguez K.L., Kraemer K.L. et al. Perinatal Illicit Drug and Marijuana Use. *Am J Health Promot* 2017; 31(1): 35–42. DOI: 10.4278/ajhp.141215-QUAL-625
6. Gómez-Ruiz L.M., Marchei E., Rotolo M.C., Brunetti P., Mannocchi G., Acosta-López A. et al. Prevalence of Licit and Illicit Drugs Use during Pregnancy in Mexican Women. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(3): 382. DOI: 10.3390/ph15030382
7. Gunn J.K., Rosales C.B., Center K.E., Nuñez A., Gibson S.J., Christ C., Ehiri J.E. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(4): e009986. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009986
8. Marchand G., Masoud A.T., Govindan M., Ware K., King A., Ruther S. et al. Birth Outcomes of Neonates Exposed to Marijuana in Utero: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5(1): e2145653. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45653
9. Reece A.S., Hulse G.K. Epidemiological overview of multidimensional chromosomal and genome toxicity of cannabis exposure in congenital anomalies and cancer development. *Sci Rep* 2021; 11(1): 13892. DOI: 10.1038/s41598-021-93411-5
10. Kalix P. A constituent of khat leaves with amphetamine-like releasing properties. *Eur J Pharmacol* 1980; 68(2): 213–215. DOI: 10.1016/0014-2999(80)90326-x
11. Hadlock G.C., Webb K.M., McFadden L.M., Chu P.W., Ellis J.D., Allen S.C. et al. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339(2): 530–536. DOI: 10.1124/jpet.111.184119
12. Pehek E.A., Schechter M.D., Yamamoto B.K. Effects of cathinone and amphetamine on the neurochemistry of dopamine in vivo. *Neuropharmacology* 1990; 29(12): 1171–1176. DOI: 10.1016/0028-3908(90)90041-o
13. den Hollander B., Sundström M., Pelander A., Ojanperä I., Mervaala E., Korpi E.R., Kankuri E. Keto amphetamine toxicity-focus on the redox reactivity of the cathinone designer drug mephedrone. *Toxicol Sci* 2014; 141(1): 120–131. DOI: 10.1093/toxsci/kfu108
14. López-Arnau R., Martínez-Clemente J., Rodrigo T., Pubill D., Camarasa J., Escubedo E. Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 286(1): 27–35. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.015
15. Buzhdygan T.P., Rodrigues C.R., McGary H.M., Khan J.A., Andrews A.M., Rawls S.M., Ramirez S.H. The psychoactive drug of abuse mephedrone differentially disrupts blood-brain barrier properties. *J Neuroinflammation* 2021; 18(1): 63. DOI: 10.1186/s12974-021-02116-z
16. Martínez-Clemente J., López-Arnau R., Abad S., Pubill D., Escubedo E., Camarasa J. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One* 2014; 9(6): e99002. DOI: 10.1371/journal.pone.0099002
17. Tarkowski P., Jankowski K., Budzyńska B., Biała G., Boguszevska-Czubara A. Potential pro-oxidative effects of single dose of mephedrone in vital organs of mice. *Pharmacol Rep* 2018; 70(6): 1097–1104. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.05.010
18. Naseri G., Fazel A., Golalipour M.J., Haghir H., Sadeghian H., Mojarad M. et al. Exposure to mephedrone during gestation increases the risk of stillbirth and induces hippocampal neurotoxicity in mice offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2018; 67: 10–17. DOI: 10.1016/j.ntt.2018.03.001
19. Adám A., Gerecsei L.I., Lepesi N., Csillag A. Apoptotic effects of the ‘designer drug’ methylenedioxypyrovalerone (MDPV) on the neonatal mouse brain. *Neurotoxicology* 2014; 44: 231–236. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.07.004
20. Yang Z., Klionsky D.J. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(2): 124–131. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.11.014
21. Yang Z.J., Chee C.E., Huang S., Sinicrope F. Autophagy modulation for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(2): 169–176. DOI: 10.4161/cbt.11.2.14663
22. Valente M.J., Amaral C., Correia-da-Silva G., Duarte J.A., Bastos M.L., Carvalho F. et al. Methylenedioxypyrovalerone (MDPV) ac-

- tivate autophagy in human dopaminergic SH-SY5Y cells: a new insight into the context of β -keto amphetamines-related neurotoxicity. *Arch Toxicol* 2017; 91(11): 3663–3676. DOI: 10.1007/s00204-017-1984-z
23. Matsunaga T., Morikawa Y., Kamata K., Shibata A., Miyazono H., Sasajima Y. et al. α -Pyrrolidinononanophenone provokes apoptosis of neuronal cells through alterations in antioxidant properties. *Toxicology* 2017; 386: 93–102. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.017
24. Siedlecka-Kroplewska K., Wrońska A., Stasiłojć G., Kmieć Z. The Designer Drug 3-Fluoromethcathinone Induces Oxidative Stress and Activates Autophagy in HT22 Neuronal Cells. *Neurotox Res* 2018; 34: 388–400. DOI: 10.1007/S12640-018-9898-Y
25. Angoa-Pérez M., Kane M.J., Francescutti D.M., Sykes K.E., Shah M.M., Mohammed A.M. et al. Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts' and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J Neurochem* 2012; 120(6): 1097–1107. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07632.x
26. Marusich J.A., Gay E.A., Stewart D.A., Blough B.E. Sex differences in inflammatory cytokine levels following synthetic cathinone self-administration in rats. *Neurotoxicology* 2022; 88: 65–78. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.11.002
27. Kim O.H., Jeon K.O., Jang E.Y. Alpha-pyrrolidinopentiothiophenone (α -PVT) activates the TLR-NF- κ B-MAPK signaling pathway and proinflammatory cytokine production and induces behavioral sensitization in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2022; 221: 173484. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173484
28. Pichini S., Rotolo M.C., García J., Girona N., Leal L., García-Algar O., Pacifici R. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone. *Forensic Sci Int* 2014; 245: e33–e35. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.10.027
29. Adamowicz P., Hydzik P. Fetal death associated with the use of 3,4-MDPHP and α -PHP. *Clin Toxicol (Phila)* 2019; 57(2): 112–116. DOI: 10.1080/15563650.2018.1502443
30. Grapp M., Kaufmann C., Ebbecke M. Toxicological investigation of forensic cases related to the designer drug 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): Detection, quantification and studies on human metabolism by GC-MS. *Forensic Sci Int* 2017; 273: 1–9. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.01.021

Поступила: 03.10.23

Received on: 2023.10.03

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Маски иммунодефицита: сложный диагностический случай синдрома Ниймеген

Ю.Л. Мизерницкий¹, И.Е. Зорина¹, Е.С. Рынгаченко¹, Т.Н. Кузьмина¹, Е.В. Дерипапа²,
Ю.А. Родина², А.Ю. Щербина²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Immunodeficiency masks: a complex diagnostic case of Nijmegen breakage syndrome

Yu.L. Mizernitskiy¹, I.E. Zorina¹, E.S. Ryngachenko¹, T.N. Kuzmina¹, E.V. Deripapa²,
Yu.A. Rodina², A.Yu. Shcherbina²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical and Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow Russia

Цель исследования. Демонстрация важности мультидисциплинарного подхода в ранней верификации первичного иммунодефицитного состояния — синдрома Ниймеген.

Девочка поступила с жалобами на ежедневный продуктивный кашель, стойкое затруднение носового дыхания, слизистогнойное отделяемое, рецидивирующие инфекции дыхательных путей в течение 3 лет. С 2 лет болела затяжными рецидивирующими респираторными инфекциями, неоднократно получала стационарное лечение, системную антибактериальную терапию с недостаточным эффектом в виде сохранения жалоб. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены единичные ателектазы, участки матового стекла. По месту жительства исключали иммунодефицитные состояния. При осмотре обнаружены фенотипические особенности по типу «птичьего» лица: скошенный лоб, выступающая вперед средняя часть лица, клювообразный нос, большие уши. Физическое развитие низкое: массо-ростовые показатели менее 3-го перцентиля. Из носовых ходов слизистогнойное отделяемое, продуктивный кашель. Аускультативно влажные хрипы по всем легочным полям. По остальным органам и системам без особенностей. При обследовании: глубокая Т-клеточная лимфопения, по данным компьютерной томографии признаки пансинусита, двустороннего отита; пневмофиброзные изменения поствоспалительного характера. По результатам спирометрии — смешанные нарушения. По результатам иммунологического и генетического дообследования верифицировано иммунодефицитное состояние — синдром Ниймеген, начата постоянная противовоспалительная, антибактериальная и противогрибковая терапия, заместительное введение иммуноглобулина.

Заключение. В представленном клиническом наблюдении отражены особенности течения синдрома Ниймеген. Этот пример демонстрирует диагностическую сложность в верификации диагноза и показывает большую роль мультидисциплинарного подхода для начала соответствующей терапии, которая влияет на тяжесть течения заболевания и качество жизни больного.

Ключевые слова: дети, синдром Ниймеген, первичный иммунодефицит.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Рынгаченко Е.С., Кузьмина Т.Н., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Маски иммунодефицита: сложный диагностический случай синдрома Ниймеген. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 94–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-94-98

Purpose. The purpose of the study is to show the importance of a multidisciplinary approach in the early verification of the primary immunodeficiency — Nijmegen breakage syndrome. A girl was admitted with complaints of daily productive cough, persistent obstruction of nasal breathing, mucopurulent discharge, recurrent respiratory tract infections for three years. From the age of 2, she suffered from protracted recurrent respiratory infections, repeatedly received inpatient treatment with systemic antibiotic therapy with insufficient effect in the form of maintaining complaints. When examining according to CT scan of the chest — single atelectasis, ground glass areas. Immunodeficiency states were excluded at the place of residence. On examination: phenotypic features of the type of «bird-like» face — sloping forehead, middle part of the face protruding forward, beak-shaped nose, large ears. Physical development is low: weight and height indicators are less than the 3rd percentile. From the nasal passages mucopurulent discharge, productive cough. Auscultatory — moist rales in all lung fields. For other organs and systems — without features. On examination: deep T-cell lymphopenia, according to CT scan signs of pansinusitis, bilateral otitis media; post-inflammatory pneumofibrotic changes. According to the results of spirometry — mixed lesions. According to the results of immunological and genetic additional examination, the immunodeficiency state — Nijmegen breakage syndrome was verified, constant anti-inflammatory, antibacterial and antifungal, immunoglobulin replacement therapy was initiated.

Conclusion. The presented clinical observation reflects the features of the course of the Nijmegen breakage syndrome. This example demonstrates the diagnostic complexity in verifying the diagnosis and shows the great importance of a multidisciplinary approach for the timely initiation of appropriate therapy, which, in turn, affects the severity of the disease and quality of life.

Key words: children, Nijmegen breakage syndrome, primary immunodeficiency.

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Zorina I.E., Ryngachenko E.S., Kuzmina T.N., Deripapa E.V., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu. Immunodeficiency masks: a complex diagnostic case of Nijmegen syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(6):94–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-94-98

Синдром Ниймеген — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся первичным иммунодефицитом с характерными фенотипическими чертами и повышенным риском развития злокачественных образований [1–4]. Ген *NBN*, ответственный за развитие синдрома Ниймеген, расположен на хромосоме 8q21 и кодирует белковый продукт нибрин. Более 90% пациентов с синдромом Ниймеген имеют так называемую славянскую мутацию 657del5 в гомозиготном состоянии, приводящую к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка. Нибрин играет важную роль в реакции на повреждение и репарацию ДНК, которая служит важнейшим сигнальным путем в самых различных биологических процессах, включая канцерогенез, формирование Т- и В-лимфоцитарных рецепторов, старение и др. [1, 5]. Распространенность заболевания в мире крайне вариабельна в связи с выраженной национальной предрасположенностью к развитию синдрома Ниймеген. Большинство пациентов с синдромом Ниймеген имеют славянское происхождение и в некоторых регионах популяционная частота гетерозиготного носительства «славянской» мутации гена *NBN* составляет до 1:155 [1]. В настоящее время частота рождения пациентов с синдромом Ниймеген в РФ оценивается как 1:400 тыс. новорожденных [6]. Однако необходимо принимать во внимание, что, как и многие другие первичные иммунодефициты, синдром Ниймеген отличается гиподиагностикой/

поздней диагностикой. Основными фенотипическими проявлениями служат микроцефалия, выявляемая с рождения, дисморфные черты лица, схожие у всех пациентов с синдромом Ниймеген и становящиеся более очевидными с возрастом, задержка роста, умственная отсталость различной степени выраженности [7]. Ведущим синдромом, обуславливающим клинические проявления заболевания, является иммунодефицитное состояние за счет нарушений в Т- и В-клеточном звеньях иммунитета. В клиническом анализе крови характерна лейкопения за счет снижения общего количества лимфоцитов, при иммунофенотипировании выявляется снижение абсолютного количества Т-клеток (CD3+, CD4+) у 90% пациентов и В-клеток (CD19+, CD20+) у 72–75% [8]. Нарушения гуморального звена иммунитета встречаются в 80% случаев и варьируют от агаммаглобулинемии до умеренного снижения уровня IgG [8].

Важными клиническими проявлениями иммунодефицитного состояния служат рецидивирующие инфекции респираторного тракта, такие как синуситы, отиты, бронхиты и пневмонии, которые у некоторых пациентов приводят к образованию бронхоэктазов [7, 9]. Структурные изменения в паренхиме легких сопровождаются нарушением эвакуации мукоактивного секрета и поддержанием хронического воспаления в нижних дыхательных путях, обуславливая рецидивы инфекционного процесса. Именно бронхолегочные проявления, по существу, определяют тяжесть течения этих заболеваний, в связи с чем больные в первую очередь концентрируются в специализированных пульмонологических клиниках [10]. Поздняя постановка диагноза и начало специфической терапии приводят к поражению легких у 1/3 больных [8, 10]. Поэтому настороженность в отношении первичного иммунодефицита и синдрома Ниймеген, в частности, крайне актуальна для специалистов пульмонологического профиля.

Характерная особенность пациентов с синдромом Ниймеген состоит в повышенной радиочувствительности: частое применение рентгенологической диагностики, ассоциированное с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, может увеличить риск развития у них онкологических заболеваний [11]. Верификация диагноза в короткие сроки (в идеале сразу после рождения) позволяет минимизировать применение данных инструментальных методов исследования и нежелательные побочные явления. Диагноз синдрома Ниймеген устанавливается на основании типичных фенотипических особенностей, клинической картины заболевания и генетического подтверждения патогенных биаллельных вариантов в гене *NBN* [11]. С учетом большого числа рецидивов инфекций респираторного тракта их дифференциальная диагностика

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0740–1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1963–4313

Рынгаченко Елизавета Сергеевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких, врач-педиатр отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–8612–2126

Кузьмина Тамара Николаевна — врач-ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0007–5811–7710
127412, Москва, ул. Талдомская, 2

Шербина Анна Юрьевна — д.м.н., проф. РАН, зам. дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–3113–4939

Дерипапа Елена Васильевна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделом оптимизации лечения иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–9083–4783

Родина Юлия Александровна — к.м.н., зав. отделением иммунологии, ст. науч. сотр. отдела оптимизации лечения иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0001–9857–4456
117198 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

проводится с другими первичными иммунодефицитными состояниями, относящимися к синдромам хромосомных поломок, а также с врожденными пороками развития дыхательной системы. К таковым относятся первичная цилиарная дискинезия, при которой отмечается тотальное поражение респираторного тракта, а адекватная санация муколитического секрета служит главным патогенетическим звеном терапии [12]. В качестве терапевтических возможностей в отношении первичного иммунодефицита у пациентов с синдромом Ниймеген успешно используется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [3, 8, 13, 14]. В случае отказа от проведения трансплантации патогенетическое консервативное лечение проводится пожизненно и включает заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов, а также профилактическую противoinфекционную терапию, объем которой определяется индивидуально [5, 9]. В отсутствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный: к 20 годам более чем у 40% пациентов развиваются злокачественные новообразования преимущественно лимфоидного происхождения. Специфическая противоопухолевая терапия синдрома Ниймеген имеет определенные особенности, в большинстве случаев успешна, однако не предотвращает развития рецидивов/повторных опухолевых заболеваний и может вести к росту риска угрожающих жизни состояний ввиду токсичности и связанных с этим последствий [1, 5–10, 12, 15, 16]. С учетом перечисленного исключительно важными видятся ранняя диагностика и начало лечения этого заболевания, что определяет прогноз и качество жизни больных. Несмотря на характерные фенотипические особенности, диагностика синдрома Ниймеген зачастую представляет большие сложности, требует настороженности и мультидисциплинарного подхода, что наглядно иллюстрируется следующим клиническим примером.

Клинический случай. В пульмонологическое отделение НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева поступила девочка 5 лет с жалобами на ежедневный продуктивный кашель и постоянное затруднение носового дыхания, сопровождающееся слизисто-гнойным отделяемым из полости носа в течение 3 лет, а также рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, требующие частой антибактериальной терапии. Врачами по месту жительства предположена первичная цилиарная дискинезия, ребенок направлен в специализированный медицинский центр для дообследования.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции во II триместре, по данным ультразвуковой диагностики с I триместра

диагностирована задержка внутриутробного развития, в связи с чем ребенок впоследствии наблюдался неврологом по месту жительства до возраста 3 лет. Девочка родилась на 39-й неделе беременности с массой тела 1900 г, длиной 46 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

До 3 лет девочка практически не болела, с начала посещения детского дошкольного учреждения респираторные инфекции сопровождались фебрильной лихорадкой, обильным слизистым отделяемым из носовых ходов, которое сохранялось практически постоянно, местная и системная антибактериальная терапия не давала стойкого положительного эффекта. В дальнейшем к имеющейся симптоматике присоединились жалобы на ежедневный продуктивный кашель, аускультативно выслушивались влажные хрипы в легких. Ребенок неоднократно госпитализировался в инфекционные отделения по месту жительства, где по данным лабораторно-инструментального обследования диагностировали острый бронхит. Во время стационарного лечения инициировалась антибактериальная терапия без должного эффекта. В апреле 2022 г. при очередной госпитализации была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, выявлены единичные ателектазы и участки «матового стекла». Впервые была рекомендована длительная ингаляционная противовоспалительная и бронхолитическая терапия, не давшая эффекта, жалобы сохранялись. Летом 2022 г. перенесла очаговую пневмонию, также по месту жительства исключали иммунодефицитные состояния методом оценки уровня общих иммуноглобулинов А, М, G, E — все показатели находились в рамках референсных значений. В связи с сохраняющимися жалобами проведена коррекция ингаляционной терапии на гипертонический раствор. На фоне лечения состояние с умеренной положительной динамикой в виде отсутствия обострений, требовавших госпитализаций, однако кашель и слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов сохранялись.

Наследственный анамнез у ребенка отягощен по бронхолегочным заболеваниям: по линии матери — у бабушки бронхиальная астма (стойкая ремиссия).

При осмотре обращали внимание фенотипические особенности лицевого скелета ребенка по типу «птичьего» лица: скошенный лоб, выступающая вперед средняя часть лица, клювообразный нос, большие уши. Физическое развитие низкое: масса тела 11 кг (менее 3-го перцентиля), длина тела 99 см (менее 3-го перцентиля). Носовое дыхание затруднено, из носовых ходов слизисто-гнойное отделяемое. Кашель влажный, ежедневный, одышка при физической нагрузке и в покое не отмечалась. В легких аускультативно дыхание проводилось во все отделы, выслушивались влажные хрипы по всем легочным полям. В остальном по органам и системам без особенностей.

В рамках проведенного лабораторно-инструментального обследования выявлены изменения в клиническом анализе крови: лимфопения до $0,66 \cdot 10^9/\text{л}$ (при норме $2,0\text{--}10,5 \cdot 10^9/\text{л}$); при исследовании биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа выявлено лишь незначительное нарушение двигательной активности ресничек, что было несопоставимо с объемом клинического поражения и может отмечаться у детей с воспалением придаточных пазух носа. По данным расширенной иммунограммы выявлена глубокая Т-клеточная лимфопения — общее количество лимфоцитов $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,25\text{--}5,77 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-лимфоциты CD3 $0,29 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,8\text{--}3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-хелперы CD3/CD4 $0,14 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,0\text{--}1,8 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-цитотоксические CD3/CD8 $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ($0,8\text{--}1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), а также В-лимфоциты CD19 $0,13 \cdot 10^9/\text{л}$ ($0,35\text{--}1,43 \cdot 10^9/\text{л}$). По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа определялись признаки пансинусита, среднего отита с двух сторон, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки — признаки выраженного обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмофиброзных изменений в легких поствоспалительного характера (см. рисунок). По результатам исследования легочной функции методом спирометрии выявлены смешанные нарушения: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 59%, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) 66%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 67%, индекс Тиффно 90%, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) 57%, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно — МОС₂₅ 58%, МОС₅₀ 60%, МОС₇₅ 37%, проба с бронхолитиком положительная (прирост ОФВ₁ 27%).

С учетом фенотипических особенностей лицевого скелета, признаков микроцефалии, наличия глубокой Т-клеточной лимфопении у ребенка был предпо-

ложен синдром Ниймеген, рекомендовано генетическое обследование для подтверждения диагноза.

Ребенок был направлен на консультацию в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, где диагноз был подтвержден клинически. Дополнительно при определении TREC, KREC количественным методом: TREC — 0 (при норме 30–327) копий на 1 мкл, KREC 2,7 (при норме 75–541) копий на 1 мкл. Пациентке было проведено генетическое обследование методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *NBN* и выявлена делеция с. 657_661delACAAA в гомозиготном состоянии. Таким образом, диагноз синдрома Ниймеген был подтвержден молекулярно-генетически. Рекомендована постоянная пожизненная профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия: по схеме азитромицин 10 мг/кг/сут через день, ко-тримоксазол + триметоприм 5 мг/кг/сут через день, флуконазол 5 мг/кг/сут ежедневно, а также регулярная заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения в дозе 0,4 г/кг/мес, дальнейшее наблюдение в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.

В представленном клиническом случае фенотипические особенности ребенка были выявлены сразу после рождения, однако диагноз синдрома Ниймеген не был предположен. Дебют респираторной симптоматики отмечен в 3,5 года. Клинические симптомы в виде рецидивирующих бактериальных инфекций, подозрительных на проявления иммунодефицитных состояний, могут встречаться при многих патологиях, в частности при заболеваниях органов дыхательной системы, с которыми и должна проводиться дифференциальная диагностика. Транзиторные изменения лабораторных показателей в виде лимфопении могут

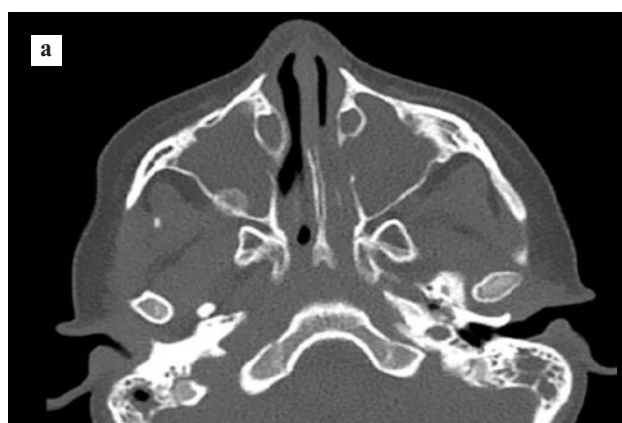


Рисунок. Компьютерные томограммы придаточных пазух носа (а) и органов грудной клетки (б).

а — признаки пансинусита, среднего отита; б — признаки выраженного обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмофиброзных изменений в легких поствоспалительного характера.

Figur. Computed tomography of the paranasal sinuses (a) and of the chest (b).

а — signs of pansinusitis, otitis media; б — signs of severe obstructive bronchitis, bronchiolitis, pneumofibrotic changes in the lungs of a post-inflammatory nature.

быть признаком перенесенной вирусной или бактериальной инфекции, однако персистенция таких изменений свидетельствует о тяжелой патологии иммунной системы и требует немедленной консультации иммунолога.

Заключение

Таким образом, иммунодефицитные состояния могут скрываться под масками заболеваний различной этиологии. В представленном примере у ребенка

дебют респираторных проявлений был отмечен в 3,5 года, и до момента верификации диагноза и назначения соответствующей терапии прошло еще 3 года. Это демонстрирует низкую настороженность врачей педиатрического профиля в отношении первичных иммунодефицитов и подчеркивает важную роль мультидисциплинарного подхода для своевременной диагностики и инициации соответствующей терапии, которая влияет на тяжесть течения и прогноз заболевания, качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hasbaoui B.E., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan African Med J* 2020; 35: 85. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746
- Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Advanc Exper Med Biol* 2007; 601: 61–67. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6
- Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A., Hickson I.D., Meyer S., Crawford T.O. et al. Chromosome instability syndromes. *Nature Rev Dis Prim* 2019; 5(1): 64. DOI: 10.1038/s41572-019-0113-0
- Maciejczyk M., Mikoluc B., Pietrucha B., Heropolitanska-Pliszka E., Pac M., Motkowski R. et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. *Redox Biol* 2017; 11: 375–383. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.030
- Pastorzak A., Szczepanski T., Mlynarski W.; International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet* 2016; 59(3):126–132. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.01.007
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швец О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(2): 16–32. [Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Khoreva A.L., Moiseeva A.A., Shvec O.A. et al. Epidemiology of primary immunodeficiency in the Russian Federation. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(2): 16–32. (in Russ.)]
- Каган М.Ю., Шулакова Н.С., Гумирова Р.А., Злодеева Е.А., Резник Н.В. Синдром Ниймеген (клиническое наблюдение). *Педиатрическая фармакология* 2012; 9(3): 102–105. [Kagan M.Yu., Shulakova N.S., Gumirova R.A., Zlodeeva E.A., Reznik N.V. Nijmegen syndrome (clinical observation). *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9(3): 102–105. (in Russ.)]
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия* 2018; 97(4): 116–124. [Deripapa E.V., Rodina Yu.A., Laberko A.L., Balashov D.N., Myakova N.V., Zimin S.B. Nijmegen syndrome in children: clinical and laboratory characteristics and evaluation of the effectiveness of various types of therapy. *Pediatriya* 2018; 97(4): 116–124. (in Russ.)]
- Marczak H., Heropolitanska-Pliszka E., Langfort R., Roik D., Grzela K. Nijmegen Breakage Syndrome Complicated With Primary Pulmonary Granulomas. *Pediatrics* 2018; 142(4): e20180122. DOI: 10.1542/peds.2018-0122
- Кондратенко И.В., Пащенко О.Е., Бологов А.А. Поражение легких при первичных иммунодефицитных состояниях. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. Орфанные заболевания легких у детей. М: Медпрактика-М, 2015: 170–186. [Kondratenko I.V., Pashchenko O.E., Bologov A.A. Lung damage in primary immunodeficiency conditions. In: Orphan lung diseases in children Ed. N.N. Rozinova, Y.L. Mizernitskiy. M: Medpraktika-M, 2015: 170–186. (in Russ.)]
- Varon R., Demuth I., Chrzanowska K.H. Nijmegen Breakage Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176>
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет* 2021; 1: 276–285. [Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: the state of the problem and prospects. *Meditsinskii sovet* 2021; 1: 276–285. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285
- Filipiuk A., Kozakiewicz A., Kośmider K., Lejman M., Zawitkowska J. Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Ann Agric Environ Med* 2022; 29(2): 207–214. DOI: 10.26444/aaem/143541
- Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagińska B., Kalina M.A., Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 13. DOI: 10.1186/1750-1172-7-13
- Dembowska-Baginska B., Perek D., Brożyna A., Wakulinska A., Olczak-Kowalczyk D., Gladkowska-Dura M. et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(2): 186–190. DOI: 10.1002/pbc.21789
- Batiuk E., Bassett M., Hakar M., Lin H.C., Hunter A.K. A rare case of primary gastric Hodgkin lymphoma in an adolescent with Nijmegen breakage syndrome. *BMC Pediatrics* 2023; 23: 189. DOI: 10.1186/s12887-023-03929

Поступила: 21.07.23

Received on: 2023.07.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Туберозный склероз, ассоциированный с врожденной лимфедемой

Р.Г. Гамирова¹, Э.Н. Гарифуллина¹, А.К. Фейсханов¹, Е.А. Горобец¹, Д.Д. Гайнетдинова²,
С.Я. Волгина², М.Ю. Дорофеева³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema

R.G. Gamirova¹, E.N. Garifullina¹, A.K. Feiskhanov¹, E.A. Gorobets¹, D.D. Gaynetdinova²,
S.Ya. Volgina², M.Yu. Dorofeeva³

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University

Туберозный склероз представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором в различных органах и тканях образуются множественные гамартомы. Туберозный склероз традиционно относится к редким заболеваниям, но при этом входит в число наиболее распространенных генетических заболеваний. В научной литературе, начиная с 1948 г., во всем мире описано всего 16 случаев коморбидности туберозного склероза и врожденной лимфедемы и лишь в 4 случаях такое сочетание нозологий выявлено у пациентов мужского пола. В российской литературе такие случаи еще не описаны. В статье со многих аспектов рассмотрен редкий клинический случай сочетания туберозного склероза, обусловленного мутацией *TSC1*, с врожденной лимфедемой у мальчика в возрасте 1 года 6 мес.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, врожденная лимфедема, эпилепсия, *TSC1*, задержка развития.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Гарифуллина Э.Н., Фейсханов А.К., Горобец Е.А., Гайнетдинова Д.Д., Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю. Редкий клинический случай туберозного склероза, ассоциированного с врожденной лимфедемой. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 99–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-99-104

Tuberous sclerosis complex is an autosomal dominant hereditary disease characterized by the formation of multiple hamartomas in various organs and tissues. Although tuberous sclerosis is considered to be a rare condition, it is among the most common genetic diseases. According to the literature, 16 cases of tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema have been revealed from 1948 in scientific publications. Only four of these cases were described in male patients. Such combinations have not been yet described in the Russian studies. The article discusses different aspects of a rare clinical case presented by the combination of tuberous sclerosis with congenital lymphedema in a male patient aged 1 year and 6 months.

Key words: children, tuberous sclerosis, congenital lymphedema, epilepsy, *TSC1*, developmental disorders.

For citation: Gamirova R.G., Garifullina E.N., Feiskhanov A.K., Gorobets E.A., Gaynetdinova D.D., Volgina S.Ya., Dorofeeva M.Yu. A rare clinical case of tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(6): 99–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-99-104

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдулбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. отделением видео-ЭЭГ-мониторинга Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X
e-mail: r-gamirov@mail.ru

Гарифуллина Эндже Нагимовна — студент VI курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0009-0000-5027-8826

Фейсханов Айгиз Камилевич — зав. Центром лимфологии Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-9547-1395

Горобец Елена Анатольевна — к.филол.н., доц., зав. кафедрой приклад-

ной и экспериментальной лингвистики, рук. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4255-9107

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309.

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., рук. Федерального центра факотоматозов, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7879-315X

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Туберозный склероз — мультисистемное генетически детерминированное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Данное заболевание относится к группе факоматозов и характеризуется появлением множественных образований (гамартом) в различных органах и системах [1, 2]. В большинстве случаев туберозный склероз диагностируется в течение первых полутора лет жизни и встречается, согласно разным данным, у одного из 6000–10 000 новорожденных детей [3].

Подчеркивается взаимосвязь туберозного склероза с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*, которые в норме выполняют роль опухолевых супрессоров. Вследствие мутации в *TSC1* происходит нарушение функции белка гамартина, в *TSC2* — нарушение функции белка туберина. В норме гамартин и туберин образуют гетеродимер, который способен ингибировать сигнальный каскад, опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1), что помогает регулировать клеточную пролиферацию [4]. Вследствие инактивации *TSC1* или *TSC2* происходит гиперактивация каскада mTORC1, которая приводит к усилению клеточной пролиферации [5].

Примечательно, что в 70 случаях из 100 туберозный склероз представляет собой следствие соматических мутаций *de novo*, формирующих спорадические случаи (при том что туберозный склероз может наследоваться). Согласно имеющимся данным мутации в гене *TSC2* встречаются чаще и приводят к более тяжелым нарушениям по сравнению с мутациями в гене *TSC1* [3].

