

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2024, том 12, № 4

2024 Volume 12 Number 4

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Беларусь

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
11 февраля 2013 г.
Регистрационное свидетельство № 1603

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
ГУ «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя",
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко
Выпускающий редактор А.В. Жабинский
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: deti@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь):
индивидуальный индекс – 00113, ведомственный индекс – 001132

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте deti.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 13.12.2024
Формат 70×100 1/16
Печать офсетная
Тираж 1 000 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2024
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

Belarus

The journal is registered

by the Ministry of information
of the Republic of Belarus on February 11, 2013
Registration certificate No. 1603

Founders:

UE "Professional Editions",
SI "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
EI "Belarusian State Medical University"

Editorial office:

Director L. Evtushenko
Commissioning editor A. Zhabinski
Head of advertising and marketing department M. Koval
Technical editor S. Kaulkin

Address:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5
Phones: +375 17 322-16-59
e-mail: deti@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise
"Belposhta" (Belarus): individual index – 00113, departmental index – 001132

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available
on deti.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Sent for the press: 13.12.2024
Format 70×100 1/16
Litho
Circulation is 1 000 copies
Order No.

Printed in printing house

© "Pediatrics Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2024
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2024

Главные редакторы:**Байко Сергей Валерьевич,**

д.м.н., проф., профессор 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета (Беларусь)

Воинова Виктория Юрьевна,

д.м.н., руководитель отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Россия)

Заместители главных редакторов:**Почкайло Алексей Сергеевич,**

к.м.н., доц. (Беларусь)

Морозов Сергей Леонидович,

к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Россия)

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Аксенова В.А., д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Аксенова М.Е., к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Асманов А.И., к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Атяшкин Д.А., д.м.н., Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Белушова Е.Д., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Бельмер С.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Гаращенко Т.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Денисова С.Н., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Журавлёва Л.Н., к.м.н., доц., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)

Зарянкина А.И., к.м.н., доц., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)

Кешишян Е.С., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Кисельникова Л.П., д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Крапивкин А.И., д.м.н., Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого (Москва, Россия)

Леонтьева И.В., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Летифов Г.М., д.м.н., проф., Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия)

Летковская Т.А., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Макарова Т.П., д.м.н., проф., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Настаушева Т.Л., д.м.н., проф., Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия)

Османов И.М., д.м.н., проф., Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой, Университетская педиатрическая клиника Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Пампура А.Н., д.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Парамонова Н.С., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Петросян Э.К., д.м.н., проф., Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Прилуцкая В.А., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Пролесковская И.В., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь)
Рыков М.Ю., д.м.н., доц., Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия)
Саванович И.И., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Савенкова Н.Д., д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия)
Сахарова Е.С., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Сенцова Т.Б., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Строгий В.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Титова Н.Д., д.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Филипович Е.К., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Анохин В.А., д.м.н., проф., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия)
Василевский И.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Вяльцова А.А., д.м.н., проф., академик РАЕ, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия)
Герасименко М.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
Гнедко Т.В., д.м.н., проф., Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)
Грознова О.С., д.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дроздовский К.В., к.м.н., Республиканский научно-практический центр детской хирургии (Минск, Беларусь)
Зайцева О.В., д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Ильенко Л.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Ковалёв И.А., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Корсунский А.А., д.м.н., проф., Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Ляликов С.А., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Прибушения О.В., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Романова О.Н., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Солнцева А.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь)
Улезко Е.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Шалькевич Л.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Шумилов П.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Юров И.Ю., д.б.н., проф., профессор РАН, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Научный центр психического здоровья, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Рецензируемое издание

Включено в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe-russia.ru

2024, том 12, № 4

2024 Volume 12 Number 4

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 17 июля 2023 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-85622

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор В.Ю. Воинова

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катynское,
п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: deti@recipe.by

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте deti.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 13.12.2024

Дата выхода в свет: 23.12.2024

Формат 70×100 1/16

Печать офсетная

Тираж 3 000 экз.

Заказ №

16+

Журнал выходит один раз в три месяца

Цена свободная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены.

Любое воспроизведение материалов издания возможно
только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on July 17, 2023
Certificate ПИ No. ФС77-85622

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief V. Voinova

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement Katynskoye,
Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 51-59-23
e-mail: deti@recipe.by

Subscription

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krievitv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available
on deti.recipe-russia.ru, on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press: 13.12.2024

Release date: 23.12.2024

Format 70×100 1/16

Litho

Circulation is 3 000 copies

Order No.

16+

The frequency of the journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed

Printed in printing house

© «Pediatrics Eastern Europe»

Copyright is protected.

Any reproduction of materials of the edition is possible only
with an obligatory reference to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Editors-in-Chief:**Sergey V. Baiko,**

Dr. of Med. Sci., Prof., Professor of the 1st department of children's diseases of the Belarusian State Medical University (Belarus)

Viktoriya Yu. Voinova,

Dr. of Med. Sci., Head of the Department of Clinical Genetics of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of General and Medical Genetics of the Faculty of Medicine and Biology of the Pirogov Russian National Research Medical University (Russia)

Deputy Editors-in-Chief:**Aliaksei S. Pachkaila,**

Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Belarus)

Sergey L. Morozov,

Cand. of Med. Sci., Leading Researcher of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor Maya S. Ignatova of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Assoc. Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (Russia)

Editorial Board:

Valentina A. Aksenova, Dr. of Med. Sci., Prof., Research Institute of Phthisiopulmonology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Marina E. Aksenova, Cand. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alan I. Asmanov, Cand. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Atyakshin, Dr. of Med. Sci., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

Vasily I. Averin, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Sergey V. Belmer, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena D. Belousova, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana N. Denisova, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alena K. Filipovich, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Keshishyan, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Larisa P. Kiselnikova, Dr. of Med. Sci., Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakov (Moscow, Russia)

Aleksey I. Krapivkin, Dr. of Med. Sci., Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetskiy (Moscow, Russia)

Irina V. Leontyeva, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Gadzhi M. Letifov, Dr. of Med. Sci., Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana A. Letkovskaya, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Tamara P. Makarova, Dr. of Med. Sci., Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Yuri L. Mizernitskiy, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Tatyana L. Nastausheva, Dr. of Med. Sci., Prof., Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russia)

Ismail M. Osmanov, Dr. of Med. Sci., Prof., Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, University Pediatric Clinic of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexander N. Pampura, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Nella S. Paramonova, Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Edita K. Petrosyan, Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Inna V. Praleskovskaya, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus)

Veranika A. Prylutskaya, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Maksim Yu. Rykov, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia)

Elena S. Sakharova, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Iryna I. Savanovich, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Nadezhda D. Savenkova, Dr. of Med. Sci., Prof., St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)

Tatyana B. Sentsova, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Strogoy, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Nadezhda D. Titova, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Ala I. Zaryankina, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Ludmila N. Zhuravleva, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Editorial Council:

Vladimir A. Anokhin, Dr. of Med. Sci., Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Konstantin V. Drozdovski, Cand. of Med. Sci., Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery (Minsk, Belarus)
Mikhail A. Gerasimenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Tatyana V. Gnedko, Dr. of Med. Sci., Prof., National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Olga S. Groznova, Dr. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Lidia I. Ilyenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Ivan Yu. Iourov, Dr. of Biol. Sci., Prof., Professor of the Russian Academy of Sciences, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Anatoly A. Korsunsky, Dr. of Med. Sci., Prof., Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Kovalev, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sergey A. Lyalikov, Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Oksana V. Pribushenya, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Oksana N. Romanova, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Leand V. Shalkevich, Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Petr V. Shumilov, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Anzhalika V. Solntsava, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus)
Elena A. Ulezko, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Igor V. Vasilevsky, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Albina A. Vyalkova, Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Natural Sciences, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Olga V. Zaitseva, Dr. of Med. Sci., Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakimov (Moscow, Russia)

Peer-Reviewed Edition

Included in the international scientific databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Russian Federation.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Передовая статья

Юров И.Ю., Куринная О.С., Карпачев Е.С., Колотий А.Д., Демидова И.А., Григорян Л.Д., Кравец В.С., Аюпова А.И., Подгорный А.Н., Морозов Д.А.
Хромосомная нестабильность у мальчиков с крипторхизмом531

Оригинальные исследования

Кастюкевич Л.И., Романова О.Н., Михаленко Е.П., Мазур О.Ч., Малышева О.М., Коломиец Н.Д., Назаренко О.Н., Манкевич Р.Н., Русикевич С.С., Бобровнический В.В., Савицкий Д.В., Волошко Т.И., Мараховский К.Ю., Кильчевский А.В.
Молекулярно-генетический анализ пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника542

Елисеева О.В., Кульбачинская Е.К., Конопыхина К.А., Березницкая В.В.
Длительный катамнез детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией и манифестацией в раннем возрасте555

Краснова Л.И., Сафонова О.Ю., Петрова Е.В., Зиновьева И.В.
Особенности холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов детского возраста, госпитализированных в отделения неврологии, ревматологии, патологии новорожденных и недоношенных564

Кушнарера М.В., Мархулия Х.М., Кешишян Е.С.
Особенности клинического течения вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленной различными бактериальными возбудителями, у недоношенных новорожденных детей572

Еремеева А.В., Малкоч А.В.
Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, в оценке эффективности противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом585

Хусейн Ясим Мохаммед,
Муртада Ясин Таха, Аида Абд Алькарим
Обеспокоенность семьи и фобии, связанные с использованием лекарств от астмы у детей595

Обзоры и лекции

Лория Д.И., Кирюшенков А.Д., Кузнецов А.Я., Земляков Н.О., Кадиров М.Л.
От скрининга до вмешательства: стратегии раннего распознавания и управления расстройством аутистического спектра (обзор литературы)602

Сулейманлы А.А., Султанова Н.Г.
Актуальные вопросы детского ожирения: обзор литературы614

Калинина Е.А., Солнцева А.В., Колкова Т.В.
Особенности диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных: обзор литературы и собственные клинические наблюдения621

Клинический случай

Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Левченко Л.А., Шатохина О.В., Смольяникова А.Б., Морозов С.Л., Ишутина Ю.Л., Крапивкин А.И.
Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение632

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Кононова С.А., Никитин В.С.
Необходимость проведения эндосфинктеропластики для коррекции инконтиненции у детей, оперированных по поводу экстропии мочевого пузыря: клиническое наблюдение645

Применение лекарственных средств

Козловский А.А.
Комплексный подход к медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей652

Педиатрия в лицах

Виктория Юрьевна Воинова661

Leading Article

Ivan Y. Iourov, Oksana S. Kurinnaia, Efim S. Karpachev, Alexey D. Kolotii, Irina A. Demidova, Lilit D. Grigoryan, Victor S. Kravets, Aliia I. Aiupova, Andrey N. Podgorny, Dmitry A. Morozov
 Chromosomal Instability in Boys with Cryptorchidism533

Original Research

Kastsiukevich L., Romanova O., Mikhalenko A., Mazur O., Malyshava V., Kolomiets N., Nazarenko O., Mankevich R., Rusikevich S., Babraunichy V., Savitski D., Valoshka T., Marakhovsky K., Kilchevsky A.
 Molecular Genetic Analysis in Pediatric Patients with Inflammatory Intestinal Diseases544

Olga V. Eliseeva, Ekaterina K. Kulbachinskaya, Katerina A. Konopykhina, Vera V. Bereznitskaya
 Long-term Follow-up of Children with Ventricular Extrasystole Manifested at an Early Age556

Krasnova L., Safonova O., Petrova E., Zinov`eva I.
 Features of Holter ECG Monitoring in Pediatric Patients Hospitalized in Departments of Neurology, Rheumatology, Pathology of Newborns and Premature Infants563

Maria V. Kushnareva, Khatuna M. Markhulia, Elena S. Keshishyan
 Clinical Features of Ventilator-Associated Pneumonia Due to Various Bacterial Pathogens in Premature Newborns573

Eremeeva A., Malkoch A.
 Lipocalin-2 Associated with Neutrophil Gelatinase in Evaluating the Effectiveness of Anti-Relapse Therapy in Children with Chronic Secondary Pyelonephritis586

Hussein Jasim Mohammed, Murtadha Yaseen Taha, Aida Abd Alkareem
 Family's Concerns and Associated Phobias about Using Asthma Medications in Children594

Reviews and Lectures

David I. Loria, Aleksandr D. Kiryushenkov, Anton Y. Kuznetsov, Nikita O. Zemliakov, Mark L. Kadirov
 From Screening to Intervention: Strategies for Early Recognition and Management of Autism Spectrum Disorder (a Literature Review)603

Suleimanly A., Sultanova N.
 Current Issues in Childhood Obesity: A Literature Review615

Kalinina E., Solntsava A., Kalkova T.
 Features of Diagnosis of Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns: A Literature Review and Own Clinical Observations622

Case Report

Heghine A. Sarkisyan, Lyubov D. Vorona, Petr V. Shumilov, Polina R. Deryugina, Valeriya Y. Sloka, Lyudmila A. Levchenko, Olga V. Shatokhina, Anastasia B. Smolyannikova, Sergey L. Morozov, Yulia L. Ishutina, Alexey I. Krapivkin
 Pfeiffer Syndrome Type 2 in Neonatologist and Pediatrician Practice: A Case Report633

Sergey S. Nikitin, Natalia B. Guseva, Svetlana A. Kononova, Vadim S. Nikitin
 Endosphincteroplasty as a Method of Incontinence Correction in Children Operated for Bladder Exstrophy: A Case Report646

The Use of Medicines

Alexandr A. Kozlovsky
 An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections653

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.001>



Юров И.Ю.¹⁻³ ✉, Куринная О.С.^{1,2}, Карпачев Е.С.¹, Колотий А.Д.^{1,2}, Демидова И.А.^{1,2}, Григорян Л.Д.¹, Кравец В.С.^{1,2}, Аюпова А.И.¹, Подгорный А.Н.¹, Морозов Д.А.^{1,4}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Хромосомная нестабильность у мальчиков с крипторхизмом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Юров И.Ю., Морозов Д.А. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта; Юров И.Ю., Куринная О.С., Карпачев Е.С., Морозов Д.А. – подготовка текста статьи; Юров И.Ю., Куринная О.С., Карпачев Е.С., Колотий А.Д., Демидова И.А., Кравец В.С. – сбор материала, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования, анализ данных; Карпачев Е.С., Григорян Л.Д., Аюпова А.И., Подгорный А.Н. – сбор материала и анализ данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Тканеспецифическая геномная нестабильность у детей с крипторхизмом и гипоспадией» № 124020900027-3.