У пациентов с туберозным склерозом в 90% случаев в структуре головного мозга обнаруживается один из ключевых признаков, важных для клинической диагностики туберозного склероза: туберы, представляющие собой участки фокальной корковой дисплазии. Необходимо отметить, что они часто оказываются эпилептогенными и могут приводить к фармакорезистентной эпилепсии [6].

У 80% пациентов наблюдаются субэпендимальные узлы, которые представляют собой округлые образования; их можно обнаружить уже в ходе пренатального скрининга. В 15% случаев узлы могут трансформироваться в субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, которые представляют собой медленно растущие «доброкачественные» опухоли, расположенные вблизи отверстий Монро, что создает для пациентов риск развития обструктивной гидроцефалии [7]. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы фиксируются у 5–20% пациентов с туберозным склерозом [8].

Поражение головного мозга проявляется возникновением эпилепсии, искаженным нервно-психическим развитием, поведенческими нарушениями, среди которых доминируют аутоподобное поведение или расстройства аутистического спектра, гиперак-

тивность, беспокойство [9]. Когнитивное развитие происходит замедленно и искаженно, что приводит к формированию стойких расстройств развития.

Эпилепсия — одно из наиболее частых проявлений туберозного склероза. Согласно имеющимся данным, в течении жизни эпилепсия дебютирует у 90% пациентов с описываемым заболеванием [10]. У большинства пациентов с туберозным склерозом судороги появляются еще в младенческом возрасте (от 3 до 8 мес), инфантильные спазмы развиваются у 30% этих детей [8]. В другой работе показано, что фокальные эпилептические припадки встречаются в 67,5% случаев, инфантильные спазмы — в 38–49% [11].

Наиболее распространенными кожными проявлениями туберозного склероза служат гипопигментные пятна, которые встречаются у 90% пациентов. Эти поражения обычно отмечаются с рождения или обнаруживаются в младенчестве. По мере взросления ребенка количество гипопигментных пятен и других кожных симптомов туберозного склероза может увеличиваться, и они становятся заметными для окружающих [7].

Еще одним из проявлений туберозного склероза служит наличие рабдомиом сердца, которые с помощью пренатального ультразвукового исследования можно обнаружить уже на 20-й неделе беременности [9]. Рабдомиомы, как правило, влияют на работу сердца, однако в отдельных случаях могут стать причиной сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики [7]. Кроме того, к проявлениям туберозного склероза относятся ангиомиолипомы почек, гамартмы сетчатки, лимфангиолейомиоматоз легких [12–14].

Лимфедема — локализованная форма отека тканей, которая возникает вследствие избыточной задержки лимфатической жидкости в интерстициальном пространстве, которая происходит в результате нарушения лимфооттока [15]. Распространенность лимфедемы в популяции составляет 1,4 на 1000 человек [16].

Лимфедема относится к хроническим прогрессирующим заболеваниям, которые инвалидизируют человека. Существуют значительные трудности дифференциальной диагностики лимфедемы и иных причин отека тканей. Заболевание нельзя излечить полностью, однако правильно подобранное лечение может предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений [15]. Согласно данным литературы лимфедема может встречаться при туберозном склерозе, но все же это редкое явление, и в литературе описаны единичные случаи подобного сочетания, причем имеющиеся описания можно разделить на две группы: туберозный склероз и врожденная лимфедема; туберозный склероз и вторичная лимфедема.

Врожденная лимфедема (от рождения до 2 лет) относится к первичным (наряду с ранней манифести-

Таблица. Случаи сочетания врожденной лимфедемы с туберозным склерозом по данным литературы
 Table. Cases of combination of congenital lymphedema with tuberous sclerosis according to the literature

Пациент	Возраст, годы	Пол	Локализация лимфедемы	Ген	PMID публикации	Год публикации
1	7	Ж	Левая нога	н.д.	3702837	1986
2	28	Ж	Левая нога	н.д.	10627220	1999
3	5	Ж	Левая нога	н.д.	12869168	2003
4	1	Ж	Правая нога	<i>TSC1</i>	20738790	2011
5	0	Ж	Левая нога	н.д.	23144114	2012
6	4	Ж	Левая рука	<i>TSC2</i>	24056156	2014
7	8	Ж	Левая нога, левая ягодица и нижняя часть живота	<i>TSC2</i>	24668795	2014
8	15	Ж	Левая нога и лодыжка	<i>TSC2</i>	24668795	2014
9	5	М	Левая нога	<i>TSC2</i>	24992349	2014
10	0	Ж	Правая нога	н.д.	25616615	2015
11	2	Ж	Правое плечо	н.д.	25616615	2015
12	6	М	Нога (не уточняется)	<i>TSC2</i>	31053163	2019
13	0	Ж	Правая нога, правая ягодица	<i>TSC1</i>	32479982	2020
14	2	М	Левая нога	<i>TSC1</i>	32518792	2020
15	1	Ж	Правая рука	<i>TSC2</i>	27470532	2016
16	8	М	Левая нога	<i>TSC2</i>	31505689	2020

Примечание. н.д. — нет данных; Ж — женский пол; М — мужской пол.

рующей в возрасте от 2 до 35 лет, и поздней — после 25 лет). Первичная лимфедема — следствие различных аномалий развития лимфатической системы, характеризуется распространенностью примерно 1:100 тыс. в общей популяции, при этом распространенность врожденных лимфедем составляет 1:6000 [16, 17].

Вторичная лимфедема возникает в результате повреждения лимфатической системы. Существует много факторов, влияющих на ее развитие, наиболее частые — хирургическое вмешательство, новообразования, лучевая терапия, инфекционные заболевания [16].

Авторами проведен аналитический обзор литературы с 1948 г., в ходе которого выявлено 16 случаев сочетания туберозного склероза с врожденной лимфедемой, а также ряда случаев сочетания туберозного склероза с вторичной лимфедемой (см. таблицу) [16, 18–30]. По данным литературы, среди больных преобладали лица женского пола — 75% (12 из 16) пациентов. Преимущественно (в 81% случаев) лимфедема появлялась на одной нижней конечности. Генетическое исследование было проведено у большинства пациентов, при этом 70% больных имели мутацию в гене *TSC2*, а 30% — в гене *TSC1*.

Таким образом, до недавнего времени сочетание врожденной лимфедемы и туберозного склероза было описано только у 4 пациентов мужского пола (25% от общего числа зафиксированных случаев), вследствие чего высказываются гипотезы о том, что врожденная лимфедема служит гендерно-специфическим проявлением туберозного склероза [17]. Еще 10 лет

назад доминировала точка зрения, согласно которой туберозный склероз (в редких случаях) может быть связан с лимфостазом именно нижних конечностей и только у женщин, и эту точку зрения оспаривали в различных научных публикациях, описывая клинические случаи, относившиеся к мальчикам (еще более редкие) [19]. Каждый новый случай, связанный с наличием данной коморбидности у пациентов мужского пола, представляет особый интерес и вносит вклад в объективное изучение сочетания вышеописанных расстройств [31].

Клинический случай. Представляем редкий клинический случай сочетания туберозного склероза с врожденной лимфедемой у пациента К., 1 год 6 мес. Впервые родители мальчика обратились в Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета с жалобами на увеличенную правую нижнюю конечность (рис. 1), когда ребенку исполнилось 9 мес. Кроме того, ребенка беспокоили частые срыгивания, беспокойный сон, запрокидывание головы во сне, умеренная задержка развития крупной моторики.

Ребенок был рожден от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза; внутриутробно на сроке 32 нед обнаружены рабдомиомы сердца плода. Роды срочные, самостоятельные, масса при рождении 3050 г, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. С рождения у мальчика отмечались отеки и увеличение правой нижней конечности. Наследственный анамнез не отягощен. Травм в анамнезе не было.

В связи с предъявленными жалобами ребенок был осмотрен сосудистым хирургом-лимфологом, выставлен диагноз врожденной лимфедемы правой нижней конечности, осмотрен также неврологом. С учетом обнаруженных на коже пигментных пятен характерной окраски, наличия рабдомиом сердца неврологом был предположен туберозный склероз, в связи с чем ребенку было рекомендовано дообследование: магнитно-резонансная томография головного мозга, молекулярно-генетический анализ для выявления мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*, консультация генетика, нейропсихологическое обследование и исследование речевого статуса.

Объективно при осмотре в 1,5 года у ребенка голова гидроцефальной формы, пятна депигментации на левой ноге (рис. 2) и спине. В неврологическом статусе зрачки равные, живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметрична. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы живые, с рук и ног, равные с двух сторон. Признаков парезов нет. Опора на стопы полностью. Моторное развитие: ребенок удерживал голову с 3 мес, сидел с 8 мес, ходил с 1 года 4 мес, начал бегать в 1,5 года, прыгать не умеет, может сам залезть на стул, на диван.

По результатам первичного комплексного нейропсихологического обследования и исследования речевого статуса отмечается умеренная задержка развития импрессивной и экспрессивной речи на фоне комплексной задержки психического развития (в большей степени — регуляторных функций, зрительно-пространственного, слухоречевого и кожно-

кинестетического гнозиса), задержки развития крупной и мелкой моторики. Мальчик выглядит младше своего возраста, аутоподобное поведение фиксируется парциально (есть элементы аутоагрессии: бьет себя по правому уху, нестабильно отзывается на имя, при этом нарушения коммуникации не фиксируются: вступает в контакт, смотрит в глаза, указательный жест стабильный), следит за игрушками, манипулирует с ними, эмоциональный фон ребенка в ситуации обследования положительный, помощь принимает и обращается за ней, настойчив в своих просьбах. Обращенную речь понимает на бытовом уровне, преимущественно с контекстуальной, жестовой и тактильной опорой.

При магнитно-резонансной томографии от 10.03.2022 обнаружены туберы и образования (субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы?) вблизи отверстий Монро справа и слева. По данным электроэнцефалографии от 10.11.2022 регистрировались умеренно выраженные диффузные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга, не исключены органические изменения в левой среднелобной области (отмечается продолженное замедление с включением в его структуру полифазных потенциалов, острых волн с периодическим распространением на все левое полушарие). Эпилептических припадков за время данного исследования не зафиксировано.

По результатам молекулярно-генетических анализов выявлена мутация *de novo* — однонуклеотидная замена, приводящая к образованию стоп-кодона в гене *TSC1*: NM000368: exon15: c.C1525T: p.R509X



Рис. 1. Увеличенная правая нижняя конечность у пациента К. в возрасте 1 год 6 мес.

Fig. 1. Enlarged right lower limb of a patient K. at the age of 1 year 6 months.



Рис. 2. Гипопигментное пятно на левой нижней конечности пациента К. в возрасте 1 год 6 мес.

Fig. 2. Hypomelanotic macule on the left lower limb of a patient K. at the age of 1 year 6 months.

в гетерозиготном состоянии, что подтвердило основной диагноз: факоматоз. Нейродегенеративное заболевание. Туберозный склероз (обусловленный мутацией гена *TSC1*). Задержка психоречевого развития. В настоящее время получает консервативное лечение по поводу врожденной лимфедемы, наблюдается у невролога и эпилептолога.

Заключение

Выявлен редкий случай туберозного склероза (обусловленный мутацией в гене *TSC1*), ассоциированного с врожденной лимфедемой, у мальчика

в возрасте 1 год 6 мес. По данным литературы, это пятый случай сочетания туберозного склероза с врожденной лимфедемой у пациента мужского пола. Ребенок наблюдается ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Москва), получает лечение в Центре лимфологии Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета. Данный клинический случай вносит вклад в междисциплинарное изучение сочетания туберозного склероза и лимфедемы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C., Sampson J.R., Thiele E.A. Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35
2. Gamirova R. Tuberous Sclerosis Complex: a Case Study. BioNanoSci 2018; 8: 859–863 DOI: 10.1007/s12668–018–0541–4
3. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P., Oliveira Z.N.P., Rivitti-Machado M.C.D.M. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. An Bras Dermatol 2018; 93(3): 323–331. DOI: 10.1590/abd1806–4841.20186972
4. Pfirmann P., Combe C., Rigother C. Sclérose tubéreuse de Bourneville: mise au point [Tuberous sclerosis complex: A review]. Rev Med Interne 2021; 42(10): 714–721. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.03.003 (In French)
5. Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. Pediatr Ann 2017; 46(4): e166–e171. DOI: 10.3928/19382359–20170320–01
6. Wang M.X., Segaran N., Bhalla S., Pickhardt P.J., Lubner M.G., Katabathina V.S., Ganeshan D. Tuberous Sclerosis: Current Update. Radiographics 2021; 41(7): 1992–2010. DOI: 10.1148/rq.2021210103
7. Islam M.P. Tuberous Sclerosis Complex. Semin Pediatr Neurol 2021; 37: 100875. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100875
8. Amin S., Kingswood J.C., Bolton P.F., Elmslie F., Gale D.P., Harland C. et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. QJM 2019; 112(3): 171–182. DOI: 10.1093/qjmed/hcy215. PMID: 30247655
9. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. Annu Rev Genomics Hum Genet 2019; 20:217–240. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118–015354
10. Jozwiak S., Kotulska K., Wong M., Bebin M. Modifying genetic epilepsies — Results from studies on tuberous sclerosis complex. Neuropharmacology 2020; 166: 107908. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107908
11. Nabbout R., Belousova E., Benedik M.P., Carter T., Cottin V., Curatolo P. et al.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. Epilepsia Open 2018; 4(1): 73–84. DOI: 10.1002/epi4.12286
12. Yeisley C.D., Tafreshi S., Moirano J., Gandras E., Siegel D. Complex Arterial Pathology of Angiomyolipomas of Tuberous Sclerosis. Int J Angiol 2022; 31(4): 284–288. DOI: 10.1055/s-0042–1743253
13. Mishra C., Kannan N.B., Ramasamy K., Balasubramanian D.A. Retinal Astrocytic Hamartoma in Tuberous Sclerosis. Indian Dermatol Online J 2019; 10(6): 753–754. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_23_19
14. Zak S., Mokhallati N., Su W., McCormack F.X., Franz D.N., Mays M. et al. Lymphangiomyomatosis Mortality in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. Ann Am Thorac Soc 2019; 16(4): 509–512. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807–471RL
15. Grada A.A., Phillips T.J. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. J Am Acad Dermatol 2017; 77(6): 1009–1020. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.022
16. Klinner J., Krüger M., Brunet T., Makowski C., Riedhammer K.M., Mollweide A. et al. Congenital lymphedema as a rare and first symptom of tuberous sclerosis complex. Gene 2020; 753: 144815. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144815
17. de Godoy A.C.P., de Godoy L.M.P., de Godoy J.M.P., de Fatima Guerreiro Godoy M. Clinical aspects of congenital primary lymphedema. J Pediatr Rehabil Med 2021; 14(1): 51–53. DOI: 10.3233/PRM-190642
18. Geffrey A.L., Shinnick J.E., Staley B.A., Boronati S., Thiele E.A. Lymphedema in tuberous sclerosis complex. Am J Med Genet A 2014; 164A(6): 1438–42. DOI: 10.1002/ajmg.a.36469
19. Navarre P., Poitras B. Lymphoedema in tuberous sclerosis: case report and review of the literature. J Pediatr Orthop 2014; 34(6): e27–32. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000240
20. Cottafava F., Cosso D., Bida di Priò S., Grossi-Bianchi M.L., Fedi M., Fontana F. et al. Un caso di sclerosi tuberosa di Bourneville con elefantiasi (per linfedema) all'arto inferiore sinistro [A case of Bourneville's tuberous sclerosis with elephantiasis (caused by lymphedema) of the left leg]. Minerva Pediatr 1986; 38(1–2): 49–52. Italian
21. Hirsch R.J., Silverberg N.B., Laude T., Weinberg J.M. Tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema. Pediatr Dermatol 1999; 16(5): 407–408
22. Voudris K.A., Skardoutsou A., Vagiakou E.A. Tuberous sclerosis and congenital lymphedema. Pediatr Dermatol 2003; 20(4): 371–373. DOI: 10.1046/j.1525–1470.2003.20326_3.x
23. Lucas M., Andrade Y. Congenital lymphedema with tuberous sclerosis and clinical Hirschsprung disease. Pediatr Dermatol 2011; 28(2): 194–195. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2010.01231.x
24. Sukulal K., Namboodiri N. Congenital lymphedema: another unique and gender specific stigmata of tuberous sclerosis? Indian Pediatr 2012; 49(10): 845. DOI: 10.1007/s13312–012–0178–2
25. Prato G., Mancardi M.M., Baglietto M.G., Janis S., Vercellino N., Rossi A. et al. Congenital segmental lymphedema in tuberous sclerosis complex with associated subependymal giant cell astrocytomas treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. J Child Neurol 2014; 29(9): NP54–7. DOI: 10.1177/0883073813499969
26. Hoshiai S., Oguma E., Sato Y., Konishi T., Minami M. Congenital focal lymphedema as a diagnostic clue to tuberous sclerosis complex: report of two cases diagnosed

- by ultrasound. *Skeletal Radiol* 2015; 44(8): 1165–1168. DOI: 10.1007/s00256-015-2094-8
27. Saffari A., Brösse I., Wiemer-Kruel A., Wilken B., Kreuzaler P., Hahn A. et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age — a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 96. DOI: 10.1186/s13023-019-1077-6
 28. Lin W.H., Zhang Z.H., Wang H.L., Ren L., Geng L.L. Tuberous sclerosis complex presenting as primary intestinal lymphangiectasia: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8(10): 1995–2000. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1995
 29. Jenkins D., McCuaig C., Drolet B.A., Siegel D., Adams S., Lawson J.A., Wargon O. Tuberous Sclerosis Complex Associated with Vascular Anomalies or Overgrowth. *Pediatr Dermatol* 2016; 33(5): 536–542. DOI: 10.1111/pde.12946
 30. Wiemer-Kruel A., Mayer H., Ewert P., Martinoff S., Eckstein H.H., Kriebel T. et al. Congenital Lymphatic Malformation and Aortic Aneurysm in a Patient with TSC2 Mutation. *Neuropediatrics* 2020; 51(1): 57–61. DOI: 10.1055/s-0039-1694985
 31. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Охупкина Т.Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016; 8(2): 37–42. [Belousova E.D., Dorofeeva M.Yu., Ohapkina T.G. Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* 2016; 8(2): 37–42. (in Russ.)] DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.2.037-042

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

Врожденный псевдоартроз костей голени и расстройство аутистического спектра у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа

Р.Г. Гамирова¹, К.Р. Забирова¹, А.Р. Сафина¹, Е.А. Горобец¹, С.Я. Волгина²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Congenital pseudarthrosis of the leg bones and autistic spectrum disorder in a patient with neurofibromatosis type 1

R.G. Gamirova¹, K.R. Zabirowa¹, A.R. Safina¹, E.A. Gorobets¹, S.Ya. Volgina²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Представлен анализ патогенеза заболевания, механизма поражения центральной нервной системы, проанализированы общая клиническая картина нейрофиброматоза 1-го типа, его диагностические критерии, описана специфика когнитивного развития при данном заболевании с упором на нарушения поведения и расстройства аутистического спектра. Представлено описание клинического случая нейрофиброматоза 1-го типа (у мальчика 6 лет 10 мес), в котором, наряду с пятнами кофейного цвета на коже, подкожными фибромами, одним из первых симптомов заболевания был также врожденный ложный сустав костей левой голени. Отсутствие речевого развития и расстройство аутистического спектра были ключевыми проблемами при дальнейшем развитии ребенка.

Ключевые слова: дети, нейрофиброматоз 1-го типа, болезнь Реклингхаузена, NF1, поражение нервной системы, расстройство развития.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Забирова К.Р., Сафина А.Р., Горобец Е.А., Волгина С.Я. Врожденный псевдоартроз костей голени и расстройство аутистического спектра у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 105–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-105-111

The article presents an analysis of the pathogenesis of neurofibromatosis type 1, the mechanism of damage to the central nervous system. It analyzes the general clinical symptoms of neurofibromatosis type 1, its diagnostic criteria, describes the specifics of cognitive development in this disease with an emphasis on behavioral and autism spectrum disorders. The authors describe a clinical case of neurofibromatosis type 1 (a boy, 6 years and 10 months), in which, along with coffee-colored skin spots, subcutaneous fibromas, one of the first symptoms of the disease was also a congenital false joint of the bones of the left leg. Absence of speech development and autism spectrum disorders are key problems in the cognitive status of the child.

Key words: children, neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's disease, NF1, nervous system damage, developmental disorder.

For citation: Gamirova R.G., Zabirowa K.R., Safina A.R., Gorobets E.A., Volgina S.Ya. Congenital pseudarthrosis of the leg bones and autistic spectrum disorder in a patient with neurofibromatosis type 1. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(6): 105–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-105-111

Нейрофиброматоз 1-го типа, или болезнь Реклингхаузена, — аутосомно-доминантное генетическое заболевание, проявляющееся в нарушении развития нервной системы, костей и кожи, поражающее все последующее потомство без гендерных различий. По современным данным, заболеваемость нейрофиброматозом 1-го типа составляет 1 на 2600–3000 человек. При этом 50% всех слу-

чаев — унаследованные, в то время как остальные — спорадические, возникающие *de novo* в хромосоме, полученной от отца. С увеличением возраста отца повышается риск возникновения мутации [1].

Патогенез заболевания

Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2 и кодирует нейрофибромин — продукт гена. Нейрофибро-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. отделением видео-ЭЭГ-мониторинга Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X e-mail: r-gamirov@mail.ru

Забирова Карина Ришатовна — студент VI курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-4501-126X
Сафина Айсылу Радиковна — асс. кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Казанского

(Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0001-9986-3217

Горобец Елена Анатольевна — к.филол.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, рук. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

мин широко экспрессируется в различных тканях (преимущественно в нейронах, олигодендроцитах и шванновских клетках), функционирует как ген — супрессор опухоли, катализирующий инактивацию *RAS* (вирусного онкогена саркомы крыс) посредством гидролиза гуанозинтрифосфата в гуанозиндифосфат. Мутация или удаление гена *NF1* приводит к фенотипическим проявлениям заболевания [2]. Потеря нейрофибромина приводит к дезингибированию митоген-активируемого протеинкиназного каскада *RAS*—*MAPK*, заключающемуся в активации *RAS*, стимуляции каскада «протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа (*RAF*) — митоген-активируемая протеинкиназа (*MEK*) — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (*ERK*)», что лежит в основе образования нейрофибром [3].

Механизм поражения центральной нервной системы

Делеция всего гена *NF1*, определяющаяся у примерно 4% пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, вызывает тяжелую форму заболевания, которая характеризуется образованием кожных нейрофибром в раннем возрасте, развитием большого количества опухолей, более частыми и тяжелыми когнитивными нарушениями. Микроделеции *NF1* связаны с более выраженными клиническими характеристиками и высоким риском развития опухолей на протяжении всей жизни. Представлены доказательства более тяжелого фенотипа с высокой частотой спинальных и глубоких нейрофибром в связи с наличием миссенс-мутаций, расположенных в кодонах 844–848 *NF1*. Миссенс-мутации, влияющие на остаток р. Arg1809 в *NF1*, связаны с легким фенотипом, характеризующимся несколькими пятнами «кофе с молоком» на коже, нарушениями обучения, низким ростом, но отсутствием нейрофибром [4].

Общая клиническая картина

Прогноз нейрофиброматоза 1-го типа значительно варьирует, однако для большинства пациентов характерно доброкачественное течение без развития клинически значимых осложнений. Первоначальными клиническими проявлениями заболевания служат пятна «кофе с молоком», паховая и/или подмышечная пигментация в виде веснушек, узелки Лиша и нейрофибромы. Костная дисплазия и зрительная глиома обычно появляются в возрасте 1–3 лет. Возникновение опухолей возможно на протяжении всей жизни. Пятна «кофе с молоком», характерные для всех больных, как правило, размером 0,5–50 см с четкими краями светло-коричневого цвета [5].

Нейрофибромы — доброкачественные опухоли, способные вызывать зуд, боль, сенсорные и двигательные дисфункции, локализуются в коже (кожные нейрофибромы), под кожей (узловые нейрофибромы) и у корней нерва (плексиформные ней-

рофибромы) [6]. Плексиформные нейрофибромы развиваются из оболочек стволов периферических нервов, способны достигать крупных размеров, сдавливая жизненно важные органы, вызывая боль и неврологический дефицит. Гистологически состоят из клеток различных типов, преимущественно из шванновских клеток и фибробластов, в которых отсутствует онкосупрессорного влияния гена приводит к неопластической трансформации [7]. Тенденция к инфильтративному и объемному росту, отрицательное воздействие на окружающие структуры, трудности оперативного доступа и частая резистентность к химиопрепаратам, а также, что очень важно, потенциальная способность к злокачественной трансформации делают плексиформные нейрофибромы основной терапевтической проблемой у таких пациентов [8].

Подмышечная и/или паховая пигментация в виде веснушек, как правило, патогномоничная для нейрофиброматоза 1-го типа, имеет небольшие размеры и сгруппированный характер, наблюдается у 70% пациентов и появляется позже, чем пятна «кофе с молоком», в среднем на 3–5 лет [9]. Узелки Лиша, также известные как пигментированные гамартомы радужной оболочки глаз, представляют собой куполообразные поражения вокруг радужной оболочки глаз и имеются у более 90% взрослых пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа [10].

Для пациентов также характерны задержка в когнитивном развитии, расстройства аутистического спектра. Достаточно распространены проблемы с обучением, поведением и социальной адаптацией.

Лица с нейрофиброматозом 1-го типа, особенно с плексиформными или глубокими узловыми нейрофибромами, подвергаются высокому риску развития злокачественных опухолей оболочки периферических нервов, которые, как правило, возникают в гораздо более молодом возрасте и имеют худший прогноз, чем у населения в целом. Опухоли нервной системы представлены глиомой зрительного нерва, астроцитомой, глиомой ствола мозга и шванномой. Женщины с нейрофиброматозом 1-го типа подвержены высокому риску развития рака молочной железы. Часто встречается артериальная гипертензия, а сопутствующая васкулопатия может привести к возникновению сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт у детей и молодых людей [11]. К менее распространенному фенотипу нейрофиброматоза 1-го типа относится наличие мышечной слабости [12].

Внутричерепные опухоли могут вызывать головные боли, а также быть причиной симптоматических эпилепсий. Таким образом, эпилепсия служит одним из признанных неврологических осложнений у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, ее распространенность оценивается в 4–13% [13]. Например, по данным исследования U. Sorrentino

и соавт. [14], распространенность эпилепсии составила 4,7%, а средний возраст манифестации — 9 лет. При этом фокальная эпилепсия наблюдалась в 40% случаев, генерализованная — в 53,1% и эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста) — в 6,2%. В 70% случаев она сопровождалась такими нейрорадиологическими симптомами, как церебральные васкулопатии и гидроцефалия. Пациенты с нейрофиброматозом 1-го типа, страдающие эпилепсией, демонстрировали более высокую частоту снижения интеллекта, умственной отсталости и/или задержки в развитии.

Наиболее распространенными структурными поражениями головного мозга у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа (60–70% детей), выявленными при магнитно-резонансной томографии, являются фокальные области гиперинтенсивности (Focal Areas of Signal Intensity — FASI). FASI, как правило, доброкачественные, вызваны увеличением накопления жидкости в вакуолях миелона. Их клиническое значение остается до конца не изученным. В литературе сообщается о связи между клиническими симптомами нейрофиброматоза 1-го типа и FASI, в частности при обнаружении FASI в таламусе и базальных ганглиях у пациентов нередко наблюдались когнитивные нарушения. Кроме того, специфичной локализацией для FASI служат мозжечок, ствол мозга и таламус [15].

В редких случаях у пациентов отмечается поражение костной системы. Характерными чертами признаны аномалии в строении черепа в виде клиновидной дисплазии в отсутствие левого большого/малого крыла, дефекты верхней челюсти, макроцефалии. Нарушения осевого скелета проявляются сколиозом, реберно-позвоночными аномалиями: расширением межпозвоночных отверстий и спинномозгового канала, частыми пороками развития позвоночного столба. Поражаются также длинные трубчатые кости, в частности большеберцовые и малоберцовые, что проявляется патологическими переломами, образованием ложных суставов [16]. Очень редко, по данным литературы, переломы костей бывают врожденными, формируя ложные суставы костей конечностей.

Распространенность клинических симптомов расстройств аутистического спектра у детей с нейрофиброматозом 1-го типа составляет 13–29%, что значительно выше, чем среди населения в целом (1–4%) [17]. Появляется все больше доказательств того, что социальный, когнитивный и речевой дефицит — еще одна характерная особенность данного заболевания. Таким образом, аутоподобное развитие при нейрофиброматозе 1-го типа рассматривается как синдромальный генетический вариант расстройств аутистического спектра. Существует ряд фенотипических сходств между детьми с нейрофиброматозом 1-го типа и несиндромальным вариан-

том аутизма. Для обеих групп характерны трудности в социальном взаимодействии, синдром дефицита внимания и двигательной активности. Дети с нейрофиброматозом 1-го типа, в отличие от детей с несиндромальным вариантом расстройств аутистического спектра, в меньшей мере демонстрируют повторяющееся поведение, а уровень их когнитивного развития выше и, как правило, находится в среднем диапазоне. Возраст детей с нейрофиброматозом 1-го типа, у которых диагностировано расстройство аутистического спектра, составляет около 10 лет, что значительно позже идиопатического состояния, при котором возраст постановки диагноза, как правило, составляет 3 года. В настоящее время нейробиологические механизмы, лежащие в основе симптомов и функциональных нарушений расстройств аутистического спектра, связанных с нейрофиброматозом 1-го типа, все еще раскрыты не до конца [18].

Диагностические критерии постановки нейрофиброматоза 1-го типа

Диагноз нейрофиброматоза 1-го типа в основном клинический, основанный на принятых критериях, которые требуют выполнения двух или более из следующих условий: наличие на коже 6 или более пятен «кофе с молоком» с наибольшим размером от 5 до 15 мм; наличие 2 или более нейрофибром любого типа или одной плексиформной; подмышечная или паховая пигментация; глиомы зрительного нерва; 2 узелка Лиша или более; поражения костей; отягощенная семейная наследственность (родственник первой линии с нейрофиброматозом 1-го типа). Недавно опубликованы пересмотренные диагностические критерии для данного заболевания [19]. Они включили дополнительно обнаружение гетерозиготного патогенного варианта в гене *NF1* в качестве диагностического критерия, который позволяет как можно раньше диагностировать нейрофиброматоз 1-го типа у детей без отягощенного анамнеза. Кроме того, добавлены сосудистые аномалии сетчатки на основе их специфичности и чувствительности [20]. Распознавание этих критериев у взрослых не вызывает затруднений, в отличие от детей без данных наследственного анамнеза. Средний возраст постановки диагноза составляет 2,7–4,5 года. В отсутствие семейного анамнеза нейрофиброматоза 1-го типа наличие пятен «кофе с молоком» в течение первых месяцев жизни служит первым диагностическим критерием или критерием подозрения на заболевание практически во всех случаях [21].

Терапевтические возможности при нейрофиброматозе 1-го типа

Ввиду опасности малигнизации плексиформных нейрофибром и их влияния на снижение качества жизни пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа активно разрабатываются методики их лечения.

Полная хирургическая резекция часто неосуществима из-за обширного роста и прорастания в окружающие ткани. Согласно обзору I. Solares и соавт. [22] в отчетах 8 из 9 клинических испытаний сообщается о положительных результатах применения новой таргетной терапии. Определенного прогресса достигли методы, направленные на сигнальные пути, в частности RAS. Максимальный терапевтический ответ может быть достигнут уже спустя 2 года от начала лечения. Препарат Селуметиниб, селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы, продемонстрировал свою эффективность в отношении устойчивого снижения исходного объема плексиформных нейрофибром у большинства испытуемых [23]. Кабозантиниб, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, согласно результатам исследований, уменьшает объем плексиформных нейрофибром на 15% и снижает уровень боли преимущественно за счет ингибирования неоангиогенеза [24]. Безусловное преимущество новых методов лечения состоит в улучшении ограниченной двигательной функции и косметическом преобразовании пациентов путем уменьшения объема плексиформных нейрофибром [22].

Клинический случай. Пациент Г., 6 лет 10 мес, был обследован в связи с жалобами родителей на отсутствие речи, аутоподобное поведение, деформацию нижней левой конечности в области голени с ее укорочением и нарушением походки в связи с деформацией ноги.

Мальчик от первой беременности (брак родственный, родство родителей в четвертом колене, по поводу чего консультированы генетиком на этапе планирования семьи), протекавшей на фоне токсемии, обострения хронической герпетической инфекции I типа во II триместре, анемии, протеинурии в III триместре. Роды срочные, самостоятельные, масса тела 2960 г, оценка по Апгар 8–9 баллов, отмечались проблемы с грудным вскармливанием. Ребенок госпитализирован в отделение патологии новорожденных с диагнозом: неонатальная желтуха, перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром мышечной гипотонии.

На 3-й неделе жизни родители заметили пятна кофейного цвета на теле ребенка. Уже до 6 мес родители обращали внимание на деформацию левой ноги, и в 7 мес жизни на рентгенограмме выявлен врожденный псевдоартроз обеих костей левой голени (рис. 1). В возрасте 10 мес проведено первое оперативное вмешательство по поводу деформации левой конечности, была выполнена остеотомия с интрамедуллярным синтезом.

Ребенок наблюдался с диагнозом: несовершенный остеогенез, а в дальнейшем — остеохондродисплазия неуточненная. В возрасте 2 лет в связи с врожденным псевдоартрозом костей левой голени, укорочением левой ноги на 2 см, *spina bifida* в крестцовой области, наличием множественных пятен «кофе с молоком»

размером 5–20 мм на коже грудной клетки, на правом плече генетиком клинически был предположен нейрофиброматоз. В дальнейшем ребенку неоднократно проводились оперативные вмешательства по поводу псевдоартроза в виде корригирующей остеотомии длинной трубчатой большеберцовой кости: закрытая репозиция костей голени, резекция ложного сустава, пластика аутокостью и аутонадкостницей, комбинированный остеосинтез кости интрамедуллярным телескопическим стержнем Fassier-Duva и аппаратом Илизарова, снятие спицевого аппарата. Оперативное многоэтапное лечение костей левой голени продолжается, предстоят следующие этапы хирургического лечения.

В возрасте 3,5 года в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова при секвенировании гена *NF1* выявлена гетерозиготная мутация *de novo* (делеция 1 нуклеотида) в 29-м экзоне *NF1* с. 3949delG, р. V1317fs, ребенку выставлен диагноз: нейрофиброматоз 1-го типа, в связи с чем костные изменения уже рассматривались как нейрофиброматоз-ассоциированный врожденный псевдоартроз левой голени.

При наблюдении в динамике моторное развитие: голову начал держать в 3 мес, переворачиваться в 8–9 мес, сидеть с 8 мес, ползать с 1 года, самостоятельно начал ходить в 3,5 года, бегает с 4 лет. При осмотре обращали внимание пятна типа «кофе с молоком»



Рис. 1. Рентгенограмма пациента Г. в возрасте 7 мес: врожденный ложный сустав (псевдоартроз) костей левой голени, обусловленный нейрофиброматозом 1-го типа.

Fig. 1. Patient G. 7 months. Congenital pseudarthrosis of the left leg bones due to neurofibromatosis type 1.

диаметром 5–20 мм; пальпаторно определяемые фибромы 3 и 5 мм в области локтевого сустава и позвоночника; плоско-вальгусная установка ног слева; укорочение левой нижней конечности на 2 см.

В неврологическом статусе отмечались постоянный альтернирующий strabismus, диффузная умеренная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы с конечностей спастичные, равные с двух сторон. Имелись выраженная задержка психоречевого развития, аутичные черты, проявляющиеся стереотипными движениями, отсутствием зрительного контакта, реакции на имя, указательного жеста, аутоагрессией, дефицитом внимания, инфантильной мастурбацией. В связи с тем что ребенок трудноуправляем, родители долгое время практически не ограничивали его взаимодействие с гаджетом.

Речевое развитие задержано: гулить начал ближе к году, лепет, слова отсутствуют, отмечались отдельные вокализации, крики. Обращенную речь длительно не понимал. Бытовую обращенную речь начал понимать только на фоне коррекционных занятий с обязательной контекстуальной опорой. Коммуникация с ребенком происходит с помощью жестов (в отсутствие указательного жеста). Отмечаются высокий уровень тревоги и агрессивность в коллективе.

При компьютерной томографии головного мозга от 28.06.2018 выявлены легкое расширение накопления полости прозрачной перегородки, признаки гипоплазии правой позвоночной артерии. В связи наличием металлических конструкций в нижней конечности и периодическим гипсованием проведение магнитно-резонансная томография головного мозга и других органов было невозможно.

В ноябре 2019 г. перенес сотрясение головного мозга. В ноябре 2022 г. у мальчика впервые в жизни возник приступ утраты сознания со рвотой, слюнотечением, девиацией глаз влево длительностью 5–7 мин, вследствие чего был экстренно госпитализирован в неврологическое отделение Детской республиканской клинической больницы. При компьютерной томографии головного мозга с контрастным усилением выявлено легкое расширение ретроцеребеллярного пространства, гипоплазия сегмента V4 правой позвоночной артерии. При проведении продолженного ночного видео-ЭЭГ-мониторинга обнаружено следующее: абнормная биоэлектрическая активность головного мозга, выраженное замедление фоновой основной активности, зарегистрирована эпилептиформная активность в виде диффузных и региональных разрядов невысокого индекса.

В настоящее время мальчик продолжает наблюдение и лечение у ортопедов, ожидая очередной этап хирургического лечения, а также у невролога, эпилептолога, проходит реабилитационное лечение по коррекции психоречевого отставания в развитии и аутоподобного поведения.



Рис. 2. Рентгенограмма пациента Г. в возрасте 1 года 2 мес: вторичное смещение костей левой голени после закрытой репозиции врожденного ложного сустава костей левой голени, обусловленного нейрофиброматозом 1-го типа.

Fig. 2. Patient G. 1 year 2 months. Secondary displacement of the bones after closed reposition of the congenital pseudarthrosis of the left leg bones due to neurofibromatosis type 1.

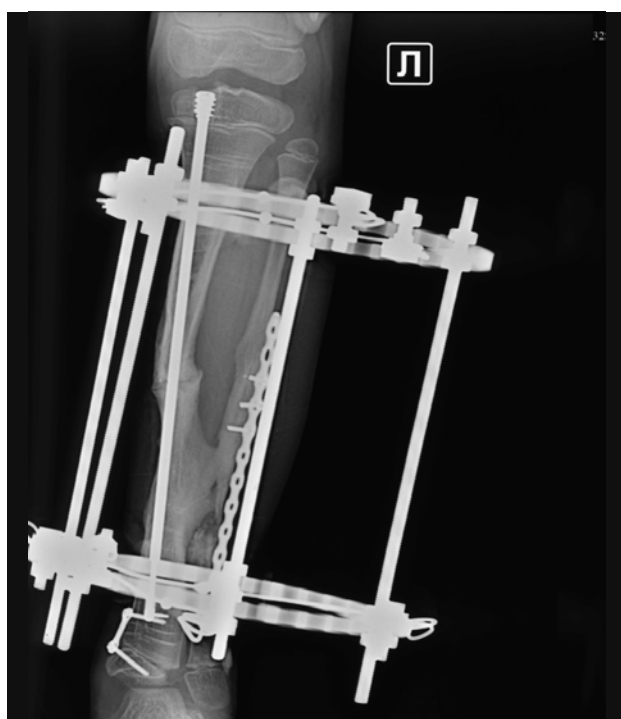


Рис. 3. Рентгенограмма пациента Г. в возрасте 6 лет 7 мес. Наложение аппарата Илизарова при врожденном ложном суставе костей левой голени, обусловленном нейрофиброматозом 1-го типа.

Fig. 3. Patient G. 6 years 7 months. Imposition of the Ilizarov apparatus in congenital pseudarthrosis of the left leg bones due to neurofibromatosis type 1.

Заключение

В представленном клиническом случае нейрофиброматоз 1-го типа дебютировал с симптомов поражения костной системы, задержки психоречевого и моторного развития, аутоподобного поведения. Тактика ведения пациента в раннем возрасте демонстрирует, что врачи разных специальностей, в том числе врачи общей практики, ортопеды, травматологи, неврологи недостаточно знакомы с такими

редкими заболеваниями, как нейрофиброматоз, при котором мультисистемность поражения различных органов и систем может быть причиной особого течения клинической картины. Необходимо дальнейшее накопление информации по редким заболеваниям с целью систематизации и распространения знаний у врачей разного профиля для совершенствования оказания адекватной и рациональной медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic *NF1* gene variants. *Hum Genet* 2022; 141(2): 177–191. DOI: 10.1007/s00439-021-02410-z
- Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Flaherty M.P., Grigg J.R.B. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019; 8(1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182
- Ramakrishnan G., Parajuli P., Singh P., Friend C., Hurwitz E., Prunier C. et al. NF1 loss of function as an alternative initiating event in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell Rep* 2022; 41(6): 111623. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111623
- Napolitano F., Dell'Aquila M., Terracciano C., Franzese G., Gentile M.T., Piluso G. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. *Genes (Basel)* 2022; 13(7): 1130. DOI: 10.3390/genes13071130
- Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Flaherty M.P., Grigg J.R.B. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019; 8(1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182
- Iheanacho I., Yoo H.K., Yang X., Dodman S., Hughes R., Amin S. Epidemiological and clinical burden associated with plexiform neurofibromas in pediatric neurofibromatosis type-1 (NF-1): a systematic literature review. *Neurol Sci* 2022; 43(2): 1281–1293. DOI: 10.1007/s10072-021-05361-5
- Mazuelas H., Carrió M., Serra E. Modeling tumors of the peripheral nervous system associated with Neurofibromatosis type 1: Reprogramming plexiform neurofibroma cells. *Stem Cell Res* 2020; 49: 102068. DOI: 10.1016/j.scr.2020.102068
- Cacchione A., Fabozzi F., Carai A., Colafati G.S., Baldo G.D., Rossi S. et al. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control* 2023; 30: 10732748221144930. DOI: 10.1177/10732748221144930
- Farschtschi S., Mautner V.F., McLean A.C.L., Schulz A., Friedrich R.E., Rosahl S.K. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(20): 354–360. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0354
- Bouirig K., Cherkaoui L.O. Nodules de Lisch: marqueur ophtalmologique de la neurofibromatose de type 1 [Lisch nodules: an ophthalmic marker of neurofibromatosis type 1]. *Pan Afr Med J* 2022; 42: 108. (In French). DOI: 10.11604/pamj.2022.42.108.35079
- Friedman J.M. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [updated 2022 Apr 21]. In: Editors M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022
- Chinoy A., Vassallo G.R., Burkitt Wright E., Eelloo J., West S., Hupton E. et al. The skeletal muscle phenotype of children with Neurofibromatosis Type 1 — A clinical perspective. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2022; 22(1): 70–78
- Nix J.S., Blakeley J., Rodriguez F.J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020; 139(4): 625–641. DOI: 10.1007/s00401-019-02002-2
- Sorrentino U., Bellonzi S., Mozzato C., Brasson V., Toldo I., Parrozzani R. et al. Epilepsy in NF1: Epidemiologic, Genetic, and Clinical Features. A Monocentric Retrospective Study in a Cohort of 784 Patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13(24): 6336. DOI: 10.3390/cancers13246336
- Calvez S., Levy R., Calvez R., Roux C.J., Grévent D., Purcell Y. et al. Focal Areas of High Signal Intensity in Children with Neurofibromatosis Type 1: Expected Evolution on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(9): 1733–1739. DOI: 10.3174/ajnr.A6740
- Diallo I.D., Iraqi Houssaini Z., Tantaoui M., Traoré W.M., Onka B., El H.S. et al. Bone Manifestations of Neurofibromatosis Type 1. *Glob Pediatr Health* 2022; 9: 2333794X221101771. DOI: 10.1177/2333794X221101771
- Eijk S., Mous S.E., Dieleman G.C., Dierckx B., Rietman A.B., de Nijs P.F.A. et al. Autism Spectrum Disorder in an Unselected Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Autism Dev Disord* 2018; 48(7): 2278–2285. DOI: 10.1007/s10803-018-3478-0
- Haebich K.M., Pride N.A., Walsh K.S., Chisholm A., Rouel M., Maier A. et al. Understanding autism spectrum disorder and social functioning in children with neurofibromatosis type 1: protocol for a cross-sectional multimodal study. *BMJ Open* 2019; 9(9): e030601. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030601
- Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23(8): 1506–1513. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5
- Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* 2022; 141(2): 177–191. DOI: 10.1007/s00439-021-02410-z
- García-Martínez F.J., Hernández-Martín A. Neurofibromatosis Type 1: Diagnostic Timelines in Children. *Actas Dermosifiliogr* 2022; S0001-7310(22)00922-X. DOI: 10.1016/j.ad.2022.10.036
- Solares I., Viñal D., Morales-Conejo M., Rodríguez-Salas N., Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open* 2021; 6(4): 100223. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100223
- Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375(26): 2550–2560. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943

24. Fisher M.J., Shih C.S., Rhodes S.D., Armstrong A.E., Wolters P.L., Dombi E. et al. Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium; Blakeley JO, Clapp DW. Cabozantinib

for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. Nat Med 2021; 27(1): 165–173. DOI: 10.1038/s41591-020-01193-6

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.13.09

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

АНЦА-ассоциированный васкулит с рецидивирующим тромбозом у подростка после новой коронавирусной инфекции

Л.А. Балыкова¹, О.М. Солдатов², Т.И. Раздолькина¹, В.С. Верещагина¹, М.В. Ширманкина¹, А.В. Краснополянская¹, Е.Ф. Московская²¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия

ANCA-associated vasculitis with recurrent thrombosis in a teenager after the new coronavirus infection

L.A. Balykova¹, O.M. Soldatov², T.I. Razdolkina¹, V.S. Vereshchagina¹, M.V. Shirmankina¹, A.V. Krasnopolskaya¹, E.F. Moskovskaya²¹Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia;²Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia

АНЦА-ассоциированный васкулит — редкое заболевание у детей, характеризующееся полиорганной поражением. В последние годы отмечена связь системных васкулитов, в том числе АНЦА-ассоциированных, с новой коронавирусной инфекцией. Существуют сложности в дифференциальной диагностике этих состояний. Кроме того, у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом высока частота развития венозных тромбозомболических осложнений, что создает дополнительные сложности в диагностике и лечении этих заболеваний, особенно в детском возрасте. В статье представлен обзор данных современной литературы по проблеме и клинический случай АНЦА-ассоциированного системного васкулита с поражением почек, легких, суставов (микроскопический полиангиит) у подростка 17 лет после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: дети, АНЦА-ассоциированный васкулит, новая коронавирусная инфекция, системные васкулиты.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Ширманкина М.В., Краснополянская А.В., Московская Е.Ф. АНЦА-ассоциированный васкулит с рецидивирующим тромбозом у подростка после новой коронавирусной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 112–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-112-120

ANCA-associated vasculitis is a rare disease in children characterized by multiple organ involvement. In recent years, there has been found a connection between systemic vasculitis, including ANCA-associated, and the new coronavirus infection. There are certain difficulties in the differential diagnosis of these conditions. In addition, patients with ANCA-associated vasculitis have a high incidence of venous thromboembolic complications, which creates additional difficulties in the diagnosis and treatment of this disease, especially in children. The article presents the current data review and a clinical case of ANCA-associated systemic vasculitis with damage to the kidneys, lungs, joints (microscopic polyangiitis) in a 17-year-old teenager after the coronavirus infection.

Key words: children, ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, systemic vasculitis.

For citation: Balykova L.A., Soldatov O.M., Razdolkina T.I., Vereshchagina V.S., Shirmankina M.V., Krasnopolskaya A.V., Moskovskaya E.F. ANCA-associated vasculitis with recurrent thrombosis in a teenager after Coronavirus infection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(6): 112–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-112-120

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулиты — редкая форма системных васкулитов у детей с уровнем заболеваемости менее 1 случая на 1 млн

детей [1]. В эту группу входят гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и почечный ограниченный АНЦА-васкулит [2]. Эти заболевания

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, дир. Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-2290-0013
e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Раздолькина Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-9462-3000
Верещагина Вероника Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-2927-3224

Ширманкина Марина Васильевна — ординатор кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского

государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-9049-5662

Краснополянская Анна Валерьевна — к.м.н., ст. преподаватель кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-3990-9353
430000 Саранск, ул. Большевикская, д. 68/1

Солдатов Олег Михайлович — к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2927-3224

Московская Елена Федоровна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4504-7959

430032 Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15

характеризуются некротизирующим воспалением стенок преимущественно мелких, реже средних сосудов и сопровождаются формированием аутоантител против антигенов миелопероксидазы или протеиназы-3.

Заболевания, входящие в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов, имеют не только ряд общих клинических симптомов (лихорадка, артриты и артралгии, кожные высыпания, поражения легких и почек), но и ряд специфических особенностей, возможно, обусловленных типом антинейтрофильных цитоплазматических антител. Так, при микроскопическом полиангиите определяются преимущественно антитела к миелопероксидазе, а при гранулематозе с полиангиитом — к протеиназе-3, хотя эта закономерность прослеживается не всегда [3].

Важное значение в дифференциальной диагностике этих васкулитов имеет выявление «суррогатных» маркеров гранулематозного воспаления верхних и нижних дыхательных путей и глазницы, типичное для гранулематоза с полиангиитом [4, 5]. Патология легких при микроскопическом полиангиите представлена некротизирующим альвеолитом (рентгенологически — инфильтративные тени без распада), протекающим особенно тяжело при наличии антител к протеиназе-3 и нередко осложняющимся легочным кровотечением, а для гранулематоза с полиангиитом типично гранулематозное воспаление в виде узлов и инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей [1–3].

Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах отмечается у 80–90% больных, характеризуется быстро прогрессирующим некротизирующим гломерулонефритом с формированием полулуний, который вносит значительный вклад в заболеваемость и прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности [6]. Лечение больных АНЦА-ассоциированными васкулитами комплексное и в большинстве случаев включает индукционную и поддерживающую терапию глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб или белимумаб) [7].

У пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом в 2–3 раза выше риск развития различных тромботических осложнений [8]. По результатам некоторых исследований эти осложнения чаще отмечаются у пациентов с поражением почек [9]. При этом повышенный риск развития венозной тромбоэмболии сохраняется не только в активную, раннюю стадию АНЦА-ассоциированного васкулита, но и в периоде ремиссии [10, 11].

Важным звеном в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита является активация нейтрофилов, приводящая к повреждению эндотелия и высвобождению в кровоток тканевых факторов свертывания, а также формирование нейтрофильных внеклеточ-

ных ловушек (NET — neutrophil extracellular traps), которые часто обнаруживаются при нефробиопсии у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и могут способствовать тромбообразованию [12, 13]. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) отмечается также при COVID-19, особенно при тяжелом течении [14]. Кроме того, в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита, как и COVID-19, ключевую роль играют альтернативные пути активации комплемента, что подтверждает общность их патофизиологических механизмов [15]. В то же время у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом нарушается фибринолитическая активность сыворотки крови [16].

В последнее время появляется все больше данных о том, что инфекция SARS-CoV-2 может быть триггером для системного васкулита и других аутоиммунных заболеваний [17–21]. Механизмы, которые могут инициировать аутоиммунные реакции после заражения SARS-CoV-2, разнообразны и включают, помимо молекулярной мимикрии, персистенции вируса образование нейтрофильных внеклеточных ловушек — NET [22].

В статье Tugba Izci Duran и соавт. (2021) [23] представлена серия клинических случаев АНЦА-ассоциированного васкулита с дебютом заболевания после перенесенного COVID-19. У всех пациентов отмечалось поражение почек по типу гломерулонефрита с полулуниями. Терапия, замещающая функцию почек, требовалась 2 пациентам.

В обзоре S. Ozcan и соавт. (2022) [24] сообщается о 20 случаях проявления связи между АНЦА-ассоциированным васкулитом и COVID-19 (50% мужчины, средний возраст 46 лет). У 12 пациентов COVID-19 и васкулит манифестировали одновременно, у остальных васкулит развился через 1–6 мес. В 14 случаях была выполнена биопсия почки: нефрит с полулуниями (серповидные поражения), серповидно-некротические и некротизирующие поражения диагностированы в 6, 3 и 2 случаях соответственно. Для лечения использовались метилпреднизолон в виде монотерапии или в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, плазмаферезом и внутривенным введением иммуноглобулина. Из 20 пациентов выжили 18, но 2 нуждались в терапии, замещающей функцию почек [24].

Диагностика АНЦА-ассоциированного васкулита может быть сложной задачей у пациентов с COVID-19, поскольку клинические и инструментальные признаки заболеваний имеют много общего [25–27]. Поражение легких встречается как при АНЦА-ассоциированном васкулите, так и при COVID-19. При COVID-19 доминирующим радиологическим проявлением заболевания считаются многоочаговые двусторонние помутнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и наличие уплотнений, которые могут сопровождаться

плевральным выпотом и образованием полостей [28]. При АНЦА-ассоциированных васкулитах первичное поражение легких из-за альвеолярных геморрагий напоминает неспецифическую интерстициальную пневмонию или пятна по типу «матового стекла», что имитирует COVID-19. Возможно, серологические тесты и клинические данные, могут помочь отличить инфекцию SARS-CoV-2 от первичного системного васкулита [29].

Помимо поражения легких, появление признаков вовлечения других органов и систем, в частности наличие острого повреждения почек, может свидетельствовать в пользу АНЦА-ассоциированного васкулита. Однако высокая (до 50%) частота острого повреждения почек у пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2, снижает диагностическую значимость этого критерия [30]. Поэтому следует тщательно оценивать осадок мочи. Наличие микрогематурии и субнефротической протеинурии длительностью от нескольких дней до нескольких месяцев в сочетании со снижением функции почек и артериальной гипертензией представляет типичную картину быстро прогрессирующего гломерулонефрита при АНЦА-ассоциированном васкулите [31].

Пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулами также имеют высокие уровни NET, которые содержат провоспалительные белки, непосредственно способствующие развитию васкулита, вызывая повреждение эндотелиальных клеток, активируя систему комплемента и опосредованное производство антител к протеиназе-3 и миелопероксидазе [32, 33].

В одном из недавних обзоров описаны 36 детей с васкулитом, ассоциированным с COVID-19 (средний возраст 13 лет), причем у 5 из них имелся АНЦА-ассоциированный васкулит. Наиболее частыми проявлениями васкулита были поражения кожи, и легких, реже — почек. Большинство пациентов получали кортикостероиды и иммуносупрессивные препараты. Ремиссия была достигнута у 4 пациентов, один умер. У 4 васкулит развился через 1–3 мес после перенесенной коронавирусной инфекции, при этом ее тяжесть не имела значения [34].

В одном случае АНЦА-ассоциированный васкулит был диагностирован одновременно с инфекцией. Ранее здоровому подростку был поставлен диагноз пневмонии, ассоциированной с COVID-19, после появления лихорадки, кашля, заложенности носа и одышки и положительных тестов на COVID-19. Во время обострения болезни у него были обнаружены легочные узлы, не типичные для COVID-19. Дальнейшее обследование выявило повышение уровня маркеров воспаления, отрицательный тест на инфекцию и положительный на антинейтрофильные цитоплазматические антитела [35]. Еще одно сходное наблюдение касается 17-летнего подростка, перенесшего пневмонию, ассоциированную с COVID-19, у которого через 2 мес васкулит дебютировал с острого поврежде-

ния почек и диффузного альвеолярного кровотечения. Проведенная в дальнейшем биопсия почек выявила некротизирующий гломерулонефрит [36].

В целом клиническая картина АНЦА-ассоциированных васкулитов, связанных с COVID-19 у детей, не отличалась от таковой без коронавирусной инфекции [37–40]. Клинические проявления АНЦА-ассоциированного васкулита определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [41]. При микроскопическом полиангиите у детей в процесс вовлекаются легочные и почечные артериолы, капилляры и вены, что приводит к развитию некротизирующего гломерулонефрита и геморрагического альвеолита. При полиангиите с гранулематозом процесс, как правило, дебютирует с гранулематозного воспаления верхних дыхательных путей, глазницы и среднего уха, а лишь затем распространяется на легкие и почки [42]. АНЦА-ассоциированные васкулы сопровождаются высокой лабораторной активностью и склонностью к тромбообразованию.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между иммунным воспалением и тромбозом из-за общих патофизиологических механизмов, причем среди всех иммуновоспалительных заболеваний, сопровождающихся развитием тромбозов, системные васкулы занимают доминирующее положение. Распространенность венозных тромбозов при АНЦА-васкулах колеблется от 5,8 до 30,0% [43]. Более того, прокоагулянтное состояние характерно для больных АНЦА-васкулами и в состоянии ремиссии; возможно, это отражает генетическую предрасположенность к развитию данных заболеваний [44].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом, дебютировавшим после коронавирусной инфекции и осложненного рецидивирующим тромбозом.

Клинический случай. Мальчик А., 17 лет, поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу Саранска 29.03.2022 г. с жалобами на общую слабость, тошноту, периодические боли в суставах, поясничной области.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, первых срочных родов с массой тела 3900 г, ростом 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей, до 1 года был на грудном вскармливании. Вакцинирован по возрасту, из перенесенных заболеваний — ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции. Наблюдается аллергологом по поводу бронхиальной астмы (атопическая, легкое персистирующее течение). У отца поликистоз почек, наследственность по заболеваниям системы гемостаза не отягощена.

Анамнез заболевания. Ребенок болен с 26.04.2021 г., когда после контакта с больным с COVID-19 появились повышение температуры тела до субфебрильной,

кашель. За медицинской помощью не обращался. 11.05.21 появились боли в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых и плечевых суставах. К 17.05.21 в связи присоединением фебрилитета до 39,0 °С, выраженной слабости, одышки, усиления артралгий мальчик был госпитализирован с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус не идентифицирован), среднетяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная пневмония (поражение легочной ткани 28%). Реактивная артропатия неуточненная». Через 8 дней в связи с появлением болей в правой подвздошной области, кашицеобразного стула 2–3 раза в день с подозрением на острую хирургическую патологию переведен в Республиканскую клиническую больницу им. С.В. Каткова, где находился в течение 38 дней. Хирургическая патология была исключена, но сохранялись явления колита, фебрилитет, обращало внимание появление сыпи на туловище и конечностях, конъюнктивита, хейлита, лейкоцитоза ($43,0 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (54 мм/ч), гематурии (эритроциты 60 в поле зрения), протеинурии (0,495 г/л), повышения уровня мочевины (8,6 ммоль/л), креатинина (147 ммоль/л), С-реактивного белка (142 г/л), ферритина (171,3 нг/мл), лактатдегидрогеназы (426 ед/л), D-димера (3414 нг/мл), фибриногена (3900 мг/л). В терапии получал месалазин, метронидазол, дексаметазон, эноксапарин, симптоматическую терапию. Ребенок был консультирован детским кардиологом, нефрологом. На основании лихорадки $>38^\circ\text{C}$ в течение ≥ 24 ч, лабораторно подтвержденного воспаления – повышение уровней С-реактивного белка, фибриногена, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, нейтрофильного лейкоцитоза, увеличение СОЭ, – согласно критериям Центра профилактики и контроля заболеваний CDC, США, высказано предположение о течении мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, однако лечашими терапевтами данный диагноз не был выставлен и терапия не корригировалась [45]. На фоне стабилизации состояния появились боли в левой нижней конечности, диагностирован тромбоз глубоких вен, к лечению добавлен нефракционированный гепарин в дозе 800–1200 МЕ/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Выписан с клиническим улучшением: нормальная температура тела, отсутствуют одышка, отеки и сыпь, С-реактивный белок в пределах нормы, по данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей отмечалась начальная реканализация тромбов поверхностных и глубоких вен левой нижней конечности. Амбулаторно принимал ривароксабан и пентоксифиллин.

В дальнейшем в связи с сохранением периодических болей в животе, разжиженного стула, увеличенной СОЭ (18–22 мм/ч) мальчик госпитализирован

в Детскую республиканскую клиническую больницу, где с 6 по 13 октября 2021 г. на основании данных колоноскопии воспалительные заболевания кишечника были исключены. Кроме того, был исключен антифосфолипидный синдром, но выявлены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (4,9 ЕД).

По экстренным показаниям 14.01.22 ребенок госпитализирован в хирургическое отделение в связи с появлением боли, отека, побледнения левой верхней конечности (кисти и предплечья). Диагностирован тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности: подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожной вен. При обследовании выявлено увеличение СОЭ (29 мм/ч), уровня фибриногена (3650 мг/л), D-димера (1845 нг/мл). Проведена терапия нефракционированным гепарином. Достигнута частичная реканализация тромбов. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлены полиморфизмы (*F13*, *FGF*, *ITGA2*, *PAI-1*), ассоциированные с риском развития тромбозомболической болезни. Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: острый тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности – подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожной вен. Рекомендации при выписке – продолжить антикоагулянтную терапию (ривароксабан 15 мг/сут в течение 14 дней, затем по 20 мг/сут длительно).

Через 2 нед мальчик был снова госпитализирован в инфекционное отделение Детской республиканской клинической больницы в связи с субфебрилитетом, появлением кашля, одышки, слабости, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки имела картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно вирусной (справа – 25%, слева – 30%). Мазок из зева и носоглотки методом ПЦР на SARS-COV-2 – положительный. В общем анализе крови отмечалась анемия (гемоглобин 76–82 г/л), D-димер составил 1100–2500 нг/мл, в общем анализе мочи – гематурия, протеинурия (0,09–0,498 г/л). На основании клинической картины и результатов обследования диагностирована коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-2, справа – 25%, слева – 30%), высокая вероятность вирусной, в том числе COVID-19. Тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности – подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожных вен в стадии частично реконвалесценции. На фоне противовирусной (фавипиравир по схеме в течение 10 дней, интерферон альфа-2β по 3 капли в каждый носовой ход в течение 14 дней), антибактериальной (ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней), глюкокортикоидной терапии (дексаметазон 8 мг/сут), антикоагулянтной терапии (гепарин 200 ЕД/кг/сут – затем низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия,

затем ривароксабан) температура тела нормализовалась, выписан с диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-2), высокая вероятность вирусной, в том числе COVID-19. Сопутствующий: тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности — подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожной вен, в стадии частичной реканализации. Нефрит, ассоциированный с COVID-19. Острое повреждение почек, реконвалесцент. Носитель генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозомболической болезни. После выписки из стационара в анализах мочи сохранялись протеинурия 2,4–2,89 г/сут, эритроцитурия от 22–25 до большого количества в поле зрения, увеличение СОЭ (35 мм/ч). В связи с этим 29.03.22 госпитализирован в нефрологическое отделение в Детской республиканской клинической больницы.

При осмотре состояние средней степени тяжести. Выражены симптомы интоксикации. Кожные покровы бледные с землистым оттенком, в области лица, спины отмечается сыпь по типу угревой. В легких клинически без патологии. Число дыханий 17/мин. Данных, подтверждающих поражение сердечно-сосудистой системы, на момент осмотра нет. Частота сердечных сокращений 84/мин, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Периферических отеков нет. В клинических анализах мочи и крови: протеинурия 2,95 г/л (2,29 г/сут), эритроцитурия 28–30 в п/зрения, анемия — Hb 93 г/л, увеличение СОЭ (33 мм/ч). В биохимических тестах: гиперфибриногенемия — 4300 мг/л, повышение уровня D-димера до 1770 нг/мл, мочевины до 6,8 ммоль/л, креатинина — до 100 мкмоль/л. Антинуклеарные антитела, антитела к кардиолипину не обнаружены. По данным ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря патологии не выявлено; при цветовом дуплексном сканировании почек определялись признаки врожденной аномалии развития (добавочные почечные артерии с обеих сторон), на междолевых почечных артериях «мозаичность» индекса резистентности от нормы до умеренного снижения.