Этическое заявление: исследование было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Благодарности: работа посвящается профессорам, заслуженным деятелям науки Российской Федерации Светлане Григорьевне Ворсановой и Юрию Борисовичу Юрову, на чьих оригинальных идеях частично основан дизайн настоящего исследования.

Для цитирования: Юров И.Ю., Куринная О.С., Карпачев Е.С., Колотий А.Д., Демидова И.А., Григорян Л.Д., Кравец В.С., Аюпова А.И., Подгорный А.Н., Морозов Д.А. Хромосомная нестабильность у мальчиков с крипторхизмом. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):531–541. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.001>

Подана: 04.08.2024

Принята: 26.11.2024

Контакты: ivan.iourov@gmail.com

Резюме

Введение. До настоящего времени хромосомная нестабильность у мальчиков с крипторхизмом не изучалась. Тем не менее хаотизация генома, проявляющаяся в виде хромосомной нестабильности, рассматривается в качестве возможного механизма пороков развития и нарушения функционирования различных систем организма у детей.

Цель. Анализ хромосомной нестабильности у мальчиков с крипторхизмом.

Материалы и методы. С помощью цитогенетических и молекулярно-цитогенетических (флюоресцентная гибридизация *in situ* / FISH) методов были исследованы лимфоциты периферической крови 30 мальчиков с врожденными пороками развития, у которых наблюдался крипторхизм.

Результаты. В ходе цитогенетического анализа у 14 мальчиков (47%) была выявлена нестабильность в виде численных и структурных аномалий, а также особенностей морфологии и поведения хромосом. Помимо этого, у 1 ребенка была обнаружена структурная хромосомная аномалия (46,XY,del(15)(q11.2q13)), у 3 (10%) – соматический мозаицизм по численным аномалиям (анеуплоидия аутосом и гоносом: 45,X[3]/46,XY[37]; 47,XY,+9[9]/46,XY[21]; 45,X[3]/46,XY[27]); у 4 (13%) – хромосомный гетероморфизм (хромосомные варианты: 46,XYqh-,15ps+; 46,XY,9pqh; 46,XY,16qh-; 46,XY,1pqh,9pqh). FISH позволил подтвердить наличие хромосомной нестабильности, а также уточнить ее уровень (долю аномальных клеток). Среди вышеуказанных форм хромосомной нестабильности ведущее место занимало нарушение морфологии, поведения и структуры хромосом (преимущественно нарушение морфологии/поведения хромосом – 7 мальчиков, структурные аномалии хромосом – 5 мальчиков и анеуплоидия – 2 мальчика). Это позволило выдвинуть предположения о том, что может лежать в основе возникновения хромосомной нестабильности при крипторхизме.

Заключение. В результате проведенного исследования обнаружено, что хромосомная нестабильность распространена среди мальчиков с крипторхизмом и может являться одним из ключевых элементов патогенетического каскада, приводящего к этому врожденному пороку.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, геномная нестабильность, крипторхизм, хромосомная нестабильность, цитогенетика

Ivan Y. Iourov¹⁻³ ✉, Oksana S. Kurinnaia^{1,2}, Efim S. Karpachev¹, Alexey D. Kolotii^{1,2}, Irina A. Demidova^{1,2}, Lilit D. Grigoryan¹, Victor S. Kravets^{1,2}, Aliia I. Aiupova¹, Andrey N. Podgorniy¹, Dmitry A. Morozov^{1,4}

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

² Mental Health Research Center, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Chromosomal Instability in Boys with Cryptorchidism

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Iourov I., Morozov D. – concept and design, text writing and editing, approval of the final version; Iourov I., Kurinnaia O., Karpachev E., Morozov D. – original draft; Iourov I., Kurinnaia O., Karpachev E., Kolotii A., Demidova I., Kravets V. – material collecting, cytogenetic and molecular cytogenetic tests, data analysis; Grigoryan L., Aiupova A., Podgorniy A. – material collecting and data analysis. All the authors contributed substantially to the research and analytical work and article drafting; they read and approved the final version of the manuscript prior to publication; and they share responsibility for the content of the article.

Funding: the study is a part of the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation "Tissue-specific genomic instability in children with cryptorchidism and hypospadias" No 124020900027-3.

Ethics statement: the study was approved by the ethics committee of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University.

Acknowledgments: this article is dedicated to Svetlana Grigoryevna Vorsanova and Yuri Borisovich Yurov, Professors, Honored Scientists of the Russian Federation, whose original ideas are partially credited in the study design.

For citation: Iourov I., Kurinnaia O., Karpachev E., Kolotii A., Demidova I., Grigoryan L., Kravets V., Aiupova A., Podgorniy A., Morozov D. Chromosomal Instability in Boys with Cryptorchidism. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):531–541. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.001> (In Russ.)

Submitted: 04.08.2024

Accepted: 26.11.2024

Contacts: ivan.iourov@gmail.com

Abstract

Introduction. To date, no studies have been conducted evaluating chromosomal instability in boys with cryptorchidism. Nevertheless, the genome chaotization manifested as chromosomal instability is considered as a possible mechanism of numerous developmental malformations and alterations in children's body systems.

Purpose. To analyze the chromosomal instability in boys with cryptorchidism.

Materials and methods. Using cytogenetic and molecular cytogenetic (FISH) techniques, 30 blood samples (lymphocytes) of 30 boys with congenital malformations including cryptorchidism was tested.

Results. A cytogenetic analysis revealed chromosomal instability manifested as numerical and structural abnormalities as well as chromosomes morphology and behavior features in 14 boys (47%). Additionally, one boy demonstrated a structural chromosomal imbalance (46,XU,del(15)(q11.2q13)); 3 boys (10%) presented somatic mosaicism by numerical anomalies (autosomal and gonosomal aneuploidy: 45,X[3]/46,XY[37]; 47,XY,+9[9]/46,XY[21]; 45,X[3]/46,XY[27]); 4 boys (13%) demonstrated chromosomal heteromorphism (chromosomal variants: 46,XUqh-,15ps+; 46,XU,9pghq; 46,XU,16qh-; 46,XU,1pghq,9pghq). FISH allowed confirming the presence of chromosomal instability, as well as specifying its level (abnormal cells proportion). Among the above-mentioned forms of chromosomal instability, the leading place belonged to morphology, behavior

and chromosome structure disorders (prevailing morphology/behavior disorders in 7 boys, structural anomalies in 5 boys and aneuploidy in 2 boys). These findings allowed hypothesizing an underlying cause of chromosomal instability in cryptorchidism.

Conclusion. This study revealed that chromosomal instability is common among boys with cryptorchidism and may represent one of key elements of the pathogenetic cascade leading to this congenital malformation.