На 3-й день госпитализации мальчик стал жаловаться на боли в области левого голеностопного сустава, на 4-й день появились его отечность и гиперемия, повышение температуры тела до 37,9 °С, уровня С-реактивного белка 21,8 мг/л, при ультразвуковом исследовании сустава выявлены признаки тендовагинита и отека мягких тканей левого голеностопного сустава. Осмотрен врачебным консилиумом. В связи с сочетанием мочевого синдрома (протеинурия, микрогематурия) с артритом левого голеностопного сустава, высыпаниями, напоминающими акне, на наружной поверхности плеча с обеих сторон, анемией, повышением СОЭ, уровня С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, наличием антиней-

трофильных цитоплазматических антител в анамнезе высказано предположение о необходимости исключения системного васкулита (АНЦА-ассоциированного) и других диффузных заболеваний соединительной ткани. Продолжены антикоагулянтная терапия, нестероидные противовоспалительные средства, с нефропротективной целью назначен эналаприл.

На 8-й день пребывания в стационаре появилась отечность левого лучезапястного сустава и левого предплечья, стал беспокоить сухой кашель. По результатам цветового дуплексного сканирования вен верхних конечностей выявлены признаки тромбоза вен левой верхней конечности (подключичной, подмышечной) в стадии частичной реканализации; отек мягких тканей вокруг лучезапястного сустава. По данным коагулограммы отмечалось повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов до 23,0 мкг/100 мл и D-димера до 1470 нг/мл. Проведена аудиоконсультация с сосудистым хирургом, начата терапия нефракционированным гепарином (1000 МЕ/ч под контролем АЧТВ). Обнаружены IgG к протеиназе-3 (15,2 ед/мл), уровень креатинина в динамике составил 127 мкмоль/л, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки диагностирована картина двусторонней полисегментарной консолидации (дифференцировать васкулит и организующую пневмонию).

Повторно осмотрен консилиумом врачей, выставлен диагноз АНЦА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек и легких (вероятный микроскопический полиангиит). Принято решение о проведении 3 инфузий метилпреднизолона в режиме пульс-терапии (1000 мг) с переходом на прием преднизолона *per os* в дозе 60 мг/сут (1 мг/кг/сут и 3 инфузий циклофосфана 750 мг внутривенно капельно с интервалом 2 нед). На 3–5-й день лечения появилась тенденция к снижению СОЭ (38–20 мм/ч), уровня С-реактивного белка (38,5–6,5 мг/л), креатинина (127–92 мкмоль/л), D-димера (2375–2150 нг/мл). По данным суточного мониторинга артериального давления выявлена стабильная изолированная систолическая артериальная гипертензия в течении суток.

Дальнейшая терапия согласована с Федеральными центрами (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Продолжены инфузии циклофосфана в режиме пульс-терапии с интервалом 3 нед, через 2 нед титрования дозы гепарина переведен на терапию фраксипарином с переходом на пероральный прием ривароксабана (20 мг/сут). Длительность приема преднизолона в полной дозе составила 8 нед с последующим медленным снижением дозы.

В связи с достижением 18-летнего возраста (26.06.22) пациент был передан для дальнейшего лечения и наблюдения в лечебное учреждение взрос-

Таблица. Результаты лабораторных исследований у пациента А. на фоне терапии
Table. The results of laboratory studies of patient A. against the background of therapy

Лабораторные показатели	Дата, терапия																		
	30.03	1.04	6.04	8.04	9.04	10.04	11.04	18.04	21.04	23.04	25.04	6.05	7.05	9.05	11.05	30.05	16.06	17.06	20.06
	Ривароксабан 20 мг/сут																		
Ривароксабан 20 мг/сут	Гепарин 800–1000 МЕ/ч, фраксипарин 86 МЕ/кг с 18.04.22 по 22.04.22																		
	Преднизолон 60 мг/сут по 06.06.22; 58,75 мг/сут по 13.06.22; 57,5 мг/сут по 20.06.22; 56,25 мг/сут по 27.06.22																		
Протеинурия, г/л г/сут	Циклофосфан																		
	750 мг																		
Эритроциты в общем анализе мочи, в поле зрения	20,95	10,2	00,40	00,51				00,86	10,0	10,2	00,41	00,35	00,41	00,17	00,34	00,00,65	00,2	00,4	
	20,29	10,2	00,38					10,8	20,0	10,1	00,9	00,9	00,8	00,34					
СОЭ мм/ч	15		38	43	40	38	20	20	20	10	14		15	23	14				
	93		68	93	94	87	98	99	99	98	110			112	101				
Биохимические показатели крови																			
Общий белок г/л	740,9	650,2	650,9	640,2			630,9	670,0		600,4	700,0		660,1	680,5	610,1		630,8		
Альбумин, г/л	420,2	370,7	330,7	320,2			350,0	380,0		350,0	410,0		350,8	410,0	360,3		380,5		
Холестерин, ммоль/л	40,8	30,9	30,7	30,7			50,0				70,8		70,3	70,7	60,1		60,3		
СРБ, мг/л	40,3	210,8	320,6	380,5			60,7	10,4			50,2		40,6	70,0	20,6		20,5		
D-димер, нг/мл	1770	1015	1470	2375			2250	1360		650	121		95	62	50		40		
Фибриноген, г/л	40,3	20,3	30,7	20,1			20,5	10,5		10,6	10,8		10,4	20,0	20,2		30,7		
Мочевина, ммоль/л	60,8	60,1	70,7	60,2			80,8	100,7		110,2	11,7		100,2	10,1	100,3		70,5		
Креатинин, мкмоль/л	100		127	108			92	86		102	118		103	92	76		94		

лой сети с диагнозом: основной — АНЦА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек, легких, суставов, желудочно-кишечного тракта (микроскопический полиангиит). Осложнение: тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности: подмышечной, плечевой, подключичной, медиальной подкожной вен в стадии реканализации. Острое повреждение почек в анамнезе. Хроническая болезнь почек II стадии. Вторичная артериальная гипертензия. Железодефицитная анемия легкой степени. Сопутствующий: носитель генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозомболической болезни. Кистозное образование верхнего полюса левой почки. Врожденная аномалия развития: добавочные почечные артерии с обеих сторон. Реконвалесцент коронавирусной инфекции, COVID-19 (IgG к SARS-CoV-2 446.25 BAU/ml от 14.04.22).

Доза преднизолона на момент перехода во взрослую сеть составила 56,25 мг/сут, нормализовались СОЭ, уровни С-реактивного белка, D-димера, креатинина, существенно уменьшилась выраженность протеинурии, гематурии (динамика лабораторных показателей представлена в таблице).

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей протекает с неярко выраженной клинической симптоматикой и преимущественно в легкой или бессимптомной формах. Однако не исключены случаи тяжелого течения заболевания, а также развитие мультисистемного воспалительного синдрома [46]. Кроме того, обсуждается триггерная роль инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний [21]. В представленном клиническом примере описано развитие микроскопического полиангиита у подростка, перенесшего коронавирусную инфекцию. Значимость представленного случая определяется редкостью возникновения и дебютом системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазма-

тическими антителами, у детей с неспецифическими симптомами (упорная лихорадка, слабость, похудание, артралгии, миалгии, кожные сыпи), что ведет к поздней диагностике и быстрой инвалидизации больных вследствие последующего агрессивного поражения легких и почек [47]. Клинические проявления АНЦА-ассоциированных васкулитов имеют много общего с новой коронавирусной инфекцией, что затрудняет своевременную постановку диагноза, как и у представленного пациента. Однако мультисистемный характер заболевания (с поражением кожи, легких, почек), рецидивирующая лихорадка, повышение уровня маркеров воспаления, отрицательный тест на инфекцию и положительные антинейтрофильные цитоплазматические антитела позволяют в большинстве случаев исключить острую инфекцию и склониться в пользу васкулита. Судя по описанному клиническому наблюдению и данным литературы, ключевым моментом, который может помочь в дифференциальной диагностике этих состояний, является поражение почек (с протеинурией и изменением мочевого осадка), возникающее независимо от тяжести поражения легких.

У представленного нами пациента течение васкулита осложнилось сочетанием с тромбозомболической болезнью, что создало дополнительные сложности в диагностике и лечении, хотя подобное сочетание вполне закономерно: повреждение эндотелия, дефицит противосвертывающих факторов и другие причины как при новой коронавирусной инфекции, так и при АНЦА-васкулитах, нередко осложняются тромбозами, особенно у генетически предрасположенных лиц [10, 11].

Заключение

Настоящая публикация может предоставить полезную для практикующих врачей информацию о спектре клинических симптомов, методах диагностики и лечения редкого системного васкулита у детей, ассоциированного с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sacri A., Chambaraud T., Ranchin B., Florkin B., Sée H., Decramer S. et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Eur Heart J* 2015; 30: 104–112. DOI: 10.1093/ndt/gfv011
2. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. DOI: 10.1002/art.3771
3. Литвинова М.А., Буланов Н.М., Новиков П.И., Власенко Н.В., Филатова Е.Е., Кургина К.В. и др. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит — сходства и различия. Клиническая фармакология и терапия 2023; 32(1): 64–72. [Litvinova M.A., Bulanov N.M., Novikov P.I., Vlasenko N.V., Filatova E.E., Kurginyan K.V. et al. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic poly-
4. Robson J., Grayson P., Ponte C., Suppiah R., Craven A., Judge A. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(3): 315–320. DOI: 10.1002/art.41986
5. Suppiah R., Robson J., Grayson P., Ponte C., Craven A., Khalid S. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(3): 321–326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
6. Jariwala M.P., Laxer M.R. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. *Front Pediatr* 2018; 6: 226. DOI: 10.3389/fped.2018.00226

7. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология 2019; 13(1): 19–25. [Beketova T.V. International guidelines for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Sovremennaya revmatologiya 2019; 13(1): 19–25. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
8. Misra D.P., Thomas K.N., Gasparyan A.Y., Zimba O. Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. Clin Rheumatol 2021; 40(12): 4807–4815. DOI: 10.1007/s10067-021-05790-9
9. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhiya K.P., Lnu K., Dimach C.T., Thongprayoon C. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. Clin Rheumatol 2021; 40(7): 2843–2853. DOI: 10.1007/s10067-021-05589-8
10. Hilhorst M., Winkers K., Wilde B., van Oerle R., ten Cate H., Tervaert J.W. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. J Rheumatol 2013; 40(12): 2042–2046. DOI: 10.3899/jrheum.130200
11. Liapi M., Jayne D., Merkel P.A., Segelmark M., Mohamad A.J. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford) 2021; 60(10): 4616–4623. DOI: 10.1093/rheumatology/keab057
12. Söderberg D., Kurz T., Motamedi A., Hellmark T., Eriksson P., Segelmark M. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. Rheumatology (Oxford) 2015; 54: 2085–2094. DOI: 10.1093/rheumatology/kev217
13. Nakazawa D., Tomaru U., Yamamoto C., Jodo S., Ishizu A. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. Front Immunol 2012; 3: 333. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00333
14. Zuo Y., Yalavarthi Sh., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight 2020; 5(11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
15. Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Котенко О.Н., Подкорытова О.Л., Исхаков Р.Т., Усатюк С.С. и др. Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19. Нефрология и диализ 2020; 22: 33–45. [Frolova N.F., Tomilina N.A., Kotenko O.N., Podkorytova O.L., Ishakov R.T., Usatyuk S.S. et al. Eculizumab in the treatment of ANCA-associated vasculitis complicated by Covid-19. Nephrologiya i dializ 2020; 22: 33–45. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-33-45
16. Hao J., Wang C., Gou S.-J., Zhao M.-H., Chen M. The association between anti-plasminogen antibodies and disease activity in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53(2): 300–306. DOI: 10.1093/rheumatology/kev345
17. Bryant M.C., Spencer L.T., Yalcindag A. A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-CoV-2 infection and a systematic review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J 2022; 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12969-022-00727-1
18. Uppal N.N., Kello N., Shah H.H., Khanin Y., De Oleo I.R., Epstein E. et al. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID19. Kidney Int Rep 2020; 5(11): 2079–2083. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.012
19. Moeinzadeh F., Dezfooli M., Naimi A., Shahidi S., Moradi H. Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19 infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. Iran J Kidney Dis 2020; 14(3): 239–242
20. Jalalzadeh M., Valencia-Manrique J.C., Boma N., Chaudhari A., Chaudhari S. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a case of scleroderma after recent diagnosis with COVID-19. Cureus 2021; 13(1): e12485–e12485. DOI: 10.7759/cureus.12485
21. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. Clin Transl Sci 2020; 13(6): 1077–1086. DOI: 10.1111/cts.12805
22. Shah S., Danda D., Kavadiachanda C., Das S., Adarsh M.B., Negi V.S. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. Rheumatol Int 2020; 40(10): 1539–1554. DOI: 10.1007/s00296-020-04639-9
23. Izci Duran T., Turkmen E., Dilek M., Sayarlioglu H., Arik N. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. Rheumatol Int 2021; 41(8): 1523–1529. DOI: 10.1007/s00296-021-04914-3
24. Ozcan S., Sonmez O., Karaca C., Ozdede A., Seyahi N. ANCA-associated vasculitis flare might be provoked by COVID-19 infection: a case report and a review of the literature. Clin Kidney J 2022; 15(11): 1987–1995. DOI: 10.1093/cjk/sfac186
25. Hashizume H., Sano Y., Furukawa S., Imokawa S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(10): e557–e559. DOI: 10.1111/jdv.16705
26. Qurratulain Q., Ahmed A., Jones Q. Lesson of the month: severe granulomatosis with polyangiitis (GPA): a diagnostic challenge during the COVID-19 pandemic. Clin Med (Lond) 2021; 21(1): 79–80. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0793
27. Becker R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thrombolysis 2020; 50(3): 499–511. DOI: 10.1007/s11239-020-02230-4
28. Chamorro M.E., Tascón D.A., Sanz I.L., Vélez O.S., Nacenta B.S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. Radiologia 2021; 63(1): 56–73. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001
29. Eslambolchi A., Aghaghazvini L., Gholamrezaeizhad A., Kavosi H., Radmard A.R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with systemic autoimmune diseases or vasculitis: radiologic presentation. J Thromb Thrombolysis 2021; 51(2): 339–348. DOI: 10.1007/s11239-020-02289-z
30. Chan L., Chaudhary K., Saha A., Chauhan K., Vaid A., Zhao S. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol 2021; 32(1): 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615
31. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020; 75(1): 124–137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031
32. Kraaij T., Kamerling W.A., van Dam S., Bakker A., Bajema M., Page T., Brunini F. et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA. Kidney Int 2018; 94: 139–149. DOI: 10.1016/j.kint.2018.01.013
33. Söderberg D., Segelmark M. Neutrophil extracellular traps in ANCA-associated vasculitis. Front Immunol 2016; 7: 256–256. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00256
34. Batu E.D., Sener S., Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. Semin Arthritis Rheum 2022; 55: 152047. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152047
35. Reiff D.D., Meyer C.G., Marlin B., Mannion M.L. New onset ANCA-associated vasculitis in an adolescent during an acute COVID-19 infection: a case report. BMC Pediatr 2021; 21(1): 333. DOI: 10.1186/s12887-021-02812-y
36. Fireizen Y., Shahriary C., Imperial M.E., Randhawa I., Nianiaris N., Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. Pediatr Pulmonol 2021; 56(10): 3422–3424. DOI: 10.1002/ppul.25612
37. Raeeskarami S.R., Mousavi S.H., Ashouri M., Akbariasbagh P., Assari R., Naderi S. Could COVID-19 Trigger Presentation or Exacerbation of Vasculitides? (A 14-Year-Old Girl with New-

- ly Diagnosed GPA After COVID-19 Infection) Iran J Pediatr 2021; 31(3): 1–7. DOI: 10.5812/ijp.110597
38. Powell W.T., Campbell J.A., Ross F., Pena Jimenez P., Rudzinski E.R., Dickerson J.A. Acute ANCA Vasculitis and Asymptomatic COVID 19. Pediatrics 2021; 147(4): e2020033092. DOI: 10.1542/peds.2020–033092
 39. Wintler T., Zhrebtsov M., Carmack S., Muntean R., Hill S.J. Acute PR3-ANCA vasculitis in an asymptomatic COVID-19 teenager. J Pediatr Surg Case Rep 2021; 75: 102103. DOI: 10.1016/j.epsc.2021.102103
 40. Bryant M.C., Spencer L.T., Yalcindag A. A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-COVID-2 infection and a systematic review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J 2022; 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12969-022-00727-1
 41. Савенкова Н.Д. ANCA-ассоциированные васкулиты у детей. Нефрология 2014; 18(3): 16–23. [Savenkova N.D. ANCA-associated vasculitis in children. Nefrologiya 2014; 18(3): 16–23. (in Russ.)]
 42. Sun L., Wang H., Jiang X., Mo Y., Yue Z., Huang L., Liu T. Clinical and pathological features of microscopic polyangiitis in 20 children. J Rheumatol 2014; 41(8): 1712–1719. DOI: 10.3899/jrheum.131300
 43. Ames P.R., Margaglione M., Mackie S., Alves J.D. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. Clin Appl Thromb Hemost 2010; 16(6): 628–636. DOI: 10.1177/107602960934864
 44. Kronbichler A., Leierer J., Gauckler P., Shin J.I. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2020; 59(3): 79–83. DOI: 10.1093/rheumatology/kez617
 45. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2» (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_deti_COVID-19_v2.pdf46 / [Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniia zabolevaniia, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei. Versiya 2» (03.07.2020). Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Dostupno na: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_deti_COVID-19_v2.pdf46 (in Russ.)]
 46. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афук И.И., Драчева Н.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. Детские инфекции 2021; 20(3): 5–10. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Drachev N.A. et al. Clinical and epidemiological features of the course of a new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of rising incidence in the city of Moscow in 2020–2021. Detskie infektsii 2021; 20(3): 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2021–20–3–5–10
 47. Булуцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С. ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай. Кубанский научный медицинский вестник 2020; 27(5): 184–194. [Burluzkaya A.V., Savel'yeva N.V., Taran N.S. ANCA-associated vasculitis in a 14-year-old adolescent: a clinical case. Kubanskyi nauchnyi meditsinskiy vestnik 2020; 27(5): 184–194. (In Russ.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-184-194

Поступила: 31.05.23

Received on: 2023.05.31

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинический случай трехпредсердного сердца

С.В. Туриева¹, Т.Б. Касохов¹, И.Г. Гуссоева¹, А.М. Бигаева², Л.С. Туаева²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО–Алания, Владикавказ, Россия

Clinical Case of Cor Triatriatum

S.V. Turieva¹, T.B. Kasokhov¹, I.G. Gussoeva¹, A. M. Bigaeva², L.S. Tuaeva²

¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

²Republican Children's Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia

Трехпредсердное сердце — крайне редкий врожденный порок сердца, который имеет характерные магнитно-резонансные и эхокардиографические признаки. Сложность диагностики заключается в бессимптомном клиническом течении, поэтому своевременная диагностика и терапия помогут отсрочить возможные осложнения и улучшить качество жизни этих пациентов.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, трехпредсердное сердце, эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Туриева С.В., Касохов Т.Б., Гуссоева И.Г., Бигаева А.М., Туаева Л.С. Клинический случай трехпредсердного сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 121–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-121-125

Cor Triatriatum is utterly rare congenital heart disease, which has characteristic magnetic resonance and echocardiographic symptoms. Complexity of the diagnostics is an asymptomatic clinical flow, so timely diagnostics and therapy will help to defer possible complications and improve the quality of the life of these patients.

Key words: children, congenital heart diseases, Cor Triatriatum, echocardiography, magnetic resonance imaging.

For citation: Turieva S.V., Kasokhov T.B., Gussoeva I.G., Bigaeva A. M., Tuaeva L.S. Clinical Case of Cor Triatriatum in RSO-Alani. Ros Vestn Perinatol i Piatr 2023; 68:(6): 121–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-121-125

Трехпредсердное сердце — врожденная аномалия развития сердца, при которой в левом предсердии имеется фиброзно-мышечная перегородка, разделяющая его на две камеры. Трехпредсердное сердце относится к редким врожденным порокам сердца, составляющим в кардиологии 0,1–0,4% всех врожденных сердечных аномалий, при этом данный порок встречается несколько чаще у лиц мужского пола (в соотношении 1,5:1) [1, 2]. Впервые термин «cor triatriatum» ввел Н. Borst в 1905 г. Первые операции по коррекции данного порока сердца в мире выполнены А. Vineberg и F. Lewis в 1956 г. Всего

в литературе опубликовано 14 случаев трехпредсердного сердца у детей, получивших хирургическую помощь (1963–2020 гг.).

Данная аномалия развития сердца исключительно врожденная. Она может возникнуть как изолированно, так и в совокупности с иными врожденными пороками сердца. Опасность аномалии заключается в том, что она может сопровождаться разнообразным спектром клинических проявлений от бессимптомных форм до признаков сердечной недостаточности и возможности развития у ребенка внезапных кардиальных осложнений [3].

Трехпредсердное сердце формируется вследствие нарушения развития первичной межпредсердной перегородки у эмбриона, так называемая «теория захвата общей легочной вены рогом правого предсердия» [4]. При этом общая легочная вена оказывается захваченной рогом правого предсердного синуса, что препятствует ее нормальному внедрению в левое предсердие.

Как видно на рисунке, дополнительная камера предсердия может принимать все легочные вены и сообщаться с левым предсердием (см. рисунок, а) или не соединяться с ним (интактная диафрагма; см. рисунок, б). В таких случаях сообщение существует между дополнительной камерой и правым предсердием. Еще два варианта представляют разновидность субтотального трехпредсердного сердца: имеется дополнительная камера, в которую впадает часть легочных вен и которая сообщается с левым предсер-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Туриева Светлана Владиславовна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-5382-6656
e-mail: turievasv@mail.ru

Касохов Тимофей Борисович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, засл. врач РСО–Алания, засл. деятель науки и образования, ORCID: 0000-0002-8957-1525

Гуссоева Ирина Гурамовна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней №2 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-5311-2546

362007 Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Бигаева Алла Майлутовна — зав. отделением функциональной диагностики Республиканской детской клинической больницы, врач высшей категории, ORCID: 0000-0002-8520-0284

Туаева Лаура Сардионовна — врач-кардиолог отделения психоневрологии с кардиологией Республиканской детской клинической больницы, гл. внештатный детский специалист-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5455-4004
362003 Владикавказ, ул. Барбашова, д. 33

дием (см. рисунок, в), и вариант, при котором дополнительная камера сообщается с правым предсердием, и тогда имеется сочетание с частичным аномальным дренажом легочных вен (см. рисунок, г).

Отверстие, соединяющее дополнительную камеру с левым предсердием, в большинстве случаев бывает единственным, иногда кальцифицированным; его диаметр составляет 2–5 мм, реже — до 10 мм; иногда отверстие отсутствует. Межпредсердная перегородка интактна в 50% случаев, при наличии дефекта он открывается в полость левого предсердия. Изменения в легочных сосудах отражают венозную гипертензию, реже они аналогичны таковым при первичной легочной гипертензии. На аутопсии обнаруживают увеличение правых отделов сердца, выраженный отек легкого, нормальный митральный клапан.

В 70–80% случаев трехпредсердное сердце сопровождается дефектом межпредсердной перегородки, который может открываться как в верхнюю, так и в нижнюю камеру, что отражается на характере дренажа легочных вен и симптоматике порока. Более чем у 75% больных трехпредсердное сердце сочетается с другими пороками развития: тотальным и частичным дренажом легочных вен, добавочной левой верхней полой веной, открытым артериальным протоком, дефектом межжелудочковой перегородки [5].

Реже встречается сочетание с тетрадой Фалло, митральным стенозом или атрезией, отхождением

обоих магистральных сосудов от правого желудочка, коарктацией аорты, аномалией Эбштейна, атрезией аорты, полной или корригированной транспозицией магистральных артерий. Трехпредсердное сердце иногда встречалось у больных с юктапозицией предсердных ушек.

Классификация трехпредсердного сердца

Дополнительной фиброзно-мышечной перегородкой левое предсердие разделяется на задне-верхнюю (дорсокраниальную) полость, в которую впадают легочные вены, и передненижнюю (вентрокаудальную) полость, сообщающуюся с митральным клапаном и ушком предсердия. Обтурирующие мембраны в трехпредсердном сердце могут быть 3 видов — диафрагмоподобные, тубулярные и в виде часового стекла. При наличии фиброзного тяжа в левом предсердии говорят о неполной форме трехпредсердного сердца.

Возможность сообщения между полостями левого предсердия определяется наличием в мембране отверстий, в связи с чем выделяют 3 варианта трехпредсердного сердца:

I — отверстия в мембране отсутствуют, камеры левого предсердия между собой не сообщаются;

II — в мембране имеется одно или несколько небольших отверстий, но их площадь не обеспечивает адекватного сообщения между камерами;

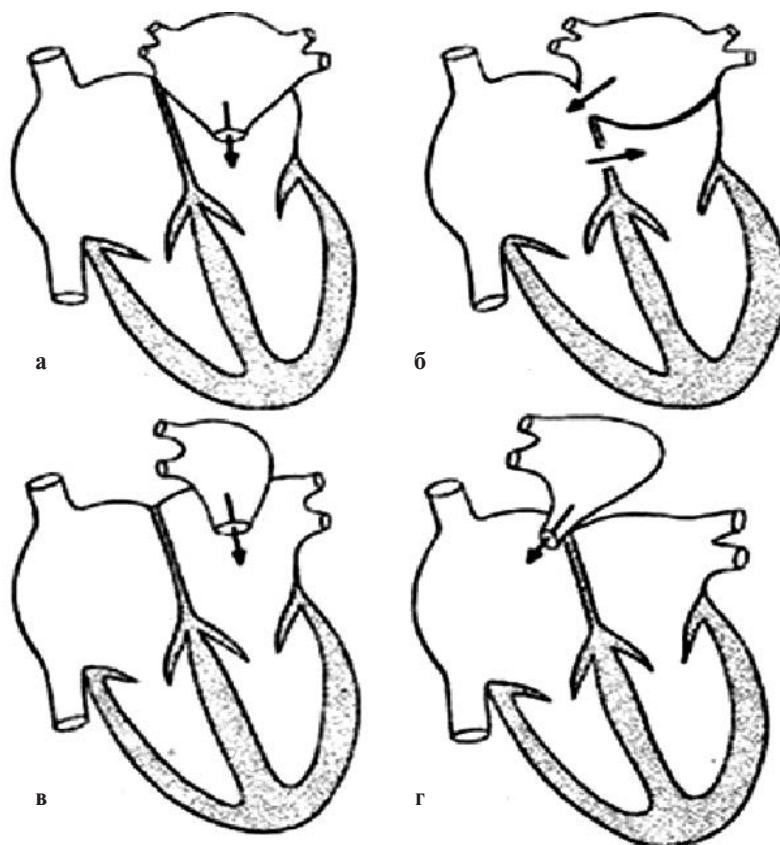


Рисунок. Схема левого трехпредсердного сердца.
Figur. Scheme of left cor triatriatum.

III — в мембране имеется одно большое отверстие, обеспечивающее свободное поступление крови из задневерхней камеры левого предсердия в передненижнюю.

Симптомы трехпредсердного сердца

Сроки клинической манифестации порока зависят от размеров стенозирующего сообщения между камерами сердца, объема и направления шунта крови через дефект межпредсердной перегородки. При узком отверстии в фиброзно-мышечной мембране симптоматика развивается практически с рождения. В этом случае у детей часто возникают повторные острые респираторные вирусные инфекции и пневмонии, наблюдается отставание в физическом развитии, рано развивается сердечная недостаточность. Для трехпредсердного сердца характерны кашель, одышка, акроцианоз, кровохарканье, постоянные хрипы в легких. Объективное обследование выявляет отеки на лице и конечностях, гепатомегалию. При выраженном стенозе продолжительность жизни детей не превышает 6 мес.

При рентгенографии органов грудной клетки отмечается небольшое или значительное увеличение размеров правых отделов сердца. В отдельных случаях расширен ствол легочной артерии, наблюдается отек легкого. По данным эхокардиографии, при трехпредсердном сердце часто встречается гипертрофия миокарда левого предсердия. У взрослых пациентов при III варианте аномалии они очень малозаметны, как и признаки перегруженности правого желудочка.

Диагностика

Поскольку трехпредсердное сердце не имеет специфических проявлений, его диагностика весьма затруднительна [6–8]. Диагностировать трехпредсердное сердце можно только посредством комплексного обследования с применением различных медицинских технологий: стандартной электрокардиографии, рентгенографии, ультразвукового исследования и др. [9].

У детей трехпредсердное сердце необходимо отличать от респираторного дистресс-синдрома новорожденных, аномального дренажа легочных вен, гипоплазии левых отделов сердца, митрального стеноза, миксомы левого предсердия, первичной легочной гипертензии. У взрослых дифференциальная диагностика в первую очередь проводится с заболеваниями легких.

Аускультативная картина трехпредсердного сердца характеризуется громким, расщеплением II тона, мезодиастолическим шумом с пресистолическим усилением. Электрокардиографические признаки соответствуют перегрузке и гипертрофии правых отделов сердца. При анализе рентгенограмм констатируются кардиомегалия, усиление легочного рисунка за счет переполнения вен, который имеет

сетчатое мелкоячеистое строение, расширение ствола легочной артерии.

Крайне надежным методом диагностики трехпредсердного сердца признано ультразвуковое исследование сердца. Оно позволяет визуализировать диафрагмальную межпредсердную перегородку и определить особенности гемодинамики пациента [6, 7].

Лечение больных с трехпредсердным сердцем

Наличие трехпредсердного сердца служит абсолютным показанием к хирургическому вмешательству [3]. Коррекция трехпредсердного сердца предполагает иссечение фиброзно-мышечной мембраны, разделяющей левое предсердие, и пластику дефекта межпредсердной перегородки [10]. Единственным основанием для кратковременной отсрочки операции является состояние ребенка, требующее стабилизации и улучшения с применением методов интенсивной терапии при таких проявлениях порока, как отек легких и недостаточность обоих желудочков. К сожалению, в этом случае терапевтические мероприятия очень редко дают положительный результат.

Прогноз

Наличие небольшого соустья (менее 3 мм) между камерами левого предсердия может привести к гибели ребенка в первые месяцы жизни. Средняя летальность среди неоперированных детей на первом году жизни достигает 70% [11]. Более благоприятен вариант трехпредсердного сердца при размерах отверстия более 5–7 мм, однако даже в этом случае средняя продолжительность жизни больных составляет около 20 лет. Оценка отдаленных послеоперационных результатов затруднительна в связи с редкостью порока и единичными наблюдениями в практике различных авторов.

Клинический случай. Мальчик Д., 3 мес, поступил на обследование в кардиологическое отделение Республиканской детской клинической больницы Минздрава РСО–Алания. Жалобы при поступлении на одышку в покое, быструю утомляемость, потливость.

Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, роды в срок. Масса тела при рождении 3500 г, рост 52 см. В возрасте 2 мес при прохождении плановой диспансеризации впервые был выявлен врожденный порок сердца при эхокардиографии. Для уточнения диагноза и тактики дальнейшего ведения был направлен в кардиологическое отделение Республиканской детской клинической больницы г. Владикавказа.

На момент обследования возраст больного был 3 мес. При осмотре состояние средней тяжести. Рост 63 см (+1,2 SD), масса тела 6400 г (+1,1 SD), что соответствует 75-му перцентилю. Пропорционального телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледной окраски, чистые. Развитие

подкожной клетчатки удовлетворительное. Умеренный цианоз носогубного треугольника. Отеков нет. Насыщение капиллярной крови кислородом 92%. Аускультативно над легкими пуэрильное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) до 78 в минуту. Область сердца не изменена. Тоны сердца средней громкости, систолический шум над всей сердечной областью. Частота сердечных сокращений (ЧСС) до 160–170 уд/мин, ритм не нарушен. Артериальное давление на левой руке 112/74 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см. Физиологические отправления в норме.

Согласно данным дополнительных исследований на электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с ЧСС 170 уд/мин, правограмма; признаки гипертрофии правого желудочка; нарушение процесса реполяризации желудочков. По данным эхокардиографии, дополнительная фиброзно-мышечная перегородка разделяла левое предсердие на передне-нижнюю полость, сообщаящуюся с митральным клапаном, в нее же дренировалась левая нижнедолевая легочная вена, и задневерхнюю полость, куда дренировались обе правые легочные вены и верхнедолевая левая. Сообщение между камерами было 3 мм, ближе к боковой стенке левого предсердия. Межпредсердное сообщение в задневерхней камере 2,5 мм с шунтированием крови слева направо. Обнаружены расширение верхней полой вены, дилатация правых камер сердца, гипертрофия правого желудочка, выраженная легочная гипертензия. Глобальная сократимость левого желудочка была незначительно снижена (59%). На рентгенограмме грудной клетки легочные поля были прозрачны, инфильтративных и очаговых теней не выявлено. Отмечалось усиление легочного рисунка в прикорневых и нижних отделах. Структура теней корней легких была нечеткая, срединная тень расширена в поперечнике.

На основании данных обследования был выставлен предварительный диагноз: врожденный порок сердца — трехпредсердное сердце. Для верификации диагноза и хирургической коррекции порока ребенок был направлен в научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева г. Москва.

В кардиохирургический центр ребенок поступил в возрасте 4 мес. Диагноз был подтвержден. При компьютерной томографии органов грудной клетки визуализировалось правосформированное леворасположенное сердце, увеличенное в размерах за счет правых отделов. В полости левого предсердия параллельно митральному клапану определялась линейная структура — мембрана. Легочные вены: правые легочные вены впадают в полость левого предсердия, не сужены. Слева визуализируется коллектор сечением около 9 мм, в который на уровне изгиба впадают ветви левой верхнедолевой легочной вены, далее коллектор соединяется с устьем левой нижнедолевой легочной вены и с полостью левого предсердия. Аорта отходит от левого желудочка. Таким образом при компьютерной томографии обнаружены частичный аномальный дренаж левых легочных вен в поперечную вену; мембрана в полости левого предсердия; расширение поперечной вены, правых отделов сердца, ствола легочной артерии.

Было выполнено оперативное вмешательство: радикальная коррекция трехпредсердного сердца (соустье венозного легочного синуса и левого предсердия), септация предсердий, расширение полости правого предсердия, перевязка коллектора легочных вен (вертикальной вены), в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоологической кристаллоидной кардиopleгии на остановленном сердце срединной стернотомией. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан с благоприятным прогнозом для жизни и направлен на дальнейшее динамическое наблюдение по месту жительства с оценкой гемодинамических параметров.

Заключение

Таким образом, особенностью данного клинического случая были минимальные клинические проявления, своевременная правильная диагностика очень редкого врожденного порока сердца у ребенка 3 мес в г. Владикавказе, успешная кардиохирургическая коррекция в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева г. Москвы с хорошим прогнозом для жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская кардиология. Под ред. Дж. Хоффмана. Москва: Практика, 2006; 543. [Pediatric Cardiology. Pod red. J. Hoffman. Moscow: Practice, 2006; 543. (in Russ.)]
2. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. Москва: МЕДпресс информ, 2004; 600. [Belozеров Yu.M. Pediatric cardiology. Moscow: MEDpress inform, 2004; 600. (in Russ.)]
3. Бокерия Л.А., Шаталова К.В. Детская кардиохирургия. Москва 2016; 864 [Bockeria L.A., Shatalova K.V. Pediatric cardiac surgery. Moscow. 2016; 864. (in Russ.)]
4. Bai W., Kaushal S., Malviya S., Griffith K., Ohye R.G. Anesthetic management for resection of cor triatriatum during the second trimester of pregnancy. Int J Obstet Anesth 2010; 19(1): 103–106. DOI: 10.1016/j.ijoa.2009.04.011
5. Davlourous P.A., Koutsogiannis N., Karatzas A., Alexopoulos D. An unusual case of cor triatriatum sinister presenting as pulmonary oedema during labor. Int J Cardiol 2009; 150(3): e92–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.030
6. Feigenbaum H. Cardiac ultrasound. London Churchill Livingstone, Longman Group UK Limited, 1993; 3–7
7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва: Медицина, 1993; 344. [Shiller N., Osipov M.A. Clinical Echocardiography. Moscow: Meditsina, 1993; 344. (in Russ.)]

8. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 1999; 512. [Feigenbaum H. Echocardiography. Trans. from English. Ed. V.V. Mitkov. M: Vidar, 1999; 512. (in Russ.)]
9. Su C.S., Tsai I.C., Lin W.W., Lee T., Ting C.T., Liang K.W. Usefulness of multidetector-row computed tomography in evaluating adult cor triatriatum. Tex Heart Inst J 2008; 35(3): 349–351
10. Braunwald E. Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 383–425
11. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. Editors da Cruz E.M., Dunbar I., Jaggars J. London: Springer-Verlag, 2014; 3511

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Схема использования антибиотиков в отделении интенсивной терапии новорожденных в высокоспециализированной больнице, Индия

Г Доддавад В.

Стоматологический институт и больница JSS

Drug Utilization Pattern of Antibiotics in Neonatal intensive care unit in a Tertiary Care Hospital, India

G Doddawad V.

JSS Dental College and Hospital

Миллионы младенцев поступают в отделения интенсивной терапии новорожденных во всем мире, причем значительная часть из них имеет различные симптомы. Учитывая, что сепсис является основной причиной смертности и заболеваемости среди детей грудного возраста во всем мире, в том числе в Индии, значимость эффективного использования антибиотиков невозможно переоценить. Поскольку глобальная проблема лекарственной устойчивости обостряется, разумное использование антибиотиков становится решающим фактором в смягчении последствий терапевтических неудач и обеспечении выживания новорожденных.

Цель исследования. Цель состояла в оценке характера применения противомикробных препаратов в отделении интенсивной терапии новорожденных и оценке критериев выбора препаратов в высокоспециализированном стационаре.

Материалы и методы. Обсервационное проспективное исследование было проведено в течение шести месяцев с участием 200 новорожденных, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных высокоспециализированной больницы. Учитывались демографические данные, длительность пребывания в стационаре, причина госпитализации (характеристика заболевания), назначенные препараты.

Результаты. Из 200 новорожденных в отделение интенсивной терапии новорожденных поступило 115 мальчиков (57,5 %) и 85 девочек (42,5 %). Многие из новорожденных были в возрасте от 1 до 5 (58,5 %) дней. Большинство новорожденных входили по показателям веса в группу от 2,5 до 3 кг (26,5%). У большинства новорожденных, т. е. у 98 (49 %), продолжительность госпитализации составила от 3 до 6 дней. Наиболее частым заболеванием, требующим госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных, был респираторный дистресс-синдром (29 %), за которым следовали неонатальный сепсис (19,5 %) и недоношенность (11 %). Другие нарушения, о которых сообщалось, включали асфиксию при рождении (16 новорожденных или 8 %), неонатальные судороги (12 новорожденных или 6 %), поздние преждевременные роды (13 новорожденных или 6,5 %), гипернатриемию (9 новорожденных или 4,5 %), синдром аспирации мекония (3 новорожденных или 1,5 %), неонатальную гипогликемию (5 новорожденных или 2,5 %) и прочие (23 новорожденных или 11,5 %). Среди 423 антибиотиков наиболее часто назначаемым был пиперациллин + тазобактам (35,4 %) в форме инъекций, затем гентамицин (30,2 %). В этом исследовании из 423 препаратов 152 представляли собой комбинированные препараты с фиксированной дозой, а 271 — отдельные препараты, в которых пиперациллин + тазобактам в составе комбинации с фиксированной дозой и гентамицин в составе одного препарата были назначены в большем количестве.

Заключение. Результаты этого исследования внесут свой вклад в существующие знания о правильном использовании антибиотиков в отделениях интенсивной терапии, тем самым предоставив медицинским работникам информацию для принятия обоснованных решений относительно антибиотикотерапии. Эмпирическое назначение антибиотиков проводилось отдельно каждому новорожденному с учетом его состояния. Схема использования антибиотиков в этой исследуемой группе была признана рациональной.

Ключевые слова: применение лекарств, отделение интенсивной терапии новорожденных, новорожденные, антибиотики, лекарственная устойчивость.

Для цитирования: Г Доддавад В. Схема использования антибиотиков в отделении интенсивной терапии новорожденных в высокоспециализированной больнице, Индия. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 126–131. DOI: 10.21508/1027-4065-68-6-126-131

Millions of babies are admitted to neonatal intensive care units worldwide, with a significant proportion facing various indications. Given that sepsis is a leading cause of mortality and morbidity among infants globally, including in India, the importance of efficient antibiotic use cannot be overstated. As the global problem of drug resistance intensifies, prudent antibiotic usage becomes crucial in mitigating treatment failures and ensuring the survival of newborns.

Aim: to evaluate the pattern of antimicrobial drug utilization in neonatal intensive care unit (NICU) to assess the criteria for drug selection in tertiary care hospital.

Materials and Methods. It was an observational prospective study conducted for six months in which 200 neonates admitted to neonatal intensive care unit at tertiary care Hospital, were included. Demographic details, duration of hospital stay, reason for admission (disease pattern), various drugs prescribed were noted.

Results. Out of 200 neonates the number of male babies admitted to neonatal intensive care unit were 115 (57.5%) and female babies were 85 (42.5%). Many of the neonates were from age group of 1 to 5 (58.5%) days. Most of the neonates were from weight group of 2.5 to 3 (26.5%) kg. Majority of neonates hospital admission duration was 3 to 6 days is 98 (49%) neonates. Most common disorder requiring neonatal intensive care unit admission was Preterm with Respiratory Distress Syndrome (29%) followed by Neonatal Sepsis (19.5%) and Preterm (11%). Other distress reported include birth asphyxia (16 neonates or 8%), Neonatal convulsions (12 neonates or 6%), Late preterm (13 neonates or 6.5%), Hypernatremia (9 neonates or 4.5%), Meconium Aspiration Syndrome (3 neonates or 1.5%), Neonatal Hypoglycemia (5 neonates or 2.5%) and others (23 neonates or 11.5%). Among 423 antibiotics most prescribed antibiotic was Inj. Piperacillin + Tazobactam (35.4%) followed by Gentamycin (30.2%). Out of 423 drugs 152 are fixed

dose combination and single drugs are 271 in this study in which piperacillin + tazobactam of fixed dose combination and gentamicin of single drug had prescribed in more amount.

Conclusion. The findings of this study will contribute to the existing body of knowledge regarding the appropriate use of antibiotics in the NICU, thereby providing insights for healthcare professionals to make informed decisions regarding antibiotic therapy. Empirical antibiotics were administered to every newborn based on their individual conditions. The antibiotic utilization pattern within this study group was determined to be rational.

Key words: Drug utilization, neonatal intensive care unit, Neonates, Antibiotics, Drug Resistance.

For citation: G Doddawad V. Drug Utilization Pattern of Antibiotics in Neonatal intensive care unit in a Tertiary Care Hospital, India. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68:(6): 127–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-68-6-127-131

Every year, 4 million newborn die around the world, based on the World Health Organization. Infections, hypoxia, preterm issues, and low birth weight account for around 98% of these deaths in underdeveloped countries. Due to their underdeveloped immune systems, approximately 28% of the world's population is made up of children and newborn, who are the most vulnerable to infectious diseases [1]. Antibiotics are prescribed to 50–85% of youngsters according to several studies. Neonates are one of the most susceptible groups of people to illness. Neonates are more susceptible to medication side effects due to variations in pharmacodynamics and pharmacokinetic properties [2].

Millions of babies are born every year and a large proportion of them are admitted to neonatal intensive care unit (NICU) for various indications. Most common reasons for NICU admissions were perinatal asphyxia, prematurity, neonatal sepsis, pneumonia and neonatal jaundice [3]. Since sepsis is the primary cause of death and morbidity both globally and in India, efficient medicines are critical for the treatment and survival of newborn Infants, particularly the premature [4]. Newborn intensive care unit is a peculiar medical section, which provides expert care to critically ill new born, preterm babies, and infants with low birth weight. Apart from the availability of continuous clinical and biochemical monitoring, several medications must be administered in the newborn critical care unit [5].

In neonatal critical care units, antibiotics are the most utilized medications. With the rising frequency of antibiotic-resistant organisms in many intensive care units, assessing usage of antibiotics and determining the requirement for control measures are critical priority in the intensive care units environment [6]. Due to “their immaturity in physiological functioning, neonates require special caution when using drugs”. Neonatal pharmacodynamics and pharmacokinetics differ from adults as they have and under developed organ function (hepatic, stomach motility, renal functions). These variations to neonates at high-risk such as premature, low birth weight or critically ill are

more vulnerable for acute respiratory distress syndrome. Hence, exposure to various medications in such neonates necessitates caution [7].

The effective utilization of antibiotics is crucial in the management of infections in neonatal intensive care units within tertiary care hospitals. Understanding the patterns of antibiotic usage in this specific setting is essential for optimizing treatment strategies and minimizing the development of antimicrobial resistance [8, 9]. This study aim to investigate the drug utilization pattern of antibiotics in the NICU of a reputable tertiary care hospital in India. By analyzing the prescribing practices and preferences of healthcare professionals, as well as the prevalence of different antibiotics, this research aim to shed light on the current landscape of antibiotic utilization in this critical healthcare setting. The purpose of this research was to determine the magnitude of neonatal infections in a medical institution's neonatal ward, as well as the pattern of antibiotic administration in these cases.

Table. Demographic detail of the newborn

Demographic details		Number	Percentage
Gender	Female	85	42.5
	Male	115	57.5
Age	1–5 days	117	58.5%
	6–10 days	40	20%
	11–15 days	15	7.5%
	16–20 days	8	4%
	21–25 days	7	3.5%
	26–30 days	8	4%
	>30 days	5	2.5%
Body Weight	1–1.5 kg	26	13%
	1.5–2 kg	22	11%
	2–2.5 kg	51	25.5%
	2.5–3 kg	53	26.5%
	3–3.5 kg	43	21.5%
	>3.5 kg	5	2.5%
Hospital Stay Duration	<3 days	11	5.5%
	3 to 6 days	98	49%
	7–9 days	48	24%
	10–13 days	17	8.5%
	>13 days	26	13%

© G Doddawad V., 2023

Адрес для корреспонденции: G Doddawad Vidya — master of Dental Surgery (MDS), associate professor (Oral pathology and microbiology) in JSS Dental College and Hospital,

ORCID: 0000-0001-5204-8178

e-mail: drvidyagd@gmail.com

8MV2+6WQ, Mysore Bangalore road, Sri Shivarathreeswara Nagara, Bannimantap, Mysuru, Karnataka 570015, India

Materials and methods

This descriptive observational prospective study was carried out in JSS Hospital, Mysore, Karnataka, India, from September 2021 to February 2022 for 6 months. The protocol was approved by institutional ethics commit-

tee with number: JSS/MC/PG/6062/2020–21. Neonates admitted to NICU and receiving at least one drug were recruited after written informed consent were obtained from a parent/guardian prior to the study. Neonates only under observation or not receiving any medications other than blood and blood products, vitamin K prophylaxis, prophy-



Fig. 1. Graph shows diagnosis pattern of the newborn.



Fig. 2. Graph showing antibiotics prescribed for neonates.

lactic ophthalmic treatment, vaccines, or intravenous fluids were excluded. Neonates admitted in NICU more than one month were also excluded. Demographic details were noted. Duration of hospital stay, reason for admission (disease pattern), various drugs prescribed were noted.

Statistical analysis. Data collected in the proforma was entered in Microsoft Excel sheet and analyzed using SPSS software 23.0 (Licensed to JSSAHER) and represented as numbers and percentages.

Results

A total of 200 neonates were studied during a 6-month period in the NICU of JSS Hospital, Mysore. Out of the population, 85 (42.5%) individuals are female, while 115 (57.5%) individuals are male. Most of the neonates within the age range of 1–5 days, with 117 (58.5%) neonates whereas the smaller numbers of neonates in the age ranges of 6–10 days (40 neonates or 20%), 11–15 days (15 neonates or 7.5%), 16–20 days (8 neonates or 4%), 21–25 days (7 neonates or 3.5%), 26–30 days (8 neonates or 4%), and in more than 30 days (5 neonates or 2.5%) were admitted. Regarding body weight, the highest percentage is in the range of 2.5–3 kg, with 53 (26.5%) neonates. Other weight ranges include 1–1.5 kg (26 neonates or 13%), 1.5–2 kg (22 neonates or 11%), 2–2.5 kg (51 neonates or 25.5%), 3–3.5 kg (43 neonates or 21.5%), and >3.5 kg (5 neonates or 2.5%) were observed. The duration of hospital stays, the largest group of the patients' hospital stay for 3 to 6 days, consisting of 98 neonates (49%). Smaller groups include stays lasting <3 days (11 neonates or 5.5%), 7–9 days (48 neonates or 24%), 10–13 days (17 neonates or 8.5%), and >13 days (26 neonates or 13%) as shown in Table.

The disease diagnosis profile of neonates requiring NICU admission, highlighting the higher number of cases were Preterm with Respiratory Distress Syndrome (58 neonates or 29%) followed by Neonatal Sepsis (39 neonates or 19.5%) and Preterm (22 neonates or 11%). Other distress reported include birth asphyxia (16 neonates or 8%), Neonatal convulsions (12 neonates or 6%), Late preterm (13 neonates or 6.5%), Hyponatremia (9 neonates or 4.5%), Meconium Aspiration Syndrome (3 neonates or 1.5%), Neonatal Hypoglycemia (5 neonates or 2.5%) and others (23 neonates or 11.5%) as shown in Fig. 1.

The most frequently prescribed antibiotics among a total of 423 are Inj. Piperacillin + Tazobactam accounts for 35.4% of the total, followed by Gentamycin at 30.2% as shown in Fig. 2. Next in line is Amikacin at 12.29%, followed by Cefotaxime at 6.38%, Ciprofloxacin at 5.43%, Metronidazole at 3.78%, Meropenem at 2.36%, Linezolid at 1.41%, Colistin at 0.94%, Clindamycin at 0.70%, Amoxycillin + Clavulanic acid at 0.47%, Vancomycin at 0.23%, and Erythromycin at 0.23%.

Discussion

Neonates are most prone for infections due to decreased immunity. The average number of medications used per neonate in neonatal intensive care units

has increased in recent years. As neonates are more prone to birth asphyxia and infections due to prematurity, they need special attention and care in their early neonatal period [5]. Because neonates are exposed to a large number of medications, they are more likely to experience adverse drug responses [10]. Due to rapid change in weight of the body, surface area and fast evolving pharmacokinetic of drug, neonatal antibiotic selection and dose differs dramatically from that of adult [11, 12].

The present study consists of 200 neonates, with 115 (57.5%) being male and 85 (42.5%) being female neonate group. K.B. Jayaram et al. [5] conducted a similar study and stated that males (53.7%) and females (46.2%) among 400 newborns admitted to the NICU, which is consistent to our findings. Another study by C.S. Neeta et al. [12] also showed that male babies (55%) exceed than female babies (45%).

The present study showed that most of the neonates within the age range of 1–5 days, with 117 (58.5%) neonates followed by the age ranges of 6–10 days (40 neonates or 20%). This finding is similar to J.P. Vaghela et al. [7] studies which the neonates were admitted in early neonatal period which constitute 86.3%.

In the present study the average birth weight of neonates admitted to NICU was in the range of 2.5–3 kg, with 53 (26.5%) neonates and 49.5% of the neonates are in low-birth-weight range. Similar to our study, S.A. Chauthankar conducted a study on drug utilization in neonatal intensive care unit of a tertiary-care hospital in Mumbai, India and he concluded that 59.3% were males, 54.8% were preterm, and 42.8% had low birth weight who consumes more drugs with higher cost and longer stay, compared to full term and normal weight babies [13].

In present study, the most of the neonates admitted to NICU is 98 (49%) neonates for 3–6 days, followed by 48 (24%) neonates for 7–9 days, and the least only 11 (5.5%) neonates stayed in NICU for <3 days. This is in line with a study carried out by M.K. Choure et al. [14], in which the majority (80.8%) of newborns were under the age of seven days, demonstrating that the majority of neonatal disorders occur in the early neonatal period.

The present study showed the most common reason for admit to NICU of the new born is pre-term with respiratory distress syndrome (29%), followed by neonatal sepsis (19.5%), and the least reason was neonatal hypoglycemia (2.5%). This research is comparable to that of J.P. Vaghela et al. [7] the common indication for NICU admission were RDS (18.8%) and new-born sepsis (16.2%), after that low birth weight, neonatal jaundice, birth asphyxia, and meconium aspiration syndrome. The reason for this is that neonates admitted to the NICU are premature and have low birth weight, making them vulnerable to sepsis and infection from the mother during birth. However, it is not in accordance to the study conducted by A. Kumari et al. [15] where most of the newborns had hospitalized due to birth asphyxia with hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal sepsis; they were followed by respiratory distress in preterm,

meconium aspiration syndrome, and neonatal jaundice. He also explained about the most common causes of newborn morbidity and mortality in India have been identified as birth asphyxia, sepsis, and preterm.

The present study revealed that Piperacillin — Tazobactam in combination was one of the most widely used antibiotics (35.4%) followed by gentamicin (30.2%), amikacin (12.29%), cefotaxime (6.38%), ciprofloxacin (5.43%), metronidazole (3.78%), meropenem (2.36%), linezolid (1.41%), colistin (0.94%), clindamycin (0.70%), amoxycillin + clavulanic acid (0.47%), vancomycin (0.23%), erythromycin (0.23%). Similar to our study, S. Nasrollahi conducted a study and stated that piperacillin-tazobactam (62.8%), gentamicin (56.6%), amoxicillin-clavulanate (53.7%) and amikacin (30.6%) were most commonly given [16]. Another study conducted by H.N. Nagesh et al. [6], and declared that amikacin was the empirical antibiotic which has been regularly used (96.2%), followed by cefotaxime (57.3%), and piptaz (28.1%). The paucity of scientific trials in this population, and thus the lack of guidelines for empiric use of antibiotics in newborn, can explain the differences in the most recommended antibiotics in NICUs between nations. In another study done by A.R. Shinde et al. [10] opined that third generation cephalosporin's like cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefoperazone are prescribed more commonly. In other study done by G.P. Neupane [11], cephalosporin and aminoglycoside combination was used as first-line therapy with higher prescription rate due to its broad spectrum of activity and tolerability.

Out of 423 drugs 152 are fixed dose combination and single drugs are 271 in this study in which piperacillin + + tazobactam of fixed dose combination and gentamicin of single drug had prescribed in more amount. Because of the immaturity of the biological functions, neonates are more vulnerable to adverse drug reactions and considerable caution must be made to utilize less medication as far as possible. Effective control programs and therapeutic guidelines must be implemented to prevent overuse of specific antimicrobials to prevent resistance. To improve anti-

biotic use and to reduce the resistance of prevalent pathogenic organisms it is advised to revise the antibiotic policy regularly and constantly monitor the adherence to the policy guidelines [7].

The high use of antibiotics in the NICU, along with rising costs, is cause for concern, as it is well known that increased inappropriate use of antibiotics leads to an increase in resistant organisms. A resistant organism's infection increases morbidity, mortality, and treatment costs. Antibiotics should be used wisely to prevent the development of resistance, reduce treatment costs, and improve outcomes.

The study had few limitations, including a relatively short duration, being conducted at a single center, and the influence of seasonal infections and geographical location on antibiotic use.

The findings of this study will contribute to the existing body of knowledge regarding the appropriate use of antibiotics in the NICU, thereby providing insights for health-care professionals to make informed decisions regarding antibiotic therapy. Furthermore, the results may help in formulating guidelines and interventions to enhance antibiotic stewardship and optimize patient outcomes in neonatal care.

Conclusion

A total of 200 neonates records were reviewed for drug utilization study of antimicrobial agents in NICU during the study period of 6 months. In this study highly prescribed drug was Piperacillin — Tazobactam followed by aminoglycosides like Gentamicin, and Amikacin. This study concludes that the antibiotic prescription pattern at NICU of tertiary care hospital was found to be rational and compliant with the hospital policy.

A medical audit that monitors and evaluates prescriptions and offers essential reformations to provide rational and cost-effective medical treatment includes a drug utilization analysis. By rationalizing prescribing methods, the findings of this study will assist prescribers in improving patient management.

REFERENCES

1. Narayan R., Singh S. A study of pattern of admission and outcome in a neonatal intensive care unit at Rural Haryana, India. *Int J Pediatr Res* 2017; 4(10): 611–616
2. Baig M.S., Imran B.N., Deshmukh L.S. Prescription pattern of antibiotics in neonatal intensive care unit of tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2019; 8(2): 312–315
3. Sharanappa M., Vishwanath Y., Lakshminarayana K., Acharya S. Pattern of Drug Utilisation in Neonatal Intensive Care Unit in a Tertiary Care Hospital. *Intl J Biomed Res* 2014; 5: 582. DOI: 10.7439/ijbr.v5i9.772
4. Agarwal S., Patodia J., Mittal J., Singh Y., Agnihotri V., Sharma V. Antibiotic stewardship in a tertiary care NICU of northern India: a quality improvement initiative. *BMJ Open Qual* 2021; 10(Suppl 1): e001470. DOI: 10.1136/bmjoq-2021-001470
5. Jayaram K.B., Usha D., Bhushal P. Drug utilization pattern in a neonatal intensive care unit at tertiary care hospital attached to a medical college in Southern Karnataka, India. *Int J Contemp Pediatr* 2019; 6(3): 978–982. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20190975
6. Nagesh H.N., Basavanna P.L., Savitha M.R. Antibiotic usage and auditing of antibiotic sensitivity pattern of culture positive neonatal septicemia in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital: a retrospective study. *Int J Contemp Pediatr* 2014; 1(3): 142–147. DOI: 10.5455/2349-3291.ijcp20141107
7. Vaghela J.P., Sukhlecha A. Drug utilization study in neonatal intensive care unit of a tertiary care teaching hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2017; 6(10): 2510–251. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20174386

8. *Rasul C.H.* Abul Hassan M., Habibullah M. Neonatal sepsis and use of antibiotic in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci* 2007; 23: 78–81
9. *Seboka J., Abera A.M., Rebitu A.D.* Pattern of Admission and Outcome of Neonate Admitted to Adama Hospital Medical College Neonatal Intensive Care Unit, Adama, Ethiopia. *Int J Scie: Basic and Applied Res* 2018; 42(1): 59–71
10. *Suparna C., Ananya M., Nazmun L., Suchandra M., Arun K.S.* Drug utilization study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in Eastern India. *Pharmacoevidenc Drug Saf* 2007; 16: 1141–1145. DOI: 10.1002/pds.1469
11. *Neupane G.P., Rai M., Dhami D.B., Singh R.* Prescribing pattern of antimicrobial agents in neonates at Nepalgunj Medical College, Kohalpur, Banke, Nepal. *Nepal Med Coll J* 2017; 15: 36–39. DOI: 10.3126/jngmc.v15i1.23560
12. *Neeta C.S., Singh S.* Study of drug utilization in intensive care management of neonates at tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2017; 6(6): 1530–1534. DOI: 10.18203/2319–2003.ijbcp20172255
13. *Chauthankar S.A., Marathe P.A., Potey A.V., Nanavati R.N.* Drug Utilization in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary-care Hospital in Mumbai, India. *Indian Pediatr* 2017; 54(11): 931–934. DOI: 10.1007/s13312–017–1184–1
14. *Choure M.K., Jadhav R.R., Padwal S.L.* Drug utilization study in neonatal intensive care unit at rural tertiary care hospital. *Asian J Pharm Clin Res* 2017; 10: 102–104
15. *Kumari A., Prasad P.L., Satyender P.* Drug utilization pattern in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital with particular emphasis on off-label drug use. *J Clin Neonatol* 2019; 8: 15–18. DOI: 10.4103/jcn.JCN_52_18
16. *Nasrollahi S., Kasturirangan M.N., Yashoda H.T.* Prospective study of drug utilization profile in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital. *Euro J Clin Pharm* 2019; 21(2): 83–90

Поступила: 25.09.23

Received on: 2023.09.25

Compliance with ethical standards:

Conflict of interest:

All the authors who are responsible for the article content, claimed that there is no conflicts of interest.

Funding:

The preparation of this review was not supported by any external funding.

Алгоритм ранней диагностики и выбора тактики ведения детей с пограничной брадикардией и с синдромом слабости синусного узла

Е.Б. Полякова

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

Algorithm for early diagnosis, prevention and management of children with sick sinus syndrome and limitary bradycardia

E.B. Polyakova

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

Представлен алгоритм диагностики и профилактики развития синдрома слабости синусного узла у детей с учетом степени и устойчивости брадикардии, демонстрирующий тактику ведения пациента при стабильном течении и при прогрессировании синдрома слабости синусного узла.

Ключевые слова: дети, брадикардия, синдром слабости синусного узла, дисфункция синусного узла, частота сердечных сокращений

Для цитирования: Полякова Е.Б. Алгоритм ранней диагностики и выбора тактики ведения детей с пограничной брадикардией и с синдромом слабости синусного узла. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 132–136. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-132-136

The article presents algorithm for early diagnosis and prevention of sick sinus syndrome in children considering the degree and stability of bradycardia that demonstrated management of patient during the progression of sick sinus syndrome.

Key words: children, bradycardia, sick sinus syndrome, sinus node dysfunction, heart rate.

For citation: Polyakova E.B. Algorithm for early diagnosis, prevention and management of children with sick sinus syndrome and limitary bradycardia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(6): 132–136 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-132-136

Среди различных брадиаритмий у детей лидирующее место занимает синусовая брадикардия, составляющая до 85% [1]. Зачастую синусовая брадикардия на электрокардиограмме может быть проявлением дисбаланса вегетативной нервной системы или возрастной особенностью и не являться угрожающей жизни. Прогностически благоприятным при брадикардии является адекватное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) после минимальной физической нагрузки. В то же время брадикардия у детей может быть частью симптомокомплекса синдрома слабости синусного узла — угрожаемого по развитию обморочных состояний и внезапной сердечной смерти заболевания, которое может потребовать хирургического лечения даже в раннем возрасте. В хирургических отделениях с синдромом слабости синусного узла связывают около 10% всех нарушений ритма, однако речь идет только о пациентах с клиническими проявлениями заболевания — обмороками, нуждающимися в имплантации электрокардиостимулятора [2].

Невозможность учета бессимптомных случаев синдрома слабости синусного узла приводит к значительному занижению распространенности заболевания в популяции. Электрокардиографические феномены, такие как брадикардия, синоатриальные блокады, наджелудочковые выскальзывающие сокращения, могут изолированно регистрироваться на стандартной электрокардиограмме у 2% практически здоровых детей, а их сочетание в виде самого синдрома слабости синусного узла среди пациентов детского возраста с аритмиями сердца занимает до 30% [3]. На этапе диагностики и дифференциальной диагностики синдрома слабости синусного узла от вегетативных дисфункций трудности у практикующих врачей возникают с определением патологической брадикардии и нормальной ЧСС, которые значительно различаются в зависимости от возраста и метода регистрации электрокардиограммы.

Учитывая, что синдром слабости синусного узла у детей имеет прогрессирующее течение и незначительная брадикардия служит зачастую первым и единственным симптомом заболевания на ранних стадиях, крайне важно иметь четкий алгоритм действий для пациентов со значениями ЧСС на электрокардиограмме, пограничными с нормой. У пациента проводят подсчет ЧСС на стандартной электрокардиограмме, снятой в положении пациента лежа, и сравнивают со значениями перцентилей относительного

© Полякова Е.Б., 2023

Адрес для корреспонденции: Полякова Екатерина Борисовна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6028-1156

e-mail: e_polyakova75@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

возрастного распределения ЧСС [4, 5]. В зависимости от соответствия значений ЧСС ребенка значениям 5-го или 2-го перцентилей возрастного распределения ЧСС определяют необходимость амбулаторного наблюдения или госпитализации с подробным обследованием, а также определяют тактику лечения пациента — хирургическую или терапевтическую (рис. 1).