Keywords: congenital malformations, genome instability, cryptorchidism, chromosomal instability, cytogenetics

■ ВВЕДЕНИЕ

Крипторхизм является одним из наиболее распространенных врожденных пороков полового развития у мальчиков. По данным разных исследований, его частота варьирует от 2–3 до 8–9% [1–3]. Однако несмотря на свою распространенность, генетические исследования причин возникновения этого порока развития ограничены лишь поиском генов-кандидатов, описанием отдельных случаев геномной патологии или клинико-генетическим анализом синдромов (например, синдром Клайнфельтера, или наличие дополнительной хромосомы X в кариотипе у мальчиков), при которых крипторхизм входит в симптомокомплекс [1, 2, 4]. Хромосомные аномалии, по-видимому, представляют собой наиболее частую генетическую причину крипторхизма и выявляются у примерно 3% пациентов [5, 6]. Менее крупные изменения генома в виде вариаций числа копий последовательности ДНК (copy number variants / CNV) также идентифицируются в соответствующих группах пациентов, позволяя выделять участки генома/хромосом вместе с генами-кандидатами, ассоциированными с крипторхизмом без дальнейшего поиска молекулярных основ возникновения нарушения развития [7]. Подобные данные также аккумулируются при эпигенетических исследованиях крипторхизма, предоставляя возможность определения процессов-кандидатов нарушения развития половой системы и бесплодия [8]. Среди вариаций последовательности ДНК отдельных генов (моногенные формы заболевания, связанные с генными мутациями или полиморфными вариациями последовательности ДНК) специфических или рекуррентных мутаций, связанных с крипторхизмом, немного. Тем не менее известно, что изменения генов, вовлеченных в широкий спектр молекулярных и клеточных процессов (генные сети дифференциации пола, ремоделирования хроматина, регуляции транскрипции, метаболизма андрогена и т. д.), могут приводить к данному пороку развития [1–4]. Примечательно, что ряд исследований отмечают роль изменения последовательности ДНК генов, участвующих в комплексе процессов, которые обеспечивают стабильность генома [9, 10]. Более того, существует ряд редких заболеваний, вызванных мутациями в так называемых генах геномной/хромосомной нестабильности, при которых крипторхизм является одним из основных элементов симптомокомплекса [11]. Принимая во внимание ранее опубликованные данные в области генетики крипторхизма, можно сделать обоснованный вывод о том, что нестабильность, или хаотизация генома, проявляющаяся в виде хромосомных аномалий (хромосомная нестабильность), может вносить вклад в патогенез этого врожденного порока.

Хромосомная нестабильность представляет собой форму вариабельности генома или соматического мозаицизма в виде неспецифических изменений числа, структуры, морфологии и поведения хромосом в клеточной популяции [12]. Примечательно, что соматический хромосомный мозаицизм и нестабильность генома на уровне хромосом (хромосомная нестабильность) могут быть тканеспецифическими, т. е. поражать разнообразные клеточные популяции, включая таковые в половой системе организма [12, 13]. Мозаичная анеуплоидия (потеря или наличие дополнительных хромосом в клетках, одна из самых частых форм хромосомной нестабильности) половых хромосом или гоносом, которая преимущественно ассоциируется с нарушением полового развития у детей, связана с широким спектром пороков развития [14, 15]. Более того, прогрессирующая аккумуляция хромосомных мутаций в онтогенезе – хаотизация генома за счет хромосомной нестабильности – является, по-видимому, одним из универсальных механизмов нарушения функционирования тканей, возникающего за счет взаимодействия внешних (средовых) и внутренних (генетических) факторов, а также приводящего к широкому спектру заболеваний, локальной тканевой дисфункции, внутриутробной гибели и старению [12, 16, 17]. Наличие хромосомной нестабильности в определенной ткани является частой причиной процесса малигнизации клеточных популяций при онкологических заболеваниях [17, 18] и нарушения репродуктивной функции [19, 20]. В этом контексте представляется особо важным отметить, что крипторхизм ассоциируется с герминогенными опухолями, при которых часто выявляется хромосомная нестабильность [21, 22]. Суммируя данные относительно влияния хромосомной нестабильности на клеточные популяции и ее роли в патогенезе различных болезней у детей [16–19, 23–25], можно обосновать предположение относительно того, что данная форма межклеточной вариабельности генома может быть ассоциирована с крипторхизмом. Удивительно, что информация о подобных исследованиях в доступной научной и научно-практической литературе до настоящего времени не публиковалась.

В настоящей работе была исследована хромосомная нестабильность у мальчиков с крипторхизмом. Для данного пилотного исследования были использованы расширенный цитогенетический анализ (анализ большего числа клеток по сравнению со стандартным кариотипированием) и молекулярно-цитогенетическая технология (метод флуоресцентной гибридизации *in situ* – FISH) для анализа культивированных клеток крови 30 мальчиков.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ хромосомной нестабильности у мальчиков с крипторхизмом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тридцать мальчиков в возрасте от 4 месяцев до 14 лет (средний возраст – 6 лет), у которых наблюдался крипторхизм (20 мальчиков – односторонний, 10 мальчиков – двусторонний), были исследованы с помощью классического цитогенетического анализа, который проводился с помощью методов GTG- и C-окрашивания в соответствии с ранее описанными протоколами [14–16]. При анализе каждого образца исследовалось не менее 30 метафазных пластинок (клеток). Наличие хромосомной нестабильности отмечалось при выявлении численных, структурных, морфологических и/или поведенческих изменений хромосом в 3 или более клетках (как

предлагалось ранее [12, 16, 24]). Хромосомные аномалии и нестабильность в виде анеуплоидии исследовались с помощью FISH, как было описано ранее [14, 15]. При молекулярно-цитогенетическом анализе каждого образца изучалось не менее 100 метафазных пластинок и не менее 1000 интерфазных ядер. В работе использовались центромерные (хромосомоспецифичные) ДНК-пробы на хромосомы 1, 7, 8, 9, 13/21 (проба на 2 хромосомы), 14/22 (проба на 2 хромосомы), 16, 17, 18, X и Y.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью цитогенетических методов дифференциального окрашивания хромосом у 14 (47%) из 30 мальчиков была обнаружена хромосомная нестабильность. Она проявлялась преимущественно в виде численных аномалий хромосом (анеуплоидия/полиплоидия – наличие дополнительного набора хромосом) у 2 мальчиков, преимущественно в виде нарушения структуры хромосом (делеции, инверсии и транслокации) – у 5 мальчиков, а также преимущественно в виде нарушения поведения и морфологии хромосом (ломкость хромосом, хромосомные/хроматидные разрывы, вторичные перетяжки и теломерные ассоциации) – у 7 мальчиков. У 7 мальчиков наблюдалось сочетание различных форм хромосомной нестабильности: у 1 – сочетание численных аномалий с морфологическими, у 6 – сочетание структурных аномалий с морфологическими. В таблице представлены данные об обнаруженных формах хромосомной нестабильности в исследованной группе детей. На рис. 1 показаны примеры различных форм хромосомной нестабильности у мальчиков с крипторхизмом.