Так, если ЧСС на стандартной электрокардиограмме соответствует 5-му перцентилю или менее относительно возрастных норм, ребенка направляют под амбулаторное наблюдение детского кардиолога, стандартную электрокардиографию с целью оценки динамики ЧСС проводят 1 раз в год в течение не менее 5 лет. Выбор дальнейшей тактики ведения пациента осуществляется на основании исходов, как представлено на алгоритме: нормализация или повышение ЧСС, сохранение степени выраженности брадикардии, прогрессирование брадикардии.

При выявлении брадикардии со значениями ЧСС, равными 2-му перцентилю или менее относительно возрастных норм, рекомендуется наблюдение детского кардиолога, а также электрокардиографический контроль ЧСС 1 раз в 3 мес. В случае сохранения устойчивой брадикардии (ЧСС сохраняется на уровне ≤ 2 -го перцентиля) или прогрессирующего снижения ЧСС ребенка направляют на комплексное кардиологическое обследование с определением клинико-электрокардиографического варианта син-

дрома слабости синусового узла согласно общепринятым критериям [3, 4, 6].

Пациенту с I вариантом синдрома слабости синусового узла рекомендуется соответствующая терапия, а также наблюдение у детского кардиолога 1 раз в год с проведением стандартной электрокардиографии для оценки динамики ЧСС в течение не менее 5 лет. Если при катamnестическом осмотре констатируется прогрессирование брадикардии, дальнейшая тактика определяется в соответствии с представленным алгоритмом.

У детей с II–IV вариантами синдрома слабости синусового узла на основании результатов обследования оценивают наличие показаний к хирургическому лечению — имплантации постоянной системы электрокардиостимуляции — согласно общепринятым критериям [4]. Пациенты с показаниями к имплантации электрокардиостимулятора направляются на хирургическое лечение, а пациенты, у которых показания к имплантации пейсмекера отсутствуют, получают курсы комплексной терапии. В последнем случае пациенты находятся под наблюдением у детского кардиолога и дважды в год им проводится электрокардиография с оценкой ЧСС в течение не менее 5 лет.

В клинической практике в семьях с наследственными формами брадикардий предложенный алгоритм может включать также анализ значений ЧСС не только ниже 5-го или 2-го перцентилей, но и 25-й перцентиль возрастного распределения ЧСС. Такое расширение

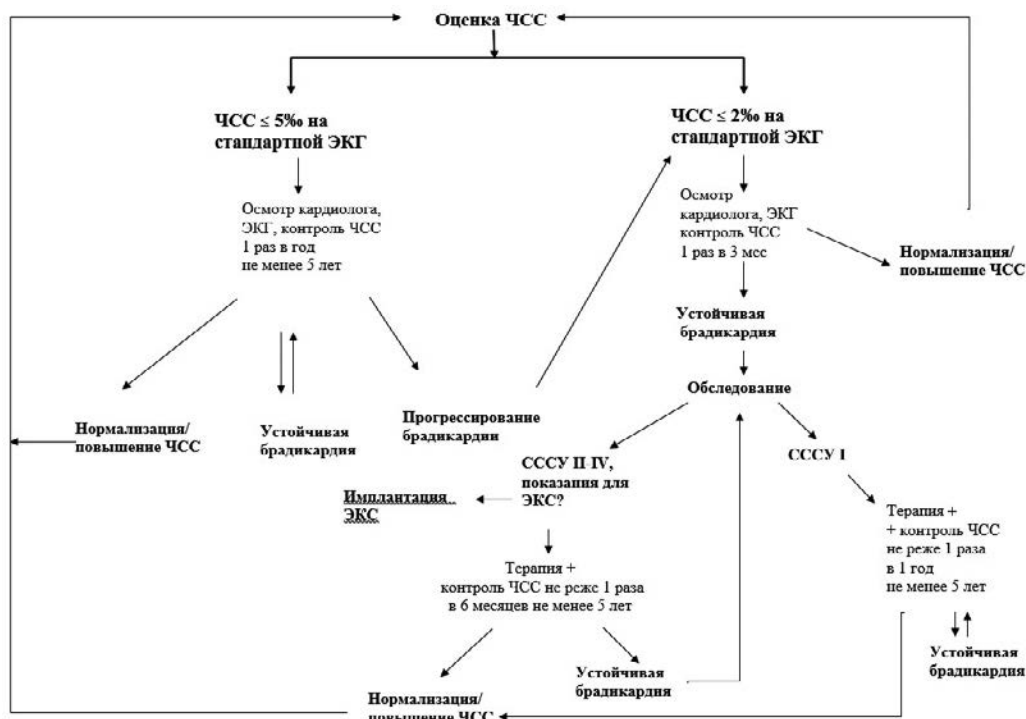


Рис. 1. Алгоритм диагностики, профилактики и ведения детей с синдромом слабости синусового узла и пограничной брадикардией.

ЧСС — частота сердечных сокращений; СССУ — синдром слабости синусового узла; ЭКС — электрокардиостимулятор.

Fig. 1. Algorithm for diagnosis, prevention and management of children with sick sinus syndrome and limitary bradycardia.

критериев брадикардии позволяет на самых ранних сроках предотвратить прогрессирование брадикардии и развитие угрожающих жизни ситуаций. Пациентам со значениями ЧСС на стандартной электрокардиограмме, равными 25-му перцентилю или менее относительно возрастных норм, рекомендуется осмотр детского кардиолога и контрольная электрокардиография 1 раз в 2 года. В случае снижения ЧСС $\leq$ 5-го перцентиля относительно возрастных норм дальнейшая тактика определяется в соответствии с представленным алгоритмом. В случае сохранения ЧСС на прежнем уровне, равном 25-му перцентилю или менее относительно возрастных норм, амбулаторное наблюдение продолжается. В случае нормализации ЧСС ($>$ 25-го перцентиля) ребенка выводят из-под амбулаторного наблюдения специалиста.

Рассмотрим применение алгоритма на примере двух клинических случаев.

Клинический случай №1. Девочка З., 5 лет. Родители молодые, здоровые. Девочка практически здорова, находится на учете по поводу брадикардии у кардиолога по месту жительства, у других специалистов не наблюдается. Электрокардиография проводилась ежегодно.

В возрасте 11 мес на стандартной электрокардиограмме определялся синусовый ритм, ЧСС 100–102 уд/мин, что соответствует 5-му перцентилю возрастного распределения (рис. 2). В дальнейшем ребенок проходил, согласно представленному алгоритму, ежегодный контроль с оценкой динамики ЧСС на основании стандартной электрокардиограммы. В возрасте 2 лет ЧСС составила 88 уд/мин (5-й перцентиль), в 3 года — 83–84 уд/мин (5-й перцентиль), в 4 года — 80 уд/мин (5-й перцентиль). На рис. 3 представлен фрагмент электрокардиограммы девочки в возрасте 5 лет, где значения ЧСС определяются также на уровне 5-го перцентиля и составляют 73 уд/мин.



Рис. 2. Фрагмент стандартной электрокардиограммы девочки З. в возрасте 11 мес.

Fig. 2. Fragment of a standard electrocardiogram of a girl Z., aged 11 months.

Таким образом, данный пример демонстрирует сохранение брадикардии на стабильном уровне, который соответствует 5-му перцентилю возрастного распределения ЧСС в течение нескольких лет, что не требует изменения в тактике ведения ребенка.

Клинический случай №2. Мальчик С., 5 лет. Мать — молодая, здоровая, данные об отце ребенка не представлены. Мальчик находится на учете по поводу брадикардии у кардиолога по месту жительства, также состоит на учете у отоларинголога

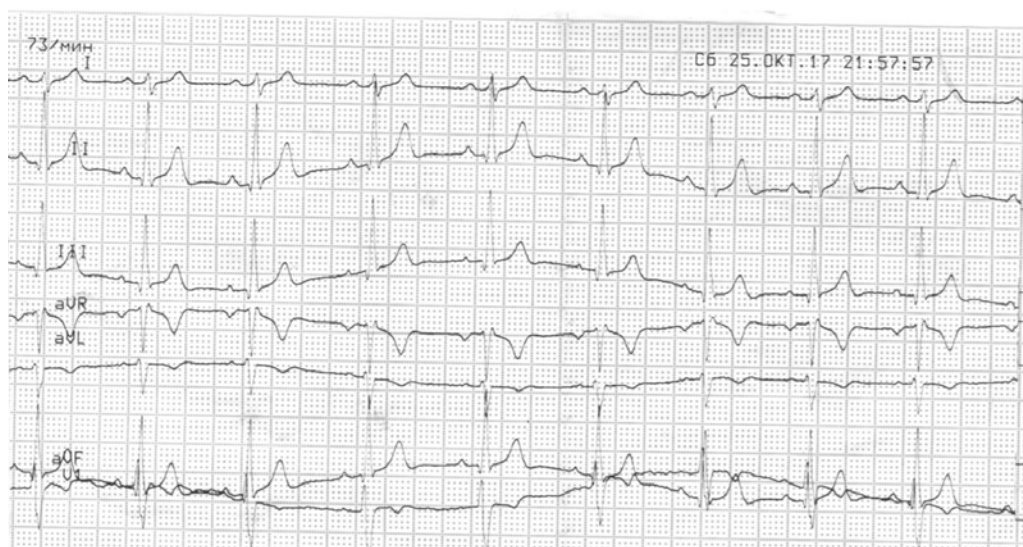


Рис. 3. Фрагмент стандартной электрокардиограммы девочки З. в возрасте 5 лет.

Fig. 3. Fragment of a standard electrocardiogram of a girl Z., aged 5 years.

по поводу хронического тонзиллита. Электрокардиография проводилась не ежегодно.

В возрасте 1 года на стандартной электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 125 уд/мин, что соответствовало 25-му перцентилю возрастного распределения (рис. 4). В возрасте 2 лет на электрокардиограмме определялась брадикардия с ЧСС 85 уд/мин (5-й перцентиль), в возрасте 5 лет — 70 уд/мин (2-й перцентиль). На рис. 5 представлен фрагмент повторной электрокардиограммы в возрасте 5 лет, выполненной с интервалом 3 мес, на которой констатируется усугубление брадикардии — ЧСС составляла 67 уд/мин и была ниже 2-го перцентиле. Кроме того, у ребенка появились жалобы на головокружение, усталость при физической нагрузке. Мальчику рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение по месту жительства,

где диагностирован синдром слабости синусового узла и выявлены показания к хирургическому лечению.

Данный пример представляет выявленное при динамическом наблюдении прогрессирование степени брадикардии с урежением пульса с 25-го до 2-го перцентиле возрастного распределения ЧСС, которое потребовало не только госпитализации пациента, но и его хирургического лечения.

Заключение

Вопросы наблюдения детей с синдромом слабости синусового узла традиционно вызывают сложности, в том числе в связи с неточностью формулировки самого понятия брадикардия и частого незнания врачами норм ЧСС у детей различного возраста. Кроме того, обязательным условием мониторинга детей с синдромом слабости синусового узла является

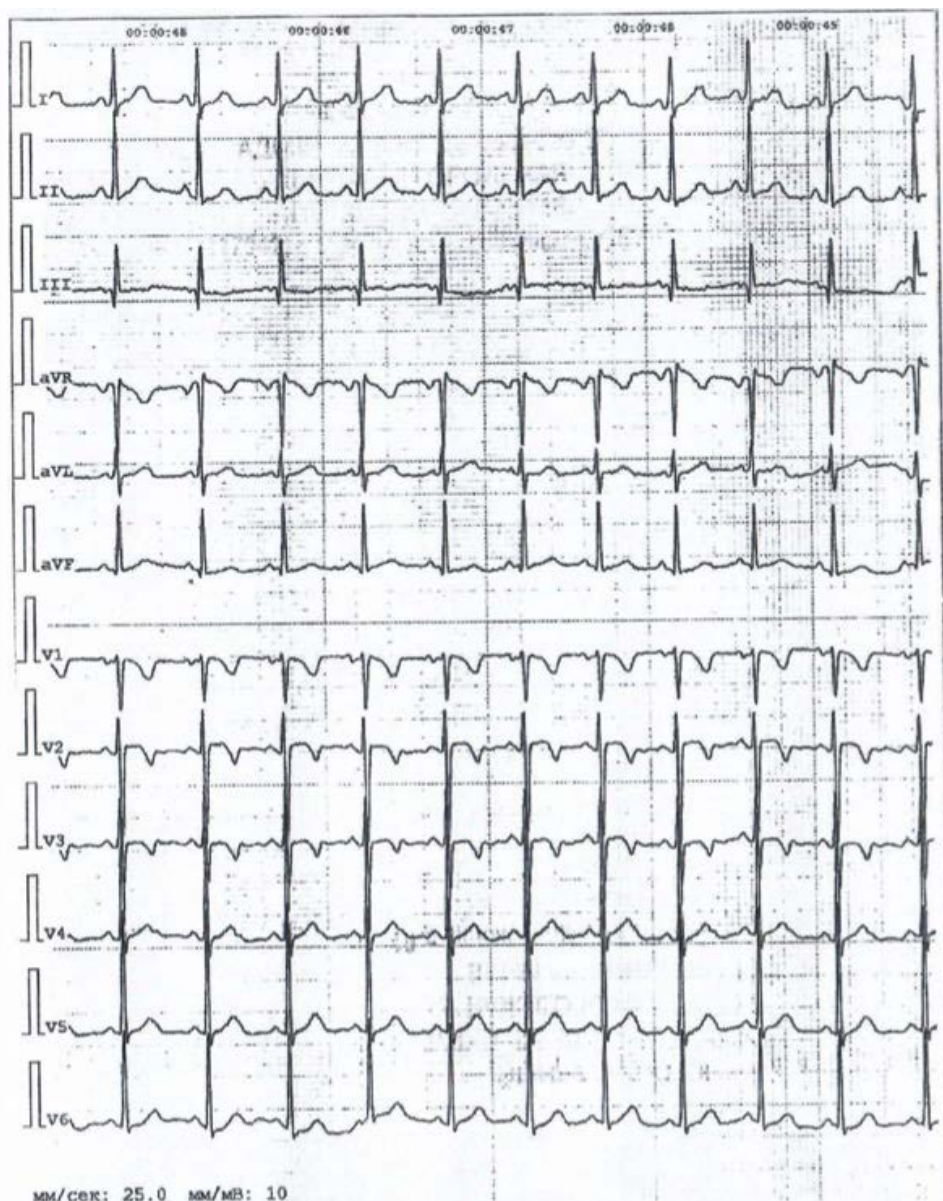


Рис. 4. Фрагмент стандартной электрокардиограммы мальчика С. в возрасте 1 года.

Fig. 4. Fragment of a standard electrocardiogram of a boy S., aged 1 year.

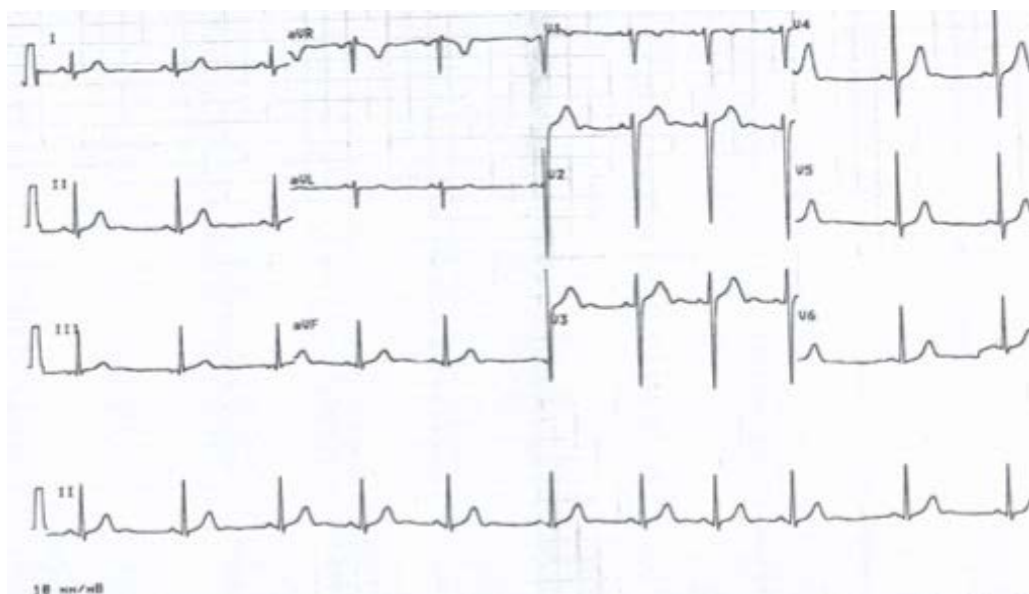


Рис. 5. Фрагмент стандартной электрокардиограммы мальчика С. в возрасте 5 лет.

Fig. 5. Fragment of a standard electrocardiogram of a boy S., aged 5 years.

правильная трактовка динамики ЧСС. Тенденция к нормализации или нормализация ЧСС относительно возрастных норм считается положительной динамикой течения заболевания, в то время как сохранение ЧСС на прежнем уровне относительно возрастных норм считается отсутствием отрицательной динамики. Помимо этого, оценивать ЧСС необходимо строго в соответствии с нормами различных электрокардиографических методик — стандартной электрокардиографии и холтеровского мониторирования, которые также имеют возрастные особенности.

Представленный алгоритм, учитывающий степень и устойчивость брадикардии, наглядно демонстрирует тактику ведения пациента при прогрессировании синдрома слабости синусового узла, которое может потребовать госпитализации ребенка с выраженной бради-

кардией. В данном алгоритме мы скорректировали представленную ранее схему, расширив анализируемые значения ЧСС со 2-го до 25-го перцентиля возрастного распределения. Это дает возможность применения указанного алгоритма как у здоровых детей для профилактики заболевания, так и для диагностики брадиаритмии у пациентов с самой различной сопутствующей патологией. Он может применяться на любой стадии заболевания пациента и не предполагает ограничений, кроме возраста. Четкая последовательность действий врача при выявлении брадикардии различной степени выраженности и устойчивости делает этот алгоритм доступным для применения любым врачом на этапе амбулаторного наблюдения и госпитализации с определением хирургической или терапевтической тактики лечения пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Егоров Д.Ф., Адрианов А.В. Диагностика и лечение брадикардии у детей. Санкт-Петербург: Человек, 2008; 320. [Egorov D.F., Adrianov A.V. Diagnosis and treatment of bradycardia in children. St. Petersburg: Chelovek, 2008; 320. (in Russ.)]
2. Kugler J. Sinus node dysfunction. Prog Pediatr Cardiol 1994; 3: 226
3. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва, 1999, 230. [Shkolnikova M.A. Life-threatening arrhythmias in children. Moscow, 230. (in Russ.)]
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с синдромом слабости синусового узла, 2016. [Federal clinical guidelines for providing care to children with sick sinus syndrome. (in Russ.)] <https://cardio-rus.ru/recommendations/all/?page=1> / Ссылка активна на 20.10.2023
5. Школьников М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. Москва: Пресс-арт, 2010, 231 [Shkolnikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinin L.A. Standard ECG parameters in children and teens. Moscow: Press-art, 2010; 231. (in Russ.)]
6. Школьников М.А., Ковалев И.А., Леонтьева И.В. Синкопальные состояния у детей. Москва: Мегapolis, 2016; 460. [Shkolnikova M.A., Kovalyov I.A., Leontyeva I.V. Syncopal seizures in children. Moscow: Megapolis, 2016; 460. (in Russ.)]

Поступила: 12.09.23

Received on: 2023.09.12

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность): сложности дифференциально-диагностического поиска

Е.С. Кешишян^{1,2}, Е.В. Тозлиян^{1,2}, А.В. Молокеедова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия

Autoimmune polyglandular syndrome of type 1 (hypoparathyroidism, adrenal insufficiency): difficulties in determining the differential and true diagnosis

E.S. Keshishian^{1,2}, E.V. Tozliyan^{1,2}, A.V. Molokoedova²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia

Представлены данные литературы, вопросы диагностики и методы лечения редкого генетического синдрома у детей — аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Подчеркнуты основные трудности при проведении дифференциального и постановке истинного диагноза этого заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение. Показана важность междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, электролитные нарушения, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, редкие заболевания.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Тозлиян Е.В., Молокеедова А.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность): сложности дифференциально-диагностического поиска. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 137–143. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-137-143

The paper gives the data available in the literature, diagnostic issues and current treatments a rare genetic syndrome in children — autoimmune polyglandular syndrome type 1. Emphasis is laid on major difficulties in the differential and true diagnosis of this disease. The author describes a clinical case. The article presents the importance of the interdisciplinary approach.

Key words: children, autoimmune polyglandular syndrome type 1, electrolyte imbalance, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, rare diseases.

For citation: Keshishian E.S., Tozliyan E.V., Molokoedova A.V. Autoimmune polyglandular syndrome of type 1 (hypoparathyroidism, adrenal insufficiency): difficulties in the differential and true diagnosis of this disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 137–143 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-137-143

Кредким (орфанным) болезням за последнее время привлечено внимание медиков различных специальностей в связи с тенденцией к увеличению их числа, усовершенствованием методов своевременной диагностики и появлением эффективных методов лечения. Редкие болезни — это встречающиеся с определенной частотой, угрожающие жизни

или хронические прогрессирующие заболевания, без лечения приводящие к смерти или инвалидизации больного. К числу редких относят врожденные и наследственные болезни, многие гематологические, эндокринные, онкологические и другие заболевания, имеющие как генетическое, так и ненаследственное происхождение. Более 80% редких болезней имеют в основе генетические нарушения, которые, как правило, манифестируют в раннем возрасте, поэтому более 50% всех пациентов — дети. При значительном разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений общим для большинства болезней является значительное сокращение продолжительности жизни пациентов. Так, около 30% детей с редкими (орфанными) заболеваниями не доживают до 5 лет [1–4]. Возможность как можно раньше диагностировать заболевание позволяет своевременно составить правильный план ведения пациента, скорректировать лечение, основываясь на понимании этиологии и патогенеза данного заболевания и в итоге предупредить возможные осложнения.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; гл. педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-6268-7782

Тозлиян Елена Васильевна — к.м.н., врач — детский эндокринолог, генетик Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; врач-детский эндокринолог Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-6268-7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Молокеедова Александра Васильевна — врач-педиатр, аллерголог-иммунолог Ильинской больницы, ORCID: 009-006-1361-8979

143421 Московская обл., поселение Ильинское, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Составление алгоритма ведения пациентов такой категории имеет большое значение для медицинской практики, в частности практики педиатра и узкопрофильного специалиста.

Одно из редких генетических заболеваний у детей, сопровождающееся полиорганными нарушениями, — аутоиммунный полиэндокринный (полигландулярный) синдром 1-го типа. Ввиду недостаточной его изученности возникают сложности в диагностике этого редкого заболевания. В связи с этим цель настоящей статьи — познакомить с ними врачей разных специальностей; показать сложности дифференциально-диагностического поиска; продемонстрировать на его примере необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению больных с полиорганными нарушениями.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (также известный как синдром Уитакера, синдром Близзарда и синдром аутоиммунного полигландулярного кандидоза—эктодермальной дистрофии — Auto-immune-Poly-Endocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy, APECED; мультиэндокринная недостаточность аутоиммунная с кандидозом — Multiple-Endocrine-Deficiency-Autoimmune-Candidiasis, MEDAC) — это редкий синдром аутоиммунных полиорганных нарушений, наряду с blastomycosis и ectodermal dystrophy [5]. Первое клиническое описание кандидополиэндокринного синдрома принадлежит английским врачам E.S. Thorpe и H.E. Handley [6], которые опубликовали в 1929 г. случай сочетания кандидоза и гипокальциемических судорог у четырехлетнего мальчика. В 1946 г. M.F. Leonard [7] представил случай гипопаратиреоза в сочетании с надпочечниковой недостаточностью у ребенка. В 1956 г. J. Whitaker и соав. [8] впервые описали три основных симптома, так называемую классическую триаду: хронический кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковую недостаточность. В 1980 г. на симпозиуме, посвященном аутоиммунным аспектам эндокринных болезней в Нью-Йорке, M. Neufeld и соавт. [9] предложили классификацию аутоиммунных полиэндокринных синдромов, в которой впервые были сформулированы клинические критерии диагностики кандидополиэндокринного синдрома, или аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа.

Патогенез и молекулярно-генетические основы аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа — уникальное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющее в основе патогенеза аутоиммунный процесс. В 1997 г. финской группой ученых (Finnish-German APECED consortium) был открыт ген *AIRE* (Auto-Immune REgulator), дефекты в котором приводят к развитию аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа (OMIM#240300). Ген *AIRE* кодирует белок — аутоиммунный регулятор, локализован

на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3) и состоит из 14 экзонов. Белок *AIRE* экспрессируется в медуллярных эпителиальных клетках тимуса и в лимфатических узлах. Описано более 50 различных мутаций гена *AIRE*, наиболее частые p. R257X (6 экзон), p. 109del13 (8-й экзон), p. R139X (3-й экзон); в России наиболее частая мутация у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа — p. R257X.

В 2006 г. были впервые исследованы аутоантитела к интерферону-омега у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа; эти аутоантитела в дальнейшем заняли важное место в диагностике заболевания. В патогенезе аутоиммунного полигландулярного синдрома играют ключевую роль аутоиммунная деструкция эндокринных желез; дебют заболевания в первые 10 лет жизни; классическая триада (описанная Дж. Уитакером): слизистокожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона). Классической триаде могут сопутствовать другие эндокринопатии (первичный гипогонадизм, значительно реже первичный гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа). Лечение при аутоиммунном полигландулярном синдроме включает заместительную терапию недостаточности эндокринных желез; при наличии кандидоза — противогрибковые препараты.

В соответствии с принятой классификацией аутоиммунный полигландулярный синдром может быть трех типов:

1-го типа — хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек; гипопаратиреоз; хроническая надпочечниковая недостаточность;

2-го типа — хроническая надпочечниковая недостаточность и хронический аутоиммунный тиреоидит и/или сахарный диабет;

3-го типа — хронический аутоиммунный тиреоидит и любая другая эндокринопатия, кроме хронической надпочечниковой недостаточности [10].

Частота развития аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа в различных популяциях. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа относится к очень редким (орфанным) наследственным заболеваниям. Данные о распространенности имеются только в некоторых странах Европы и США. В большинстве популяций описаны единичные случаи. Самая большая когорта пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа в мире с самым длительным периодом наблюдения была представлена финской группой ученых под руководством профессора Я. Перхеентупа (J. Perheentupa), которые в 1990 г. еще до открытия гена *AIRE* описали серию из 68 случаев заболевания. Таким образом, распространенность аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа в Финляндии составила 1:25 тыс. населения. Безусловно, Я. Перхеентупа и его коллег можно считать основоположниками изучения

Таблица 1. Распространенность аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа в некоторых странах мира

Table 1. The Frequency of autoimmune polyglandular syndrome type 1 in different countries

Страна	Частота
Иранские евреи	1:6000–9000
Финляндия	1:25 000
Сардиния (Италия)	1:14 000
Словения	1:43 000
Норвегия	1:80 000
Япония	1:10 000 000

глангулярного синдрома 1-го типа диктует дополнительное правило диагностики: достаточно одного из трех классических признаков, если у пациента имеется родственник первого порядка с установленным диагнозом аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа или типичными его симптомами.

Помимо трех основных компонентов, у пациентов с аутоиммунным полиглангулярным синдромом 1-го типа развиваются другие «малые» клинические проявления в различных вариантах. Это могут быть алоpecia, витилиго, гипоплазия зубной эмали, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, пернициозная анемия, сахарный диабет, первичный гипогонадизм, гипопитуитаризм на фоне аутоиммунного гипофизита, сухой кератит. Описаны и такие более редкие состояния, как аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная тромбоцитопения или красноклеточная аплазия [10]. Клиническая картина различается у разных пациентов по тяжести, числу

Таблица 2. Распространенность клинических проявлений при аутоиммунном полиглангулярном синдроме 1-го типа, %

Table 2. The frequency of different clinical symptoms in autoimmune polyglandular syndrome of type 1, %

Клинические проявления	Neufeld, 1981 г.	Betterle, 1998 г.	Perheentupa, 2002 г.	Россия (Петеркова, Орлова, 2005 г.)
Хронический кожно-слизистый кандидоз	73	83	100	82
Гипопаратиреоз	76	93	86	82
Хроническая надпочечниковая недостаточность	100	73	79	68
Алоpecia	32	37	40	27
Аутоиммунный гепатит	13	20	17	14
Мальабсорбция	22	15	21	18
Пернициозная анемия (B ₁₂ -дефицитная анемия)	13	15	31	11
Сахарный диабет	4	2	23	14
Гипогонадизм	17	43	72	7
Хронический аутоиммунный тиреоидит	11	2	18	18
Витилиго	8	15	26	9

этого редкого синдрома. Информация о частоте развития аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа в разных странах, по данным имеющихся на сегодняшний день публикаций, представлена в табл. 1.

Диагностика и клинические проявления аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа. Диагностика заболевания основана на наличии двух из трех классических критериев аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа:

- 1) хронический кожно-слизистый кандидоз,
- 2) гипопаратиреоз,
- 3) хроническая первичная надпочечниковая недостаточность.

Данные критерии проявляются у пациентов в 65–100% случаев в разном сочетании. Аутосомно-рецессивный тип наследования аутоиммунного поли-

компонентов (от одного до десяти), возрасту манифестации и временным промежуткам между появлением новых компонентов (табл. 2).

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа имеет полиморфную клиническую картину с поражением многих органов. Течение заболевания очень вариабельно и отличается числом компонентов, которые развиваются у одного пациента (от одного до более десяти), возрастом манифестации компонентов (от первых месяцев жизни до взрослого возраста). В связи с этим диагностика синдрома аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа запаздывает на несколько лет по отношению к времени манифестации первых компонентов.

Генетическая диагностика с определением мутаций в гене *AIRE* позволяет устанавливать диагноз раньше, чем сформировалась диагностическая диада

или триада компонентов, которые служат клиническими критериями диагноза. Многие из «неосновных» клинических компонентов, не входящих в классическую триаду, манифестируют раньше, чем основные, тем самым определяя категорию пациентов, которым необходимо проводить исследование гена *AIRE* (дети с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунной ангулярной (полиморфной) эритемой, аутоиммунной энтеропатией неясной этиологии). Наличие частой мутации в популяции (p. R257X) дает возможность проводить поэтапную генетическую диагностику.

Метод определения индекса нейтрализующих аутоантител интерферона-омега и -альфа-2 показал высокую эффективность, чувствительность и специфичность для диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа. Отмечается сильная взаимосвязь между наличием определенных органоспецифических аутоантител и развитием конкретных компонентов синдрома. Высокий индекс аутоантител к интерлейкину-22 коррелирует с наличием хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, высокий индекс аутоантител к 21-гидроксиллазе коррелирует с развитием хронической надпочечниковой недостаточности, высокий индекс аутоантител к NALP5 отмечается у большинства пациентов с гипопаратиреозом, а высокий индекс аутоантител к CYP1A2 коррелирует с развитием аутоиммунного гепатита у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа [9, 10].

Клинический случай. Ребенок С. родился от 2-й беременности, протекавшей физиологически, 2-х срочных родов. Масса тела 3990 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 б. Выписан домой на 3-и сутки. Вакцинация выполнена в полном объеме. Рос и развивался в соответствии со средними возрастными нормами, переносил острые респираторные инфекции, в 2 года — ветрянку оспу. В 1,5 и 3 года проводилось лечение зубов под наркозом в связи с тонкой эмалью и образованием кариеса. В 3 года при электрокардиографии перед наркозом выявлен эпизод удлинения интервала Q—T, было указано на необходимость консультации кардиолога. Однако на повторной электрокардиограмме изменения не выявлены и родители отказались от дальнейших обследований.

В возрасте 4 лет у ребенка в детском саду на фоне здоровья развился судорожный приступ. При электрокардиографии, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии с контрастом патология не выявлена, в связи с этим лечение не проводилось.

Через некоторое время у ребенка появились тики — моргания глазами и запинания в речи. При осмотре неврологом, логопедом органическая патология не выявлена, уровень когнитивного развития, коммуникация и ролевая фантазия были выше

возрастной нормы. В этот же период мама отметила потребность у ребенка в досаливании пищи. В возрасте 5,5 года на фоне вирусной инфекции (рвота 3 раза, жидкий стул 4 раза) при активном выпаивании ребенка регидратирующим раствором, в отсутствие гипертермии развился судорожный эпизод: генерализованные судороги длились около 5 мин, купировались самостоятельно, мама отмечала цианоз кожи. Дополнительное обследование не проводилось, мальчик не госпитализировался. На следующий день общее самочувствие ребенка было удовлетворительным, рвота купировалась, диарея стала уменьшаться, ребенок продолжал выпаивание.

Через 2 мес в игровой комнате, после полученного отказа в игре, вновь развились генерализованные судороги. Во время судорог получил травму головы (падение на плитку, удар затылочной областью). В стационаре выполнены электрокардиография и электроэнцефалография, по результатам которых патология не выявлена. При компьютерной томографии головного мозга определены немногочисленные мелкие кальцинаты в области базальных ядер с обеих сторон и в лобных долях (на границе серого и белого вещества); острой ишемии, геморрагических изменений, патологических образований в полости черепа не выявлено. Через 2 дня появились жалобы на головокружение и обмывание с разлитым цианозом; на следующий день повышение температуры тела, многократная рвота, жидкий стул, нарастание слабости. Пил охотно, общий объем выпитого за 8 ч — до 1600 мл, несмотря на это у ребенка продолжалась гипертермия до 40°C, на фоне которой вновь развился приступ генерализованных судорог продолжительностью около 3 мин с прикусыванием языка, потерей сознания, с самопроизвольным купированием. Приступ был расценен как фебрильные судороги. Однако улучшения состояния после купирования судорог не было, напротив, ребенок становился летаргичнее; по шкале комы Глазго состояние соответствовало 12 баллам. При обследовании в анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз до $14 \cdot 10^9/\text{л}$, выраженный палочкоядерный сдвиг — 10% и нейтрофилез — 60%, С-реактивный белок 65,7 мг/л. В показателях кислотно-основного состояния: BE 10,0, хлориды 89 ммоль/л (норма 95–106 ммоль/л), кальций ионизированный 0,79 ммоль/л (норма 1,05–1,23 ммоль/л), натрий 123 ммоль/л (норма 134–150 ммоль/л), лактат 3,48 ммоль/л (норма 0,00–2,00 ммоль/л), фосфор неорганический 1,91 ммоль/л (норма 1,26–1,86 ммоль/л).

В связи с изменениями при компьютерной томографии, сохраняющимися электролитными нарушениями (гипонатриемия, гипокальциемия) на фоне адекватной дотации микроэлементов, клинической картины, не укладывающейся в вирусную кишечную инфекцию, ребенок консультирован эндокринологом. Сочетание имеющейся картины с эпизо-

дами внезапных судорог без эпизодов по данным электроэнцефалографии, быстро прогрессирующее ухудшение состояния при каждой вирусной инфекции вплоть до развития судорог, отсутствие адекватной реакции на применение солевых растворов, а также повышенная потребность ребенка в поваренной соли, тонкая зубная эмаль и частый кариес, эпизод нарушений на электрокардиограмме в виде удлинения интервала QT потребовали проведения дифференциального диагноза состояний, проявляющихся стойкой гипокальциемией и гипонатриемией. Для уточнения диагноза назначено дообследование гормонального профиля: паратгормон, тиреотропный гормон, свободный Т4, кортизол, адренокортикотропный гормон, ренин, витамин D (табл. 3). В полученных результатах определено клинически значимое повышение уровня адренокортикотропного гормона >1250 пг/мл при норме до 128 пг/мл и ренина до 241 мкЕд/мл при норме до 77,52 мкЕд/мл, что свидетельствовало о первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка, а снижение уровня паратгормона до 0,3 пг/мл при норме от 11,8 пг/мл — о наличии у ребенка гипопаратиреоза.

По поводу первичной надпочечниковой недостаточности пациенту была назначена терапия гидрокортизоном в дозе 10 мг/сут и флудрокортизоном 0,05 мг/сут; по поводу гипокальциемии (вследствие гипопаратиреоза) назначена терапия активной (альфакальцидол) формой витамина D в дозе 0,5 мкг/сут, препарат кальция (карбонат кальция) 1000 мг/сут. На фоне лечения наступило клинически значимое улучшение состояния ребенка и нормализация лабораторных показателей в течение 2 дней.

Проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза: в гене *AIRE* обнаружены две патогенные мутации в гетерозиготном состоянии, р. R257X и р. A58V. Проведено исследование антител, характерных для аутоиммунного поражения надпочечников: к 21-гидроксилазе (у пациента титр антител

составил 649 ед/л при норме менее 57 ед/л), к интерферону-омега (у пациента титр антител 1481 ед/л при норме менее 200 ед/л), повышенный уровень которых служит дополнительным диагностическим маркером синдрома аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Проведено также исследование антител, специфичных для паратиреоидного специфического белка NALP5 (у пациента титр антител составил 774 ед/л при норме менее 65 ед/л), что коррелирует с развитием гипопаратиреоза при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа.

Таким образом, на основании клинической картины, динамики нарастания симптомов, обнаружения высокого титра антител к 21-гидроксилазе и интерферону-омега, выявления двух мутаций в гене *AIRE* был сформулирован заключительный диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность). Ввиду того что заболевание носит аутосомно-рецессивный характер, была обследована старшая сестра пациента, однако мутаций в гене *AIRE* у девочки не выявлено.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности постановки диагноза аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. У данного ребенка диагноз был предположен и поставлен уже при полностью развернутой картине надпочечниковой недостаточности с полиорганным поражением и стойкими электролитными нарушениями. Хотя предположить эндокринную патологию и провести дополнительное обследование можно было и ранее с учетом повторных эпизодов судорог на фоне полного здоровья и отсутствия патологических изменений на электроэнцефалограмме, необычно быстрой дегидратация ребенка даже при невыраженных симптомах потери жидкости (нечастые рвоты и диарея при оптимальном уровне выпаживания), выраженной

Таблица 3. Результаты исследования гормонального профиля и электролитов ребенка С. в момент криза

Table 3. The results of hormones and electrolytes of child C. in crisis

Гормоны, кальций, фосфор	Единица измерения	Референсные значения	18.05.2022	
			08:47	08:50
Кальций общий	ммоль/л	2,20–2,70		1,66
Ионизированный кальций	ммоль/л	1,05–1,23		0,96
Фосфор неорганический	ммоль/л	1,26–1,86		1,91
ТТГ	мМЕ/л	0,300–5,000		2,570
Т3 свободный	пмоль/л	3,00–9,14		4,63
Т4 свободный	пмоль/л	6,70–16,50		13,89
АКТГ	пг/мл	3–46	>1250	
Кортизол	мкг/л	21–128		48
Паратгормон	пг/мл	11,8–54,7		0,3
25-ОН витамин D	нг/мл	30,0–100,0		40,0

жажды (при невысоком уровне потерь ребенок очень охотно и с удовольствием пил соленый раствор), а также повышенной и нарастающей потребности в поваренной соли в сочетании с ранним кариесом и истончением зубной эмали и эпизодом удлинения интервала Q–T (хотя это нарушение при частых повторных электрокардиографиях не повторялось). Информирование врачей о таком редком, но тяжелом заболевании позволит своевременно предполагать и диагностировать синдром аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа, чтобы избежать таких угрожающих жизни состояний, как острая гипокальциемия и криз надпочечниковой недостаточности.

Дифференциальный диагноз основывается на анализе клинических и лабораторных данных. Псевдогипопаратиреоз обусловлен резистентностью органов-мишеней к паратгормону, при этом отмечаются высокий уровень паратгормона, снижение уровня кальция и повышение уровня фосфора. Рахитоподобные заболевания отличают от псевдогипопаратиреоза типичные рахитические (прогрессирующие) деформации скелета, характерные рентгенологические изменения и лабораторные данные: снижение уровня кальция, фосфора и повышение уровня паратгормона.

Лечение пациентов с синдромом включает прежде всего диетологическую коррекцию с ограничением употребления фосфора, которым богаты морепродукты, сыр, молоко, бобовые (зеленый горошек), говяжья печень, орехи; использование активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол): начальная доза при уровне $\text{Ca}^{2+} < 0,8$ ммоль/л составляет 1–1,5 мкг/сут, при уровне $\text{Ca}^{2+} 0,8–1,0$ ммоль/л — 0,5–1 мкг/сут. Подбор дозы строго индивидуален, раз в 3 дня требуется контроль уровня ионизированного кальция в крови, критерием адекватности служит уровень Ca^{2+} в крови не выше середины границ нормы (~1,2 ммоль/л), затем — кон-

троль 1 раз в 2–4 нед, при стабильном уровне — 1 раз в 3 мес. Препараты кальция рекомендованы в дозе 500–2000 мг/сут. При возникновении гипокальциемических судорог показано внутривенное введение растворов кальция (10% глюконат кальция). При функциональной недостаточности других желез назначают заместительную терапию соответствующими гормонами.

Заключение

Редкие (орфанные) заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре врожденной и наследственной патологии человека. Диагностика, в том числе пренатальная, редких заболеваний представляет большую медицинскую, научную и социальную значимость. Установление диагноза больному ребенку позволяет семье не только определить наличие или отсутствие наследственной патологии, но и получить аргументированную медико-генетическую консультацию по поводу прогноза потомства и рекомендации пренатальной диагностики конкретного заболевания. Это может стимулировать родителей к новой беременности, которая будет протекать при гарантированном благоприятном прогнозе здоровья будущего ребенка. Алгоритм лечения детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа позволяет своевременно обнаружить нарушения органов и систем, характерные для этого синдрома, и скорректировать план диагностики и лечения ребенка. Мультидисциплинарный подход к ведению детей с такой патологией ускоряет диагностику, повышает эффективность лечения, сокращает сроки реабилитации и тем самым улучшает качество жизни ребенка. Эффективность реабилитации зависит от правильной координации действий врачей различных специальностей. Мультидисциплинарный подход является «золотым стандартом» и современной моделью помощи пациентам с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения 2018; 71(4): 154–160. [Volkova N.S., Aksu A. Rare diseases and legal regulation in Russia and abroad. Zhurnal zarubezhnogo zakonodatelstva i sravnitel'nogo pravovedeniya 2018; 71(4): 154–160. (in Russ.)]
2. Чичерин Л.П., Прокофьева Я.А. Современные проблемы орфанных заболеваний. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко 2019; 1: 118–124. [Chicherin L.P., Prokofjeva Ja.A. Modern problems of orfan diseases. Bulletin Natsionalnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshestvennogo zdorovya 2019; 1: 118–124. (in Russ.)]
3. Berry S.A., Coughlin C.R. 2-nd, McCandless S., McCarter R., Seminara J., Yudkoff M., LeMons C. Developing interactions with industry in rare diseases: lessons learned and continuing challenges. Genet Med 2020; 22(1): 219–226. DOI: 10.1038/s41436-019-0616-9
4. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 2: 4–8. [Novikov P.V. Problem of rare orfan genetic diseases in children in Russia and the way of its solution. Rossyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2012; 2: 4–8. (in Russ.)]
5. Neufeld M., Blizzard R.M. Polyglandular autoimmune disease. In: Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders. Editors A. Pinchera, D. Doniach, G.F. Fenzi, L. Bachieri New York: Academic Press, 1980; 357–326
6. Thorpe E.S., Handley H.E. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four-one-half years. Am J Dis Child 1929; 80: 1479–1480

7. Leonard M.F. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. J Clin Endocrinol Metab 1946; 6: 493–495
8. Whitaker J., Landing B.H., Esselborn V.M., Williams R.R. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. J Endocrinol 1956; 16: 1374–1387. DOI: 10.1210/jcem-16-10-1374
9. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine (Baltimore) 1981; 60: 355–362. DOI: 10.1097/00005792-198109000-00003
10. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(4): 1049–1055. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Маргарита Владимировна Жилинская — детский врач и ученый (к 100-летию со дня рождения)

Б.А. Кобринский¹⁻³

¹ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Margarita Vladimirovna Zhilinskaya — pediatrician and scientist (on the 100th anniversary of her birth)

В.А. Kobrinskii¹⁻³

¹FRC Computer Science and Control, RAS, Moscow, Russia;

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

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Статья посвящена жизни и научному пути доктора медицинских наук, профессора Маргариты Владимировны Жилинской, руководителю первого в России и СССР отдела ЭВМ-диагностики в педиатрии, созданного в 1970 г. по ее инициативе.

В течение 5 лет до этого она была Главным внештатным педиатром Министерства здравоохранения РСФСР.

Новое направление деятельности явилось продолжением исследований по применению математических методов в клинической работе. В отделе активно разрабатывались и внедрялись методы планирования исследований, оценки информативности признаков, множественные связи признаков в анализе патогенеза заболеваний, для чего был разработан метод корреляционных плеяд.

Основной парадигмой уже на первом этапе работы отдела была комплексная количественная оценка состояний детского организма, математический анализ факторов риска и формирования на этой основе групп риска возникновения заболеваний у детей. Параллельно создавались компьютерные программы для дифференциальной диагностики и оценки эффективности лечения.

Сотрудниками отдела были проведены комплексные исследования в области разработки компьютерных систем для оперативного и углубленного анализа младенческой смертности. Впервые был реализован математический аппарат для количественной оценки вклада качественных признаков в исход заболевания.

Исследования, проведенные под научным руководством М.В. Жилинской в 1970–1979 гг., заложили основу для создания в последующем автоматизированной системы диспансеризации детского населения и многочисленных систем для диагностики заболеваний.

Ключевые слова: ЭВМ-диагностики в педиатрии, математические методы исследования, анализ факторов риска заболевания, автоматизированная система диспансеризации.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Маргарита Владимировна Жилинская – детский врач и ученый (к 100-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 144–147. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–144–147

The article is devoted to the life and scientific career of Margarita Vladimirovna Zhilinskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the first department of computer diagnostics in pediatrics in Russia and the USSR created in 1970 on her initiative.

For 5 years before that, she was the Chief Freelance Pediatrician of the Ministry of Health of the RSFSR.

The new area of activity was a continuation of research on the application of mathematical methods in clinical work. The department actively developed and implemented methods for planning research, assessing the informativeness of signs, multiple connections of signs in the analysis of the pathogenesis of diseases, for which the method of correlation pleiades was developed.

The main paradigm in as early as the beginning of the department's activity was a comprehensive quantitative assessment of the conditions of the child's organism, mathematical analysis of risk factors and the formation of risk groups for diseases in children on this basis. At the same time, computer programs were created for differential diagnosis and evaluation of treatment effectiveness.

Employees of the department conducted comprehensive research in the field of developing computer systems for rapid and in-depth analysis of infant mortality. For the first time, a mathematical apparatus was implemented to quantify the contribution of qualitative characteristics to the outcome of the disease.

Research conducted under the scientific guidance of M.V. Zhilinskaya in 1970–1979 laid the ground for the subsequent creation of an automated system for clinical examination of pediatric population and numerous systems for disease diagnosing.

Key words: Computer diagnostics in pediatrics, mathematical methods in clinical work, mathematical analysis of risk factors, automated system for clinical examination.

For citation: Kobrinskii B.A. Margarita Vladimirovna Zhilinskaya — pediatrician and scientist (on the 100th anniversary of her birth) . Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(6): 144–147 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–144–147

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зав. отделом систем интеллектуальной поддержки принятия решений Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского

медицинского университета им. Н.И. Пирогова, соруководитель магистратуры «Интеллектуальные технологии в медицине» на факультете вычислительной математики и кибернетики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000–0002–3459–8851
e-mail: kba_05@mail.ru

Маргарита Владимировна Жилинская (рис. 1) родилась 15 сентября 1923 г. Ее путь в медицину начался еще до поступления в медицинский институт. В ночь на 22 июля 1941 г., во время первой бомбежки Москвы, вчерашняя десятиклассница стала санитаркой хирургического госпиталя, помогала делать перевязки раненым. Став медсестрой, она ночами дежурила, а днем училась в I Московском медицинском институте, который закончила с отличием в 1947 г. Среди многих специальностей Маргарита Владимировна выбрала педиатрию и поступила в ординатуру на кафедру детских болезней I Московского медицинского института, заведующей которой в то время была известный педиатр профессор Юлия Фоминична Домбровская.

В 1950 г. Маргарита Владимировна Жилинская пришла на работу в Государственный научно-исследовательский педиатрический институт Минздрава РСФСР (позднее Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, а ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева), где прошли все дальнейшие годы ее клинической и научной работы до выхода на пенсию в 1979 г.

В 1953 г. она, младший научный сотрудник отдела патологии раннего возраста, руководителем которого была Татьяна Александровна Лебединская, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1960 г. утверждена в звании старшего научного сотрудника. Основная область научных интересов Маргариты Владимировны — болезни крови у детей; ею была разработана система организации профилактики и лечения анемий. Много сил было отдано лечению лейкозов. Дни, а иногда и ночи проводила она в отделении, где лежали дети с лейкозами (на базе детской больницы №15 в Савельевском переулке). Ее любовь к детям проявлялась как в усилиях по спасению их жизней, так и в помощи по преодолению страха этих тяжело больных детишек перед проведением необходимых лечебных процедур. Маргарита Владимировна помнила известные и умела быстро придумывать новые сказки для разных случаев. Она умела отвлечь ребенка, рассказывая ему в момент укола: *«Колобок подпрыгнул и улетел в небо... Он был очень храбрый, этот Колобок... Ну вот, а ты боялся укола ... Видишь, совсем не больно!»*

Кипучая энергия, которой всегда отличалась Маргарита Владимировна Жилинская, позволила ей одновременно выполнять большой объем порученных дел. Трудно представить, как ей удавалось справляться с «девятым валом» задач. В 1966 г. она становится главным педиатром Минздрава Российской Федерации и одновременно ученым секретарем института: поездки по регионам России, связанные с необходимостью вникать в многочисленные организационные и лечебно-диагностические проблемы педиатрической службы страны и необходимость

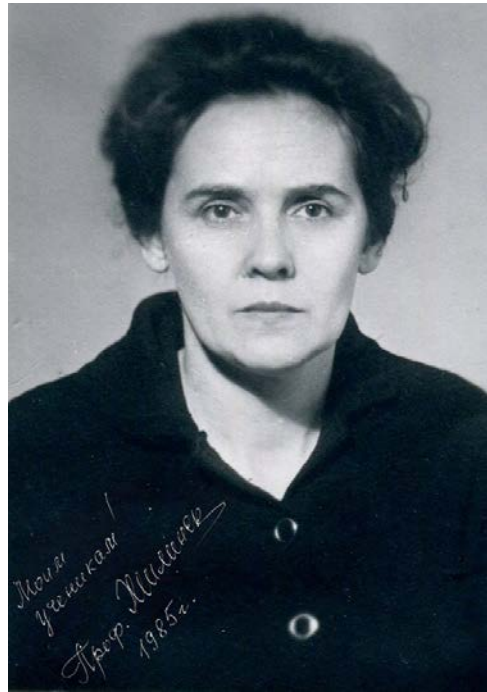


Рис. 1. М.В. Жилинская (1985)

в то же время погружаться в решение научных задач, связанных с выполнением исследований, проводимых разными отделами института, выполнением диссертационных работ, подготовкой заседаний ученого совета института. И одновременно лечебная деятельность, что было отмечено благодарностью Министерства здравоохранения СССР «за многочисленную консультативную помощь детям по Республиканской станции санитарной авиации». Несмотря на эту нагрузку, М.В. Жилинская завершает работу над докторской диссертацией на тему «Некоторые патогенетические особенности и принципы терапии алиментарно-инфекционных анемий у детей раннего возраста», при выполнении которой освоила и использовала методы клинической биохимии, близнецовый метод для выяснения роли наследственного предрасположения, математико-графические методы, предложила метод многомерной кодированной диаграммы. Хотя тогда Маргарита Владимировна вряд ли предполагала, что интерес к математическому анализу данных в дальнейшем приведет к крутому повороту в ее научной деятельности. Но это было впереди. А после защиты докторской диссертации ей было предложено возглавить методический отдел, направлениями ее научной деятельности в котором были методики планирования исследований и научного эксперимента, методы оценки циркадных ритмов и функционального состояния ребенка. С этого времени М.В. Жилинская активно работает над вопросами использования математических методов в педиатрии. Но деятельность в качестве главного педиатра, члена бюро и президиума Ученого медицинского совета Минздрава РСФСР продолжалась до 1971 г. Это отнимало массу времени и сил, но расширяло кругозор, заставляло вникать в широкий

круг педиатрических проблем с научной, практической и организационной точек зрения, что оказалось крайне полезным в дальнейшей деятельности.

Интерес к применению математических методов, понимание значимости объективных оценок и выявления многочисленных связей, характеризующих функционирование организма, привели Маргариту Владимировну Жилинскую к мысли о необходимости создания специального подразделения, которое должно заниматься этими проблемами. Это нашло не только понимание, но и горячую поддержку директора института, профессора Юрия Евгеньевича Вельтищева. И в 1970 г. в СССР был создан первый в педиатрии отдел ЭВМ-диагностики, руководителем которого стала М.В. Жилинская (с 1975 г. — отделение математического моделирования и прогнозирования).

В первый период работы отдела активно внедрялись новые приемы и методы статистического контроля качества исследований, расчета информативности признаков, центильных шкал, корреляционных плеяд в анализе патогенеза и ведущих синдромов. Для решения многообразных вопросов применения математических методов в клинической педиатрии был необходим тандем медиков и математиков. Маргарита Владимировна обращалась в различные технические высшие учебные заведения и нашла отклик в Московском институте электроники и математики. Была сформирована программа производственной практики студентов факультета прикладной математики по курсу вычислительной математики и прогнозированию в медицинских исследованиях на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. При консультативном участии М.В. Жилинской был выполнен и успешно защищен ряд дипломных работ по прикладной математике, после чего в 1974–1975 гг. отдел пополнился математиками, которые в процессе подготовки дипломных работ начали знакомиться с особенностями медицинской предметной области, что позволило им затем успешно решать различные новые задачи. Так, в 1976 г. Л.А. Скрипкиной была защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которой для дифференциальной диагностики нефропатий, протекающих с синдромом гематурии, был применен последовательный анализ Вальда. Руководителями этой работы были профессора М.В. Жилинская и М.С. Игнатов.

Научные направления отделения математического моделирования и прогнозирования включали методологию и вопросы планирования эксперимента; установление связи показателей, характеризующих патогенез заболеваний; комплексную количественную оценку состояний детского организма; математический анализ факторов риска и программы формирования групп риска возникновения заболеваний у детей; дифференциальную диагностику и оценку эффективности лечения. С 1975 по 1979 г. до завершения работы М.В. Жилинской в институте под ее руководством

осуществлялась разработка аппарата для многофакторной оценки риска возникновения заболеваний, что послужило базой для последующих исследований в области создания автоматизированной системы диспансерного наблюдения и мониторинга здоровья детского населения. Она возглавила комплексные исследования в области разработки математических систем диагностики, прогнозирования, эффективности лечения и исходов заболевания у детей.

В педиатрической практике широкое применение нашли результаты работ отделения по автоматизации оперативного и углубленного математического анализа детской смертности. Это была разработка как новых методов количественной объективной оценки факторов критического риска, так и программных продуктов, которые, в соответствии с приказом Минздрава РСФСР, были разработаны и внедрены в практику работы ряда регионов России. Решение этих вопросов в то время представляло значительный шаг вперед и позволило ввести математические методы в клиническую медицину для получения объективных оценок изучаемых факторов и организации последующих направленных воздействий, способствовавших снижению детской смертности.

Под руководством М.В. Жилинской были подготовлены методические рекомендации: «Методы планирования исследований и научного эксперимента в педиатрии» (1976) и «Использование математических методов в комплексной оценке состояний детского организма» (1977). Глава в «Справочнике по функциональной диагностике в педиатрии», написанная М.В. Жилинской, содержала рекомендации по математическим методам обработки результатов функциональных исследований и номограммы, которые в течение многих лет служили пособием для врачей при проведении исследований. Ею опубликовано около 50 работ по вопросам использования математических методов в медицине. Кроме того, математические методы были реализованы в виде лекционного курса для научных сотрудников, аспирантов, ординаторов и врачей института. В 1972 г. по инициативе М.В. Жилинской была создана постоянно действующая школа для научных сотрудников института по применению математических методов и ЭВМ в клинической практике. В течение многих лет М.В. Жилинская руководила методологическим семинаром «Философские проблемы медицинской кибернетики».

Много внимания Маргарита Владимировна уделяла пропаганде применения математических методов в педиатрии, разъяснению цели и задач медицинской кибернетики (как тогда называли то, что сегодня носит название информатики). Это были выступления на конференциях, лекции по линии общества «Знание». В 1979 г. по приглашению Минздрава Узбекской ССР состоялась поездка профессора М.В. Жилинской, Г.С. Большаковой и Б.А. Кобринского с серией лекций, встреч с медиками и математиками в Академии наук Узбекистана и выступлением

по телевидению с объяснением важности применения методов математики и математических моделей в анализе сложных вопросов патогенеза детских болезней.

Отношение к сотрудникам и в то же время к важности своевременного и полноценного выполнения научных работ отразилось в ЗАПОВЕДЯХ, адресованных Маргаритой Владимировной Жилинской продолжателю ее дела:

1. Твоя задача проводить общую техническую политику и решать ежедневно возникающие затруднения.

2. Будь внимателен к критике и улучшающим предложениям, даже если непосредственно тебе они ничего не дают.

3. Будь внимателен к чужому мнению, даже если с твоей точки зрения оно неверно.

4. Имей бесконечное терпение.

5. Будь вежлив, никогда не раздражайся.

6. Будь кратким.

7. Будь справедлив, особенно в отношениях с подчиненным.

8. Не делай замечаний подчиненному в присутствии третьего лица.

9. Всегда благодари подчиненного за хорошую работу.

10. Никогда не делай сам того, что могут сделать твои подчиненные, за исключением тех случаев, когда это связано с опасностью для жизни.

11. Выбор и обучение подчиненного лица всегда более благородная задача, чем выполнение дела самому.

12. Если то, что делают сотрудники, в корне не расходится с твоим мнением, давай максимальную свободу действий.

13. Не спорь по мелочам, мелочи затрудняют общую работу.

14. Не бойся, если твои подчиненные способнее тебя, а гордись такими подчиненными.

15. Если твои распоряжения оказались ошибочными — признай свои ошибки.

16. Никогда не используй своей власти до тех пор, пока все остальные средства не использованы, но в этом последнем случае применяй власть в максимально возможной степени.

17. Всегда старайся во избежание недоразумений давать распоряжения в письменном виде.

В течение многих лет М.В. Жилинская являлась членом правлений Всесоюзного, Всероссийского и Московского обществ детских врачей, членом редакционной коллегии журнала «Семья и школа» по медицинским вопросам. Награждена значком «Отличнику здравоохранения» и медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина».

Борьба за жизнь детей прошла через всю жизнь Маргариты Владимировны: от помощи у постели

Поступила: 02.10.23

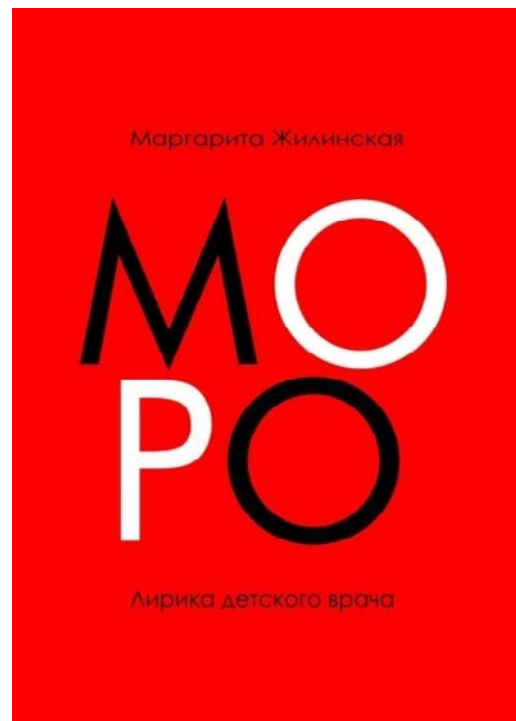


Рис. 2. Книга стихов и прозы М.В. Жилинской «Моро» (2023).

больного ребенка до помощи детям через разработку компьютерных программ поддержки врачебных решений педиатров. Но кроме огромной клинической, научной, организационной работы, в ее жизни было еще и художественное творчество — стихи и рассказы. И в них тоже отражалась ее любовь к детям, борьба за их жизнь. Это особенно ярко проявилось в стихотворении «Диплом №135»:

Возьмите у меня диплом врача...
Я не могу, я не имею права видеть,
Как стекленеют детские глаза,
А смерти иной
Прозрачно покрывает кожу лба,
И холод, могильный холод приходит,
Чтобы остаться навсегда.
Возьмите у меня диплом врача...
Нет, не верьте мне, я лгу.
На свете пролито так много детской крови.
Я объявляю, смерть, тебе войну.

Итогом стала книга стихов и прозы «Моро», изданная уже после ее смерти (10 февраля 2005 г.), в которой собраны публикации из газет и журналов (рис. 2).

Возвращаясь к научным заслугам Маргариты Владимировны Жилинской, необходимо отметить, что ее предвидение и инновационное решение о создании в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии в 1970 г. отдела ЭВМ-диагностики позволило в дальнейшем решить масштабные задачи и вывело Институт в лидеры по направлению медицинской информатики.

Received on: 2023.02.10

Резолюция совета экспертов по вопросу применения растительных лекарственных препаратов при инфекциях мочевыводящих путей у детей

Resolution of the expert council on the use of herbal medicines for urinary tract infections in children

15 апреля 2023 г. в Москве ведущие эксперты в области детской нефрологии, урологии, педиатрии и клинической фармакологии обсудили действующие подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей в рамках Экспертного совета «Доказательная фитотерапия инфекций мочевыводящих путей у детей».

С учетом проблемы нерационального применения антибиотиков на амбулаторном этапе, растущей угрозы антибиотикорезистентности, целесообразности междисциплинарного подхода к лечению инфекций мочевыводящих путей, актуальности темы ведения детей и подростков с инфекциями мочевыводящих путей как для врачей общей практики, так и для узких специалистов, Экспертным советом

Участники совещания экспертов:

В.В. Длин — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе в педиатрии, заведующий отделом наследственных и приобретенных болезней почек ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

С.Н. Зоркин — д.м.н., проф., зав. урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации; и.о. рук. отдела трансплантации органов детям ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва)

О.Л. Чугунова — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

И.Н. Захарова — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

М.В. Журавлева — д.м.н., проф., гл. внештатный специалист — клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. дир. центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (Москва)

А.В. Еремеева — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

В.И. Кириллов — д.м.н., проф. кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва)

Г.М. Летифов — д.м.н., проф. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону)

Т.Л. Настаушева — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж)

М.В. Эрман — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург)

обсуждались необходимость пересмотра и дополнения клинических рекомендаций «Инфекция мочевыводящих путей у детей» (ID: 281) с целью включения в стандарты лечения адекватной патогенетической и симптоматической терапии, используемой на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [1].