Помимо хромосомной нестабильности были также выявлены 3 случая (10%) соматического хромосомного мозаицизма по анеуплоидии гоносом (45,X[3]/46,XY[37] и 45,X[3]/46,XY[27]) и аутосомы (47,XY,+9[9]/46,XY[21]). Примечательно, что такие формы мозаичной анеуплоидии ассоциируются с нарушением полового развития [1–5, 15, 20]. Синдром мозаичной трисомии (дополнительной, или лишней) хромосомы 9 считается ультраредким заболеванием (описано не более 100 случаев), клиническая диагностика которого невозможна из-за исключительного разнообразия проявлений по причине вариации соотношения нормальных и аномальных клеток; диагностика проводится исключительно с помощью цитогенетического и молекулярно-цитогенетического анализа. При мозаичной трисомии хромосомы 9 в большинстве случаев отмечается наличие крипторхизма. Случаи анеуплоидии, связанные с хромосомным мозаицизмом, как правило, не рассматриваются с точки зрения нестабильности генома. Однако, учитывая наличие клеток с аномальным набором хромосом в организме, высока вероятность того, что хромосомная нестабильность возникнет позже в онтогенезе или уже присутствует в других тканях, непосредственно связанных с патологией развития [12, 25].

У 1 ребенка была выявлена структурная хромосомная аномалия (регулярная, присутствует во всех исследованных клетках) в виде делеции хромосомы 15 – 46,XY,del(15)(q11.2q13). Данная делеция у этого мальчика является причиной синдрома Прадера – Вилли, при котором крипторхизм является одним из характерных симптомов [5, 6, 20]. Поскольку ребенку было 4 месяца, клиническая диагностика синдрома Прадера – Вилли была фактически невозможна. Это подтверждает ранее выдвинутое предположение о том, что крипторхизм может быть использован в качестве клинического маркера генетических заболеваний (синдромов), диагностика

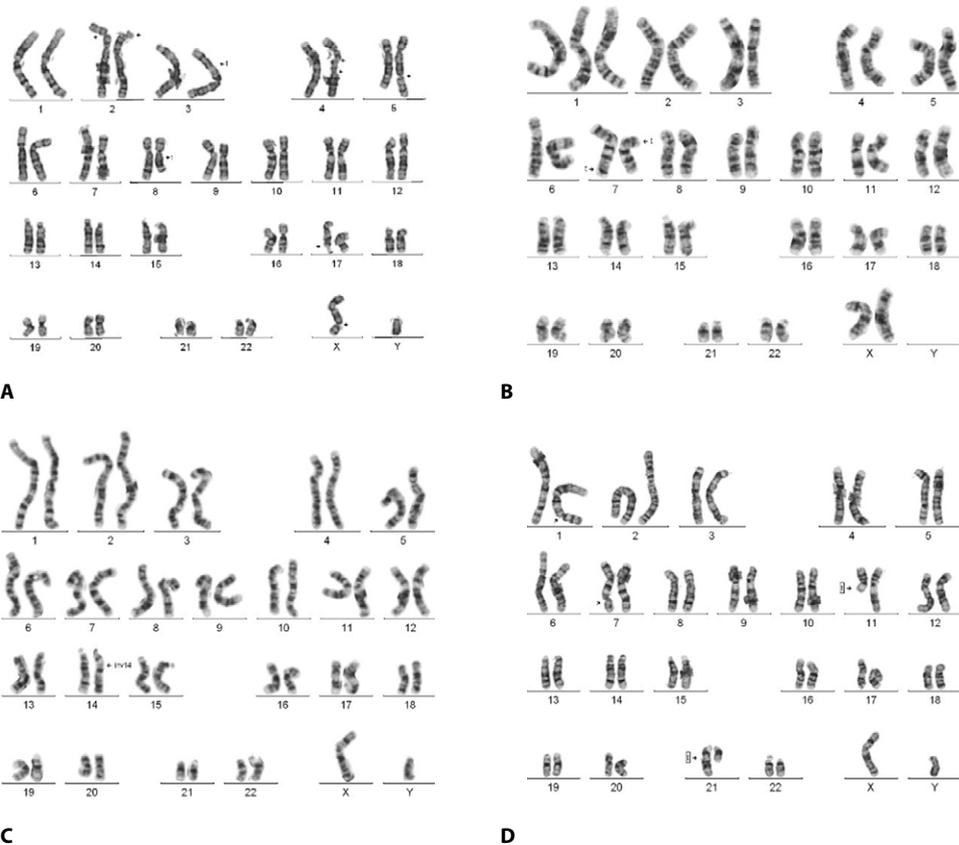


Рис. 1. Хромосомная нестабильность, выявленная с помощью цитогенетического анализа: А – транслокация между коротким плечом хромосомы 3 и длинным плечом хромосомы 8; ломкость короткого плеча хромосомы 2, длинного плеча хромосомы 4, длинного плеча хромосомы 5, длинного плеча хромосомы 17 и длинного плеча хромосомы X; В – трисомия хромосомы 1 и транслокация между коротким и длинным плечом хромосомы 7; С – инверсия в хромосоме 14; D – транслокация между длинным плечом хромосомы 11 и длинным плечом хромосомы 21; ломкость длинного плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 7
Fig. 1. Chromosomal instability revealed by cytogenetic analysis: А – translocation between the short arm of chromosome 3 and long arm of chromosome 8; fragility of the short arm of chromosome 2, long arm of chromosome 4, long arm of chromosome 5, long arm of chromosome 17 and long arm of chromosome X; В – trisomy of chromosome 1 and translocation between the short and long arm of chromosome 7; С – inversion of chromosome 14; D – translocation between the long arm of chromosome 11 and long arm of chromosome 21; fragility of the long arm of chromosome 1 and long arm of chromosome 7

которых затруднена на ранних этапах постнатального развития ребенка [1–5]. Наличие крипторхизма, таким образом, обосновывает использование цитогенетических методов в диагностических целях.

У 4 мальчиков (13%) был обнаружен хромосомный гетероморфизм: 46,XY,9phq_h; 46,XYq_h–,15ps+; 46,XY,16qh– и 46,XY,1phq_h,9phq_h. В настоящее время роль данных форм межиндивидуальной вариабельности генома в возникновении хромосомной нестабильности и патогенезе заболеваний у детей до конца не выяснена [16].

Хромосомная нестабильность у 14 мальчиков с крипторхизмом
Chromosomal instability among 14 boys with cryptorchidism

№	Кариотип	Хромосомная нестабильность		
		Численные анома- лии хромосом	Структурные анома- лии хромосом	Морфологические из- менения и особенности поведения хромосом
1	46,XY	V	–	V
2	46,XY	–	V	V
3	46,XY	–	V	V
4	46,XY	V	–	–
5	46,XY	–	–	V
6	46,XY,16qh–	–	–	V
7	46,XY	–	V	V
8	46,XY	–	V	V
9	46,XY,1pqh,9pqh	–	–	V
10	46,XY	–	V	V
11	46,XY	–	–	V
12	46,XY	–	–	V
13	46,XY,1qh–,1qh–	–	V	V
14	46,XY	–	–	V

В настоящей работе был также использован FISH для изучения хромосомной нестабильности и соматического мозаицизма по анеуплоидии. Во всех случаях, когда выявлялись клетки с численными хромосомными аномалиями, было подтверждено наличие анеуплоидии, а в отдельных клетках была обнаружена полиплоидия. Уточнение уровней нестабильности показало незначительные отклонения от таковых, определенных с помощью цитогенетического анализа. На рис. 2 представлены примеры анализа хромосомной нестабильности в виде численных аномалий хромосом, исследованных методом FISH.