Стандартизованный растительный лекарственный препарат на основе травы золототысячника, корня любистока и листьев розмарина (Канефрон Н), раствор для приема внутрь, разрешен к применению в соответствии с одобренной инструкцией у детей в возрасте с 1 года, а таблетки, покрытые оболочкой, разрешены к применению с возраста 6 лет. Лекарственный препарат зарегистрирован и обращается на российском рынке с 1994 г., за это время накоплен большой опыт его применения в педиатрической практике. Выполнено более 25 клинических и наблюдательных исследований, показавших эффективность и высокий профиль безопасности данного лекарственного средства у детей в возрасте от 1 года и подростков (см. Приложение).

Канефрон Н зарегистрирован к применению в комплексной терапии по следующим показаниям [2]:

- лечение хронических инфекций мочевого пузыря (цистита) и почек (пиелонефрита);
- при неинфекционных хронических воспалениях почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит);
- в качестве средства, препятствующего образованию мочевых камней (также после удаления мочевых камней).

Благодаря комплексному эффекту активных веществ, содержащихся в лекарственных растениях в составе Канефрон Н, препарат оказывает противовоспалительное, спазмолитическое, противомикробное и мочегонное действие, что особенно актуально в терапии и профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей [2–5]. Применение фитопрепарата по завершении стандартной схемы антимикробной терапии позволяет пролонгировать противомикробное воздействие, а также дополнительно оказывает противовоспалительное действие, что особенно ценно при вторичных и рецидивирующих хронических процессах в тубулоинтерстициальной ткани почек и мочевыводящих путях [6–8].

Ранее в федеральных клинических рекомендациях от 2015 г. имелось указание на возможность использования фитотерапии бактерицидного действия в качестве профилактики инфекций мочевыводящих

путей у детей из групп риска (уровень доказательности — D) [9]:

- наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса 2–5-й ст.;
- рецидивы инфекции мочевыводящих путей;
- тяжелые аномалии развития мочевыводящих путей до хирургической коррекции.

В настоящее время препарат Канефрон Н включен в клинические рекомендации Минздрава РФ «Цистит у женщин» (ID: 14), а также в немецкие национальные рекомендации «Инфекции мочевыводящих путей в детском возрасте — диагностика, терапия и профилактика» (S2K-guideline) как альтернативное средство лечения рецидивирующего цистита у подростков 12 лет и старше и в качестве средства профилактики рецидивов инфекции у детей школьного возраста и подростков [10, 11]. Степень данных рекомендаций — «сильная», согласно градации, принятой в Германии.

В ходе дискуссии был рассмотрен вопрос о целесообразности включения растительного лекарственного препарата Канефрон Н, содержащего траву золототысячника, корень любистока и листья розмарина, в клинические рекомендации Минздрава РФ «Инфекция мочевыводящих путей у детей» (ID: 281) [1]. По результатам обсуждения в своей резолюции Экспертный совет выдвинул следующие предложения.

- Рекомендовать дополнить раздел 2.3 «Лабораторные диагностические исследования» информацией, что в случае выявления у ребенка при общепринятом лабораторном обследовании так называемых минимальных отклонений в анализах мочи нецелесообразно начинать терапию с назначения антибактериальных препаратов до получения результатов микробиологического исследования мочи ввиду опасности селекции резистентных микроорганизмов и эрадикации потенциально протективных штаммов. В качестве препарата выбора с целью профилактики инфекций мочевыводящих путей при выявлении

указанных отклонений в анализах мочи у детей, особенно в случае выявления вульвита, баланита, баланопостита рекомендовать использование растительного лекарственного препарата на основе травы золототысячника, корня любистока и листьев розмарина (Канефрон Н).

- Рекомендовать дополнить действующие клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей» (ID: 281) в разделе 3 «Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» информацией о целесообразности назначения растительного лекарственного препарата на основе травы золототысячника, корня любистока и листьев розмарина (Канефрон Н, раствор для приема внутрь; таблетки, покрытые оболочкой) в сочетании с антибактериальной терапией курсами от 2 до 6 нед с целью повышения эффективности терапии и снижения риска развития рецидивов.

- Рекомендовать дополнить раздел 5 «Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики» информацией о целесообразности курсового назначения от 2 до 6 нед комплексного растительного препарата Канефрон Н (раствор для приема внутрь; таблетки, покрытые оболочкой) в качестве противорецидивной терапии у детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, течением вторичного пиелонефрита на фоне выраженных нарушений уродинамики и/или клинически значимых метаболических изменений.

В связи с невозможностью идентичного воспроизведения растительных лекарственных средств как препаратов биологического происхождения рекомендовать использовать в клинических рекомендациях коммерческие наименования препаратов, подтвердивших эффективность и безопасность в клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клинические рекомендации МЗ РФ (KR281). Инфекция мочевыводящих путей у детей. 2021. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) / Ссылка активна на 18.10.2023 [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (KR281). Urinary tract infection in children. (in Russ.)]
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Канефрон® Н: таблетки, покрытые оболочкой, от 22.04.2022; раствор для приема внутрь, от 12.04.2022 [Patient information leaflet for medical use of the medicinal product Canephron® N film-coated tablets dated 22.04.2022; oral solution dated 12.04.2022. (in Russ.)]
3. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Педиатрическая фармакология 2007; 4(5): 38–40. [Voznesenskaya T.S., Kutafina E.K. Herbal medicine in the treatment of urinary tract infections in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2007; 4(5): 38–40. (in Russ.)]
4. Эрман М.В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2014; 2(10): 18–22. [Erman M.V. Herbal medicine in the treatment of urinary tract infections in children *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya* 2014; 2(10): 18–22. (in Russ.)]
5. Летифов Г.М., Кривоносова Е.П. Место Канефрона Н в комплексной терапии инфекции мочевой системы и дисметаболических нефропатий у детей. Практика педиатра 2017; март–апрель: 10–14 [Letifov G.M., Krivonosova E.P. The place of Canephron N in the complex therapy of urinary tract infections and dysmetabolic nephropathies in children. *Praktika pediatria* 2017; March–April: 10–14. (in Russ.)]
6. Вялова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Гриценко В.А. О лечении и профилактике рецидивов инфекции мочевой системы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(6): 77–80. [Vyalkova A.A., Zorin I.V.,

- Gordienko L.M., Gritsenko V.A. On the treatment and prevention of recurrent urinary tract infections in children. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2010; 55(6): 77–80. (in Russ.)]
7. Слободян Е.И., Еремеева А.В. Анализ эффективности различных схем противорецидивной терапии у детей, больных вторичным хроническим пиелонефритом. Вестник физиотерапии и курортологии 2019; 1: 72–77. [Slobodyan E.I., Eremeeva A.V. Analysis of the effectiveness of various anti-relapse therapy regimens in children with secondary chronic pyelonephritis. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2019; 1: 72–77. (in Russ.)]
 8. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Эффективность альтернативных методов лечения инфекций мочевыводящих путей в педиатрической практике и принцип минимальной достаточности антибактериальной терапии. Практика педиатра 2022; 4: 42–49. (in Russ.)]
 9. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей (утв. Союзом педиатров России 14 февраля 2015 г.) | ГАРАНТ (garant.ru) / Ссылка активна на 18.10.2023 [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with urinary tract infections (approved by the Union of Pediatricians of Russia on February 14, 2015) | GARANT (garant.ru) Date of access 18.10.2023. (in Russ.)]
 10. Клинические рекомендации МЗ РФ (КР14) «Цистит у женщин» 2021 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) / Ссылка активна на 18.10.2023 [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (KR14) “Cystitis in women” 2021. (in Russ.)]
 11. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Version 1, 23.08.2021, AWMF: Detail / Ссылка активна на 11.04.2023

ПРИЛОЖЕНИЕ

Исследования клинической эффективности препарата Канефрон Н у детей с инфекциями мочевыводящих путей

№	Источник	Возраст	Получали Канефрон	Нозология
1.	Симантовская Т.П., Соболев М.Н., Степанченко И.П. Опыт применения Канефрона в реабилитации и лечении детей с заболеваниями мочевыводящей системы: Материалы II Росс. конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М., 2002. с. 129	0–14 лет	46	Острый и хронический ПН, ДН*
2.	Сукало А. В., Крохина С. А., Тур Н. И. Применение препарата Канефрон® Н в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей. Современная педиатрия. 2004; 11: 84–86	5–17 лет	58 (30+28)	Острый и хронический ПН, цистит. Лечение + профилактика
3.	Струков В.И., Астафьева Л.Н., Долгушкина Г.В. и соавт. Использование «Канефрона Н» в лечении детей с пиелонефритом и тубулоинтерстициальным нефритом. Материалы XI Межрегион. науч.-практ. конф. для молодых ученых и соискателей. Пенза, 2004. с. 243	2–15 лет	42	Хронический ПН, ТИН
4.	Мотлох Л.Н., Фалалеева С.О., Красовская Н.В. и соавт. Канефрон для лечения инфекции мочевыводящих путей у детей. Педиатрическая фармакология 2005; 2 (S): 112	<3 лет	20	Хронический ПН, хронический цистит, ПМР I–IV
5.	Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Комосова Т.В. и др. Канефрон при лечении инфекции мочевыводящих путей у детей. Вопросы современной педиатрии. Материалы X конгресса педиатров России. 2006; S: 574a	6 мес — 3 года	28	Острый и хронический ПН, ПМР I–II
6.	Кириллов В.И., Руненко В.И., Богданова Н.А., Мстиславская С.А. Влияние комплексной терапии на состояние почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в послеоперационном периоде. Вопросы современной педиатрии 2007; 6(2): 36–41	8,8±0,6 года	22	Рецидивирующая ИМП + ПМР III–IV
7.	Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Педиатрическая фармакология 2007; 4(5): 38–40	3–15 лет	43	Острый ПН
8.	Галеева А.В. Клинико-лабораторные особенности пиелонефрита у детей раннего возраста в зависимости от антенатального анамнеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2007	1 мес — 8 лет	122	Острый и хронический ПН

Продолжение приложения

№	Источник	Возраст	Получали Канефрон	Нозология
9.	Кисельникова О.В., Пухова Т.Г. Влияние современной фитотерапии на течение рецидивирующего пиелонефрита у детей. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии 2007; 4: 64–67	1–14 лет	46	Хронический ПН
10.	Мамаева М.А. Роль фитопрепаратов в комплексном лечении инфекций мочевой системы у детей. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(5): 101–104	5 мес — 15 лет	76	Острый ПН, острый цистит
11.	Вялкова А.А., Гриценко В.А., Данилова Е.И., Седашкина О.А. Обоснование клинко-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. Педиатрическая фармакология 2009; 6(2): 94–98	1–15 лет	160	Хронический ПН
12.	Нежданова М.В., Волгаева Е.В., Гальчина О.В. Результаты применения оригинального растительного лекарственного препарата в комплексной терапии пиелонефрита у детей. Вопросы современной педиатрии 2010; 9(3): 113–116	1–16 лет	21	Острый и хронический ПН, ПМР I–III
13.	Seymivskyy DA. Place of phyto-medication Canephron® N in the treatment of urological diseases in children. Contemporary Pediatrics 2010; 2: 178–181	3 мес — 5 лет	226	Острый ПН + ПМР
14.	Борисова Т.П., Герасименко О.Н. Применение препарата Канефрон® Н в комплексном лечении детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита. Современная педиатрия 2011; 2(36): 1–4	3–16 лет	24	Хронический ГН
15.	Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(4): 100–104	2–16 лет	25	Хронический ПН, цистит, ИМП+ПМР
16.	Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современная педиатрия 2012; 2(42): 124–129	6–17 лет	20	Хронический ПН
17.	Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. Оценка лечебного и профилактического потенциала препарата Канефрон Н при острых циститах у детей: результаты клинического исследования. Почки 2013; 3(05): 9–13	3–12 лет	30	Острый цистит
18.	Химова Ю.А. Мониторинг биорадикальных процессов при пиелонефрите у детей и возможности их коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2013	1–16 лет	30	Острый ПН, Хронический ПН
19.	Алешин И.В., Зайцев Ю.Е. Фитотерапия в лечении инфекции мочевыводящих путей у детей. Медицина и образование в Сибири 2013; 5: 2–7	1–15 лет	53	Острый ПН, ИМП
20.	Эрман М.В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2014; 2(10): 18–22	3 мес — 7 лет 7–17 лет	15 15	Неосложненная ИМП Осложненная ИМП
21.	Летифов Г.М., Кривоносова Е.П. Место Канефрона Н в комплексной терапии инфекции мочевой системы и дисметаболических нефропатий у детей. Практика педиатра 2017; март–апрель: 10–14	5–16 лет	30	ПН
22.	Dlin V.V., Abramov-Sommariva D., Zakharova I.N. et al. A non-interventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric outpatient population in Russia. Clin Phytosci 2018; 4: 3.1. DOI: 10.1186/S40816-018-0092-9	1–17 лет	634	Хронический ПН, Острый ПН, цистит и др.
23.	Слободян Е.И., Еремеева А.В. Анализ эффективности различных схем противорецидивной терапии у детей, больных вторичным хроническим пиелонефритом. Вестник физиотерапии и курортологии 2019; 1: 72–77	6–16 лет	160 (80+80)	Хронический ПН

Окончание приложения

№	Источник	Возраст	Получали Канефрон	Нозология
24.	Будник Т.В. Способ стратификации пациента с подозрением на инфекцию мочевой системы для применения фитотерапии как альтернативы антибактериальному режиму (по результатам клинической апробации). Семейная медицина 2020; 1–2(86): 34–40. DOI: 10.30841/2307–5112.1–2.2020.204397	12–18 лет	50	Симптомы ИМП
25.	Bondarenko E., Eremeeva A., Dlin V. et al. POS-436 Clinical effectiveness of various anti-relapse therapy regimens in children with pyelonephritis. Kidney Int Report 2021; 6(4): S189–S190. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.460	2–12 лет	103 (35+34+34)	Острый ПН, хронический ПН
26.	Кириллов В.И., Богданова Н.А., Эффективность альтернативных методов лечения инфекций мочевыводящих путей в педиатрической практике и принцип минимальной достаточности антибактериальной терапии. Практика педиатра 2022; 4: 42–49	3–14 лет	78	Цистит, ИМП

Примечание. ПН — пиелонефрит; ДН — дисметаболическая нефропатия; ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ИМП — инфекция мочевыводящих путей; ГН — гломерулонефрит.

Поступила: 02.10.23

Received on: 2023.10.02

ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ, ПИЕЛОНЕФРИТЕ, МКБ



Для детей
с 1 года¹
и взрослых

Канефрон® Н



www.canephron.ru

- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании²
- ☛ Помогает сократить количество рецидивов ИМП²
- ☛ Препятствует образованию мочевых камней^{3, 4}

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГЕРМАНИИ

1. С 1 года принимается раствор, с 6 лет – таблетки. 2. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие. 2005. №4–5. С. 1–4. 3. Давидов М.И., Игошев А.М. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. ЭиК урология. 2018. №4. С. 64–73. 4. Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Амосов А.В., Григорян В.А., Демидко Л.С. Клиническое значение применения препарата Канефрон® Н у больных мочекаменной болезнью. Урология. 2019. №2. С. 15–20.

РЕКЛАМА. Рекламодатель ООО «Бионорика» (ИНН 7729590470). РУ: П N014244/01 от 29.12.2011.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2023 г.

Аксенова М.Е., Морозов С.Л., Шумихина М.В. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии в практике нефролога: описание серии случаев 1, 128

Алиев Р.Р., Расулов И.Ш., Тарасова П.А., Шипилова Л.М., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Грознова О.С. Анализ молекулярно-генетических причин врожденных пороков сердца у детей 6, 36

Алимова И.Л., Ячейкина Н.А. Частота и факторы риска развития простого ожирения у детей с бронхиальной астмой 2, 74

Андреева Э.Ф., Дюг И.В., Горячева Л.Г., Савенкова Н.Д. Синдром портальной гипертензии у детей с ауто-сомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени 3, 61

Бабинцева А.А., Садыкова Д.И., Звезгинцева К.О. Дистрофический буллезный эпидермолиз у новорожденного 5, 70

Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Ширманкина М.В., Краснопольская А.В., Московская Е.Ф. АНЦА-ассоциированный васкулит с рецидивирующим тромбозом у подростка после новой коронавирусной инфекции 6, 112

Батаев С.М., Соснова С.П., Зурбаев Н.Т., Молотов Р.С., Еремин Д.Б., Батаев А.С. Ошибки и осложнения в диагностике и лечении детей с инородными органическими телами дыхательных путей 1, 110

Белоусова Е.Д., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Анализ трудностей диагностики у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом, тип 2 1, 30

Бочаров Р.В., Погорелко В.Г., Козлов Ю.А. Случай успешного лечения изолированного трахеопищеводного свища у ребенка 2 мес 4, 86

Букреева Е.А., Соколов П.Л., Крапивкин А.И., Сергеенко Е.Ю., Лайшева О.А. Особенности динамики показателей двигательных функций на фоне физической реабилитации у детей раннего возраста с эпилепсией и двигательными нарушениями 3, 77

Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Якорнова Г.В., Дерябина Е.Г., Дьякова М.М., Назарова Н.И., Ягубова Г.Х. Клинико-лабораторная характеристика новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, перенесших COVID-19 во время беременности 6, 24

Волгина С.Я., Сачкова О.Г., Садыков М.М., Гамирова Р.Г. Клинические особенности постковидного синдрома у детей 5, 17

Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на кишечную микробиоту у детей с хроническими заболеваниями печени 3, 46

Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Кишечная микробиота при хронических заболеваниях печени у детей 2, 69

Волынец Г.В., Потапов А.С., Никитин А.В., Данилов Л.Г., Скворцова Т.А., Дудурич В.В. Особенности кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени 4, 66

Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Никитин А.В. Аутоиммунный гастрит у детей 6, 5

Г Доддавад В. Схема использования антибиотиков в отделении интенсивной терапии новорожденных в высокоспециализированной больнице, Индия 6, 126

Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Казакова Ф.М., Осипова И.В. Транзиторный миелодиспластический синдром у новорожденного ребенка 5, 65

Гамирова Р.Г., Гарифуллина Э.Н., Фейсханов А.К., Горобец Е.А., Гайнетдинова Д.Д., Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз, ассоциированный с врожденной лимфедемой 6, 99

Гамирова Р.Г., Забиров К.Р., Сафина А.Р., Горобец Е.А., Волгина С.Я. Врожденный псевдоартроз костей голени и расстройство аутистического спектра у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа 6, 105

Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Плахута Т.Г. Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения и профилактики 3, 107

Грицевская Д.Ю., Смирнова А.В., Воинова В.Ю. Молекулярно-генетические основы вариабельности клинических проявлений синдрома Марфана 2, 29

Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Рябцев А.А., Кольцова С.Ю. Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом 2, 81

Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волженина О.М., Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г., Рыков М.Ю. Врожденный туберкулез легких 1, 97

ОТОЗВАН / RETRACTED

Долгополов И.С., Юсуфов А.А., Алейник Е.Г., Рыков М.Ю. Эктопия ткани щитовидной железы в корень языка 4, 91

Дубовая А.В., Усенко Н.А., Бордюгова Е.В. Влияние физических нагрузок на окислительно-восстановительный статус детей с корригированными врожденными пороками сердца 4, 61

Еремеева А.В., Длин В.В. Противорецидивная терапия у детей с хроническим вторичным пиелонефритом: оценка эффективности и обоснование дифференцированного подхода 6, 41

Ермакова М.К., Матвеева Л.П., Найденкина С.Н. Ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей 4, 102

Зайкова Н.М., Морозов С.Л., Рябова С.Е., Длин В.В. Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания 2, 86

Иванов А.А., Есакова Н.В., Зимин С.Б., Горев В.В., Пампура А.Н. Пищевая аллергия и анафилаксия на грецкий орех 3, 117

Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Симпатическая денервация — перспективный метод лечения желудочковых тахикардий у детей 3, 5

Ишбулдина А.В., Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., Усова Д.В., Хазиева А.М., Нигматуллина А.М., Зайнетдинова М.Ш. Саркопеническое ожирение у ребенка с гликогенозом IXa типа в сочетании с эозинофильным эзофагитом и болезнью Легга—Кальве—Пертеса 5, 89

Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Любимова Н.А., Кучинская Е.М., Масалова В.В., Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Сорокина Л.С., Корнишина Т.Л., Канева М.А., Чикова И.А., Лихачева Т.С., Колобова О.Л., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Костик М.М. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двуцентрового когортного исследования 1, 74

Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Шапорова Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения) 2, 60

Камалова А.А., Гарина Г.А., Валеева И.Х., Гайфутдинова А.Р. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника 5, 138

Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности когнитивного и социокоммуникативного развития детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 24—36 мес жизни. Темпы развития или патология? 4, 39

Кешишян Е.С., Тозлиян Е.В., Молокеедова А.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность): сложности дифференциально-диагностического поиска 6, 137

Кобринский Б.А. Маргарита Владимировна Жилинская — детский врач и ученый (к 100-летию со дня рождения) 6, 144

Ковалев И.А., Соловьев В.М., Шабаетова Э.Р., Егоров Л.В., Термосесов С.А. Идиопатическая (пароксизмальная) атриовентрикулярная блокада 4, 96

Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А. Возможности применения клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных (КШОНН) на этапе предтранспортировки подготовки новорожденных 2, 53

Кожоназарова Г.К. Ранговая значимость факторов риска при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны у детей 3, 55

Кошурникова А.С., Захарова И.Н., Османов И.М., Скоробогатова Е.В., Епифанова Е.И. Современные эндоскопические возможности в педиатрической практике 1, 5

Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Афонин А.А., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Авилова О.В., Пузикова О.З., Созаева Д.И. Оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития 1, 16

Крапивкин А.И., Яцкевич Е.Е., Осипова К.В. Особенности стоматологического статуса у детей с расстройством аутистического спектра 6, 61

Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Курмаева Е.А., Калинина О.В., Каюмова И.И., Зарва Л.А. Редкий случай кожного мастоцитоза в практике педиатра 5, 119

Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Иванов Р.В. Трудный диагноз в педиатрии на примере клинического случая нейробластомы 5, 131

Курсова Т.С., Морозов С.Л., Байко С.В., Длин В.В. Генетические аспекты развития врожденных аномалий почек и мочевых путей 6, 15

Левиашивили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Амирян М.А. Тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом: синдромы Барттера (Bartter) и HELIX у детей 3, 12

Левкович М.А., Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Ермолова Н.В., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В., Левкович А.Ю. Клинико-патогенетическое значение факторов иммунитета при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2, 47

Леонтьева И.В., Исаева Ю.С., Миклашевич И.М., Термосесов С.А. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при поздней форме болезни Помпе 3, 83

Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Люлька Т.С., Рафикова Ю.С., Желев В.А., Ермоленко С.П., Михалев Е.В., Гришквич И.Р., Мельников Н.Е., Солнышко А.Л., Богунецкий А.А., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Макаревич Е.И. Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на плод и новорожденного новых психоактивных веществ — «солей» 6, 85

Лукьянчик Ю.Д., Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Леонович С.В., Зуева Е.В., Петров С.А. Оценка главных регуляторов обмена внеклеточного матрикса у здоровых подростков Крайнего Севера 1, 117

Макарова Т.П., Садыкова Д.И., Фирсова Н.Н., Сабирова Д.Р., Кучерявая А.А., Мельникова Ю.С., Сергина А.В., Сергина П.В., Гимадиева Г. Гемофагоцитарный синдром и аневризмы коронарных артерий у ребенка с болезнью Kawasaki 5, 110

Маковецкая Г.А., Порецкова Г.Ю., Мазур Л.И., Седашкина О.А., Баринов В.Н., Решетова С.Н. Ребенок с впервые выявленным заболеванием почек и его семья: определение факторов прогрессирования болезни и особенности нефропротекции 3, 99

Мельникова Ю.С., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Ясав Д.М., Хамидуллин А.Ф., Бикмуллин М.Ф. Сложности диагностики болезни мойя-мойя 5, 102

Мизерницкий Ю.Л., Гаймоленко И.Н., Марковская А.И., Потапова Н.Л. Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами 1, 47

Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Рынгаченко Е.С., Кузьмина Т.Н., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Маски иммунодефицита: сложный диагностический случай синдрома Ниймеген 6, 94

Мизерницкий Ю.Л., Рынгаченко Е.С. Самуил Юрьевич Каганов (к 100-летию со дня рождения) 4, 115

Михеева Е.М., Пенкина Н.И., Юдицкий А.Д. Факторы риска формирования высокой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий 6, 31

Морозов В.И., Нуриtdинов И.Н., Морозов Д.В. Анализ осложнений нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей 5, 53

Морозов С.Л., Длин В.В., Воинова В.Ю., Смирнова А.В., Пирузиева О.Р. Эпигенетические маркеры репарации подоцитов у детей с первичным нефротическим синдромом 3, 68

Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей 2, 22

Морозов С.Л., Пахомова В.П., Воинова В.Ю., Длин В.В. Анализ РНК как перспективное направление диагностики в нефрологии 4, 24

Неудахин Е.В., Кожанова Т.В., Абрамов А.А. Представление о природе атерогенных нарушений у детей 2, 5

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Крапивкин А.И., Колодяжная А.В., Хлебутина Н.С. Задержка становления функции мочеиспускания у детей 1, 85

Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Куфтина Л.А., Воинова В.Ю. Анализ вариабельности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана. 3, 27

Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Забродина А.Р., Березина М.Ю., Боченков С.В. Диагностика и лечение редкого заболевания — гомотистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG 2, 99

Николаева И.В., Семенова Д.Р., Шайхиева Г.С. Современные представления о клебсиеллезной инфекции у детей 5, 22

Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей 1, 39

Новикова В.П., Завьялова А.Н., Балашов А.Л., Маланичева Т.Г., Чуракова И.Ю., Самигуллина С.Б. Пищевая переносимость и вкусовое восприятие оригинальных продуктов прикорма на основе козьего молока: результаты многоцентрового клинического исследования 6, 75

Нурмеев И.Н., Миролубов Л.М., Морозов В.И., Зыкова М.А., Нурмеев Т.И. Хронические заболевания вен нижних конечностей у детей в практике педиатра 5, 135

- Образцов И.В., Жиркова Ю.В., Черникова Е.В., Крапивкин А.И., Брунова О.Ю., Абдраисова А.Т., Давыдова Н.В. Значение функционального анализа фагоцитов для диагностики неонатального сепсиса 1, 24
- Омарова Х.М., Омарова Р.Г., Османова М.А., Магомедова З.И., Казакбиева Д.А., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х. Состояние здоровья детей, рожденных от беременных с вращением плаценты. 3, 21
- Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Особенности продольной деформации левого желудочка у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела 1, 56
- Пампура А.Н., Жукалина Е.Ф., Моренко М.А., Усенова О.П. Современные подходы к диагностике и ведению детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока 2, 39
- Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Фадеева Х.А., Оладеле Д.А., Леонова Н.В. Анализ факторов риска формирования недостаточности и дефицита витамина D у детей 1, 91
- Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л., Яздани Е.В. Колонизационная резистентность буккальных эпителиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями 5, 45
- Полякова Е.Б. Алгоритм ранней диагностики и выбора тактики ведения детей с пограничной брадикардией и с синдромом слабости синусового узла 6, 132
- Пруцкова Е.В., Черданцев А.П., Костинов М.П. Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка 4, 77
- Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. 3, 92
- Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Балыкова Л.А., Московская Е.Ф., Краснополянская А.В., Горбатов В.А., Шулепина А.В., Ишуткина С.С. Илеофemorальный тромбоз у пациента с рецидивирующим нефротическим синдромом 2, 93
- Рахмаева Р.Ф., Сагеева Г.И., Артыкова Н.А., Мингачева Н.Р., Данилаева Н.М., Камалова А.А. Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии 5, 73
- Румянцев А.А., Игишева Л.Н., Каменева В.А., Шабалдин А.В. Когнитивно-речевые нарушения у детей с врожденными пороками сердца в возрасте 5–7 лет 4, 52
- Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков. Оценка показателей свободного и связанного карнитина у юных спортсменов 5, 61
- Сабитова А.М., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Фаткуллина Г.Р., Евдокимова А.Э. Парэховирусные инфекции у детей: современные представления 5, 5
- Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д. Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм 2, 13
- Садыкова Д.И., Грознова О.С., Пирогова Г.В., Сланикова Е.С., Галимова Л.Ф., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Халиуллина Ч.Д. Диагностика сочетанной наследственной сердечно-сосудистой патологии у подростка 5, 95
- Самолыго И.С. Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей: ретроспективный анализ историй болезни 4, 82
- Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б., Рыльская Ю.А. Формирование постурального контроля у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации 4, 46
- Саркисян Е.А., Думова С.В., Волкова А.И., Чугунова О.Л., Журавлева И.В., Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Шумилов П.В. Современные подходы к респираторной патологии у поздних недоношенных новорожденных 4, 14
- Сафина А.И., Михайлова Т.В., Закиров И.И., Сулейманова И.М. Острое повреждение почек как дебют муковисцидоза у ребенка 1-го года жизни 5, 85
- Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Генне Н.А. Диагностическое значение структур межклеточного матрикса при бронхиальной астме у детей 3, 41
- Сухарева Г.Э. Новые перспективы развития санаторного этапа кардиологической реабилитации детей на евпаторийском курорте 1, 133
- Тарасова З.Г., Кирилочев О.К., Сагитова Г.Р., Черкасов Н.С. Клинико-патофизиологические аспекты нарушения обмена воды и натрия у новорожденных и неврологические осложнения 1, 11
- Табиева И.С., Базрова Ф.В., Габисова Ю.В., Туриева С.В., Зинченко Р.А. Современные подходы к диагностике и лечению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы 1, 105

Трусова О.В., Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей 3, 32

Туриева С.В., Касохов Т.Б., Гусоева И.Г., Бигаева А.М., Туаева Л.С. Клинический случай трехпредсердного сердца 6, 121

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сафина Ф.М., Емельянова П.Н., Бахтигузина Т.К., Сабитова А.М. Случай герпетиформной экземы Капоши у ребенка 4 мес 5, 78

Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Завадовская В.Д., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И., Юн В.Э., Кудлай Д.А., Зоркальцев М.А. Динамика ультразвуковых показателей ретробульбарного кровотока при различной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте 6, 67

Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Ахматова Ю.М., Тарасова Д.Э., Поляков Н.С., Хабибуллина А.Р., Кузнецова Рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита у подростка 5, 126

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Раимова Ю.А., Насырова Э.И., Сабитова А.М., Евдокимова А.Э., Маннанова Э.Ф. Состояние Т-клеточного иммунитета детей при сочетанном инфицировании SARS-CoV-2 и герпесвирусами 5, 37

Халиуллина С.В., Поздняк В.А., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Курбанова Г.М., Закирова А.М. Клинико-патогенетические характеристики диарейного синдрома при COVID-19 у детей 5, 30

Харламова Н.В., Ясинский И.Ф., Ананьева М.А., Шилова Н.А., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Будалова А.В., Иваненкова Ю.А. Использование искусственного интеллекта для диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных 4, 108

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханек А.А., Абакарова Д.А., Кадочникова П.А., Бычкова С.В., Устюжанин А.В., Шакирова К.П. Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива 4, 32

Чугунова О.Л., Амергулова С.Б., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И., Длин В.В., Шумилов П.В. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии 6, 50

Шайдуллина М.Р., Мансурова А.Т. Особенности эндокринной регуляции пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста 5, 11

Шакарян А.К., Демкина А.М., Зверева Н.Н., Ртищев А.Ю. Подострый склерозирующий панэнцефалит: актуальная угроза 4, 6

Шумов А.В., Краева Н.В., Макарова В.И. Влияние физической нагрузки на электрофизиологические процессы в миокарде желудочков у детей-спортсменов 1, 67

Щапов Н.Ф., Кешишян Е.С., Екимовская Е.В., Мельник Т.Н., Пыхтеев Д.А. Организация помощи новорожденным с врожденными пороками развития в Московской области 1, 123

ЮБИЛЕЙ

Т.Л. Настаушева (к 70-летию со дня рождения) 4, 5

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция совета экспертов по вопросу применения растительных лекарственных препаратов при инфекциях мочевыводящих путей у детей 6, 148

НЕКРОЛОГ

Николай Павлович Шабалов 2, 105