У мальчиков с хромосомными вариантами/гетероморфизмами, мозаицизмом и аномалией хаотизации генома в виде дополнительных нарушений хромосом обнаружено не было. Учитывая существование тканеспецифического хромосомного мозаицизма (нестабильности), а также тот факт, что аномалии хромосом могут сами вызывать нестабильность генома [12, 13, 16, 24, 25], нельзя исключать наличие соответствующих последствий хаотизации генома в других тканях. Корреляции между особенностями кариотипа и наличием одностороннего или двустороннего крипторхизма выявлено не было.

Причины и последствия хромосомной нестабильности крайне разнообразны [9, 16–19, 23–25]. Тем не менее предыдущие исследования, основанные на системном анализе хромосомных вариаций, предоставили теоретическую возможность определять причину возникновения и последствия хромосомной нестабильности в зависимости от ее характера [26]. В частности, численные аномалии связаны с нарушением процессов регуляции деления клетки и запрограммированной клеточной гибели, причиной которого в основном являются специфические мутации генов-регуляторов или совокупное «мутационное бремя» (наличие генных и хромосомных мутаций, изменяющих многие гены, вовлеченные в соответствующие процессы) в

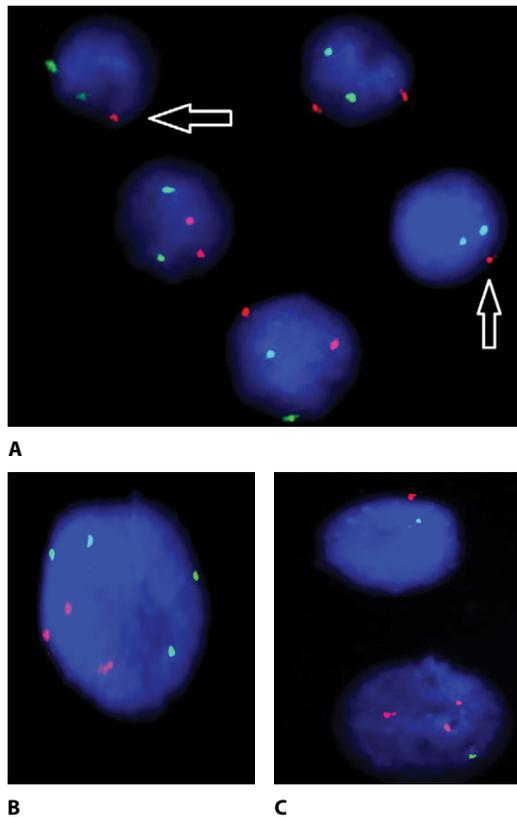


Рис. 2. Анализ численных аномалий хромосом при помощи FISH с использованием хромосомоспецифичных ДНК-проб при хромосомной нестабильности: А – моносомия (потеря) хромосомы 17 в 2 клетках (показано стрелками); В – тетраплоидия (полиплоидия в виде наличия 2 диплоидных наборов хромосом) и дополнительная хромосома 16 (в клетке 93 хромосомы вместо 46), выявленная с помощью ДНК-проб на хромосомы 8 и 16; С – 3 хромосомы X при мужском кариотипе (в клетке 48 хромосом) в нижнем ядре (в верхнем ядре хромосомный набор без анеуплоидии гоносом)

Fig. 2. Analysis of numerical chromosome imbalances by FISH using chromosome-specific DNA probes in chromosome instability: A – monosomy (loss) of chromosome 17 in 2 cells (showed by arrows); B – tetraploidy (polyploidy presented as 2 diploid sets of chromosomes) and an additional chromosome 16 (the cell has 93 chromosomes instead of 46) detected by DNA probes for chromosomes 8 and 16; C – 3 chromosomes X in a male karyotype (there are 48 chromosomes in this cell) in the lower nucleus (in the upper nucleus, gonosome aneuploidy is absent)

сочетании с крайне негативными внешними воздействиями на организм в течение онтогенеза (в основном в постнатальном периоде). Структурные, морфологические и поведенческие изменения хромосом, как правило, являются следствием нарушения репарации и репликации ДНК, регуляции транскрипции и ремоделирования хроматина, что вызвано преимущественно генетической предрасположенностью к нестабильности и внешнему отрицательному воздействию на определенные клеточные популяции (например, тератогенные факторы или специфические физические/химические мутагены, попавшие в организм на ранних стадиях онтогенеза) [16, 24].

Полученные данные и ранее известные факты о хаотизации генома [12, 16, 17, 26] позволяют выдвинуть обоснованные предположения относительно роли хромосомной нестабильности при крипторхизме. Во-первых, хромосомную нестабильность следует рассматривать не столько как непосредственную причину порока развития, сколько как элемент (возможно, ключевой) патогенетического каскада, приводящего к соответствующей патологии. Во-вторых, особенности хромосомной нестабильности, обнаруженной в настоящей группе мальчиков, позволяют сделать вывод о том, что крипторхизм, скорее всего, связан с генетической предрасположенностью к геномной нестабильности вкуче с отрицательными воздействиями на ранних этапах онтогенеза (преимущественно в пренатальном периоде). В-третьих, поскольку известны отдельные способы ингибирования нестабильности генома и соматического мозаицизма (лекарственная терапия, диета, исключение определенных продуктов или форм воздействия на организм, вызывающих нестабильность генома именно у данного индивида) [23], возникает необходимость более детального изучения анамнеза, системного анализа геномных вариаций, а также цитогенетического мониторинга у детей с хромосомной нестабильностью.

Важно отметить, что крипторхизм связан с патологией, локализованной непосредственно в области яичка [27]. Это подтверждается также эпигенетическими исследованиями экспрессии генов в этой ткани [28]. Принимая во внимание высокую распространенность тканевого мозаицизма и хромосомной нестабильности [12, 13, 23–25], можно предположить, что при нарушениях полового развития данная форма геномной патологии может вносить существенный вклад в этиологию. Наличие тканеспецифической хромосомной нестабильности при крипторхизме может также быть причиной неуспеха лекарственной терапии и послеоперационных осложнений [27, 28]. Вероятно, определение хромосомной нестабильности в послеоперационных или интраоперационных образцах при крипторхизме сможет решить эти проблемы в ряде случаев. Несомненно, подобные исследования прольют свет на причину и, возможно, позволят разработать новую тактику лечения этого врожденного порока.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В доступной отечественной и зарубежной литературе не имеется публикаций, посвященных анализу хромосомной нестабильности у мальчиков с крипторхизмом. Таким образом, можно сделать вывод о том, что настоящая пилотная работа является первым сообщением о подобном исследовании, в результате которого было показано, что данный вид генетической патологии с высокой вероятностью является одним из элементов патогенетического каскада, приводящего к этому пороку развития. Для подтверждения данной гипотезы требуются дополнительные исследования хромосомной нестабильности у мальчиков с крипторхизмом с учетом возможной тканеспецифичности. Следовательно, анализ хромосом непосредственно в измененной ткани или послеоперационных/интраоперационных образцах представляется крайне перспективным. Успешное выполнение такого исследования может иметь большое значение для разработки новых эффективных тактик послеоперационного ведения пациентов с целью улучшения их качества жизни и репродуктивных возможностей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elamo H.P., Virtanen H.E., Toppari J. Genetics of cryptorchidism and testicular regression. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(1):101619. doi: 10.1016/j.beem.2022.101619
2. Oreshkina E.M., Bolotova N.V., Pylaev T.E., Averyanov A.P., Raygorodskaya N.Y. Hormonal and genetic causes of isolated cryptorchidism. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2023;69(5):99–106. doi: 10.14341/probl13242. (in Russian)
3. Holmboe S.A., Beck A.L., Andersson A.M., Main K.M., Jørgensen N., Skakkebaek N.E., Priskorn L. The epidemiology of cryptorchidism and potential risk factors, including endocrine disrupting chemicals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1343887. doi: 10.3389/fendo.2024.1343887
4. Foresta C., Zuccarello D., Garolla A., Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev.* 2008;29(5):560–80. doi: 10.1210/er.2007-0042
5. Moreno-Garcia M., Miranda E.B. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol.* 2002;168(5):2170–2. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64346-7
6. Wang G., Wang J., Zhang Z., Li R., Li L., Li D., Zhang W., Zhang Y., Wang M. Application of fluorescence in situ hybridization combined with chromosomal karyotyping analysis in children with disorders of sex development due to sex chromosome abnormalities. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2023;40(8):947–953. doi: 10.3760/cmaj.cn511374-20220810-00535
7. Tannour-Louet M., Han S., Corbett S.T., Louet J.F., Yatsenko S., Meyers L., Shaw C.A., Kang S.H., Cheung S.W., Lamb D.J. Identification of de novo copy number variants associated with human disorders of sexual development. *PLoS One.* 2010;5(10):e15392. doi: 10.1371/journal.pone.0015392
8. Hadziselimovic F., Verkauskas G., Stadler M.B. Epigenetics, cryptorchidism, and infertility. *Basic Clin Androl.* 2023;33(1):24. doi: 10.1186/s12610-023-00199-7
9. Rodríguez F., Vallejos C., Giraudo F., Unanue N., Hernández M.I., Godoy P., Célis S., Martín-Arenas R., Palomares-Bralo M., Heath K.E., López M.T., Cassorla F. Copy number variants of Ras/MAPK pathway genes in patients with isolated cryptorchidism. *Andrology.* 2017;5(5):923–930. doi: 10.1111/andr.12390
10. Jia H., Ma T., Jia S., Ouyang Y. AKT3 and related molecules as potential biomarkers responsible for cryptorchidism and cryptorchidism-induced azoospermia. *Transl Pediatr.* 2021;10(7):1805–1817. doi: 10.21037/tp-21-31
11. Chirita-Emandi A., Andreescu N., Popa C., Mihailescu A., Riza A.L., Plesea R., Ioana M., Arghirescu S., Puiu M. Biallelic variants in *BRCA1* gene cause a recognisable phenotype within chromosomal instability syndromes reframed as *BRCA1* deficiency. *J Med Genet.* 2021;58(9):648–652. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107198
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes (Basel).* 2019;10(5):379. doi: 10.3390/genes10050379
13. Oparina N.V., Raygorodskaya N.Y., Latyshev O.Y., Samsonova L.N., Volodko E.A., Suyazova S.A., Chernykh V.B. Inter-tissue gonosomal mosaicism in patients with disorders sex development, related to gonadal differentiation abnormalities. *Russ J Genet.* 2021;57(11):1312–1321. doi: 10.31857/S0016675821110102
14. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Kurinnaia O.S., Kravets V.S., Demidova I.A., Soloviev I.V., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Turner's syndrome mosaicism in girls with neurodevelopmental disorders: a cohort study and hypothesis. *Mol Cytogenet.* 2021;14(1):9. doi: 10.1186/s13039-021-00529-2
15. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kolotii A.D., Kurinnaia O.S., Kravets V.S., Soloviev I.V., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Klinefelter syndrome mosaicism in boys with neurodevelopmental disorders: a cohort study and an extension of the hypothesis. *Mol Cytogenet.* 2022;15(1):8. doi: 10.1186/s13039-022-00588-z
16. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Vasin K.S., Kutsev S.I. The cytogenomic «theory of everything»: chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8328. doi: 10.3390/ijms21218328
17. Heng J., Heng H.H. Genome chaos: creating new genomic information essential for cancer macroevolution. *Semin Cancer Biol.* 2022;81:160–175. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.003
18. Heng J., Heng H.H. Genome chaos, information creation, and cancer emergence: searching for new frameworks on the 50th anniversary of the «War on cancer». *Genes (Basel).* 2021;13(1):101. doi: 10.3390/genes13010101
19. Puzuka A., Alksere B., Gailite L., Erenpreiss J. Idiopathic infertility as a feature of genome instability. *Life (Basel).* 2021;11(7):628. doi: 10.3390/life11070628
20. Lan F., Chen Z., Lin X. Systematic analysis and evaluation of chromosome aberrations in major birth defects associated with infertility. *Intractable Rare Dis Res.* 2024;13(1):29–35. doi: 10.5582/irdr.2023.01100
21. Banks K., Tuazon E., Berhane K., Koh C.J., De Filippo R.E., Chang A., Kim S.S., Daneshmand S., Davis-Dao C., Lewinger J.P., Bernstein L., Cortessis V.K. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;3:182. doi: 10.3389/fendo.2012.00182
22. Thorup J., Hildorf S., Hildorf A.E., Baastrup J.M., Mamsen L.S., Andersen C.Y., Olsen T.E., Cortes D. The fate of germ cells in cryptorchid testis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1305428. doi: 10.3389/fendo.2023.1305428
23. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Mol Cytogenet.* 2020;13:16. doi: 10.1186/s13039-020-00488-0
24. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Vasin K.S., Yurov Y.B. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases. *Mol Biol.* 2021;55(1):42–53. doi: 10.31857/S0026898421010158
25. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kutsev S.I. Chromosome instability, aging and brain diseases. *Cells.* 2021;10(5):1256. doi: 10.3390/cells10051256
26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Systems cytogenomics: are we ready yet? *Curr Genomics.* 2021;22(2):75–78. doi: 10.2174/1389202922666210219112419
27. Raigorodskaya N.Yu., Bolotova N.V., Morozov D.A., Zakharova N.B. The state of the testis in the boys presenting with cryptorchidism during the mini-pubertal period. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2014;60(2):4–7. doi: 10.14341/probl20146024-7. (in Russian)
28. Gegenschatz-Schmid K., Verkauskas G., Stadler M.B., Hadziselimovic F. Genes located in Y-chromosomal regions important for male fertility show altered transcript levels in cryptorchidism and respond to curative hormone treatment. *Basic Clin Androl.* 2019;29:8. doi: 10.1186/s12610-019-0089-3



Кастюкевич Л.И.¹ ✉, Романова О.Н.¹, Михаленко Е.П.², Мазур О.Ч.², Малышева О.М.², Коломиец Н.Д.³, Назаренко О.Н.¹, Манкевич Р.Н.¹, Русикевич С.С.¹, Бобровнический В.В.¹, Савицкий Д.В.⁵, Волошко Т.И.⁵, Мараховский К.Ю.⁴, Кильчевский А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь

⁵ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Молекулярно-генетический анализ пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кастюкевич Л.И. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста; Романова О.Н., Коломиец Н.Д., Назаренко О.Н., Манкевич Р.Н., Бобровнический В.В., Мараховский К.Ю., Кильчевский А.В. – концепция, обсуждение результатов, окончательное редактирование; Михаленко Е.П. – анализ данных и обсуждение результатов; Мазур О.Ч., Малышева О.М. – проведение секвенирования и анализ данных; Русикевич С.С., Савицкий Д.В., Волошко Т.И. – сбор и обработка литературных источников.

Для цитирования: Кастюкевич Л.И., Романова О.Н., Михаленко Е.П., Мазур О.Ч., Малышева О.М., Коломиец Н.Д., Назаренко О.Н., Манкевич Р.Н., Русикевич С.С., Бобровнический В.В., Савицкий Д.В., Волошко Т.И., Мараховский К.Ю., Кильчевский А.В. Молекулярно-генетический анализ пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):542–554. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.002>

Подана: 16.08.2024

Принята: 20.11.2024

Контакты: lkmat@tut.by

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это обобщающий термин для хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. По гистопатологическим признакам основными типами ВЗК являются болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неопределенный колит (НК), заболеваемость которыми в последнее время растет во всем мире. ВЗК относят к полигенным заболеваниям с хроническим и рецидивирующим течением, сопровождающимся болями в животе, диареей, кровотечением, нарушением всасывания.

Цель. Провести анализ нуклеотидной последовательности генов, ассоциированных с развитием ВЗК, у пациентов детского возраста с использованием метода полноэкзомного секвенирования.

Материалы и методы. Проведен анализ данных полноэкзомного секвенирования 46 пациентов с ВЗК. Оценку патогенности выявленных вариантов нуклеотидной последовательности проводили согласно критериям, рекомендованным в Руководстве по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного

секвенирования. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам молекулярно-генетического анализа у 35 (76,1%) пациентов с диагнозом ВЗК было определено носительство гетерозиготных вариантов с патогенным значением либо вариантов с неопределенной значимостью в генах, ассоциированных с ВЗК и метаболическими заболеваниями. Около 70% выявленных в нашем исследовании вариантов являются общими как для пациентов с БК, так и для пациентов с ЯК, что подчеркивает значительное генетическое перекрытие при этих заболеваниях. В нашем исследовании мутации в генах CFTR, ITK, NOD2, PIK3CD, STXBP2 были общими как для пациентов с ЯК, так и для пациентов с БК; в генах COL7A1, KAT6A, PMM2, SI – как для пациентов с ЯК, так и для пациентов с НК, а в гене UNC13D – для пациентов с ЯК, БК и НК. Варианты с патогенным клиническим значением выявлены у 6 (40,0%) пациентов с ЯК, у 2 (15,4%) – с БК и 4 (57,1%) – с НК.

Заключение. Молекулярные методы могут стать важным диагностическим инструментом при обследовании детей с ВЗК, особенно это касается пациентов с очень ранним началом и тяжелыми фенотипами заболевания. Мы предполагаем, что при некоторых ВЗК гетерозиготные варианты в генах, которые, как считается, вызывают ВЗК посредством аутосомно-рецессивного наследования, могут способствовать клинической картине.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, генетические мутации, неопределенный колит, первичный иммунодефицит, язвенный колит

Kastsiukevich L.¹ ✉, Romanova O.¹, Mikhalenko A.², Mazur O.², Malyshava V.², Kolomiets N.³, Nazarenko O.¹, Mankevich R.¹, Rusikevich S.¹, Babraunichy V.¹, Savitski D.⁵, Valoshka T.⁵, Marakhovsky K.⁴, Kilchevsky A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴ Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

⁵ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Molecular Genetic Analysis in Pediatric Patients with Inflammatory Intestinal Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kastsiukevich L. – study concept and design, material collection, data analysis, text writing and final editing; Romanova O., Kolomiets N., Nazarenko O., Mankevich R., Babraunichy V., Marakhovsky K., Kilchevsky A. – concept, results discussing, final editing; Mikhalenko A. – data analysis and results discussing; Mazur O., Malyshava V. – sequencing and data analysis; Rusikevich S., Savitski D., Valoshka T. – literary sources collecting and processing.

For citation: Kastsiukevich L., Romanova O., Mikhalenko A., Mazur O., Malyshava V., Kolomiets N., Nazarenko O., Mankevich R., Rusikevich S., Babraunichy V., Savitski D., Valoshka T., Marakhovsky K., Kilchevsky A. Molecular Genetic Analysis in Pediatric Patients with Inflammatory Intestinal Diseases. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):542–554. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.002> (In Russ.)

Submitted: 16.08.2024

Accepted: 20.11.2024

Contacts: lkmat@tut.by

Abstract

Introduction. Inflammatory bowel disease (IBD) is a general term for chronic inflammatory gastrointestinal conditions. According to histopathological features, the main types of IBD are Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis (IC), the incidence of which has recently been increasing worldwide. IBD is classified as a polygenic disease with chronic and recurrent courses, accompanied by abdominal pain, diarrhea, bleeding, and malabsorption.

Purpose. To analyze the nucleotide sequence of genes associated with IBD in pediatric patients using the whole exome sequencing.

Materials and methods. The analysis of whole-exome sequencing findings of 46 IBD patients was performed. The pathogenicity of the identified nucleotide sequence variants was assessed according to the criteria recommended in the Guide to Interpretation of Data Obtained by Massively Parallel Sequencing Methods. All calculations were performed in the R statistical package, version 4.1. The analysis results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. According to the results of molecular genetic analysis, 35 (76.1%) patients diagnosed with IBD were found to be carriers of heterozygous variants with pathogenic significance or variants with uncertain significance in genes associated with IBD and metabolic disorders. Nearly 70% of the variants identified in our study were common to both CD and UC patients, thus emphasizing a significant genetic overlap in these diseases. In our study, mutations in the CFTR, ITK, NOD2, PIK3CD, STXBP2 genes were common to

both UC and CD patients; in the COL7A1, KAT6A, PMM2, SI genes to both UC and IC, and in the UNC13D gene to UC, CD, and IC. Variants with pathogenic clinical significance were identified in 6 (40.0%) patients with UC, 2 (15.4%) with CD, and 4 (57.1%) with IC.

Conclusion. Molecular methods may become important diagnostic tools in IBD children screening, especially in those with very early onset and severe disease phenotypes. We hypothesize that in some IBDs, heterozygous variants in genes thought to cause IBD via autosomal recessive inheritance may contribute to the clinical picture.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, genetic mutations, indeterminate colitis, primary immunodeficiency, ulcerative colitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – обобщающий термин для хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По гистопатологическим признакам основными типами ВЗК являются болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неопределенный колит (НК), заболеваемость которыми в последнее время растет во всем мире [1]. Несмотря на имеющийся прогресс в лечении, многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением ВЗК, еще требуют ответов. Ряд исследований позволяет предположить, что индивидуальные генетические особенности способствуют восприимчивости организма к ВЗК [2]. Например, колит является относительно неспецифическим фенотипом ВЗК, он может возникать в результате изменений в генах, влияющих как на адаптивную, врожденную иммунную систему, так и на функцию эпителиальных клеток, что приводит к воспалению кишечника [2]. Недостаточная изученность этиологической структуры и факторов риска развития ВЗК – основная причина, по которой неспецифические колиты занимают особую позицию в структуре заболеваемости в детском возрасте. До 15–20% пациентов с манифестацией ВЗК до 6 лет имеют моногенный дефект. ВЗК описываются как сложные многофакторные заболевания, при которых важную роль играет сочетание дисрегуляции иммунного ответа, микробиома кишечника, генетических особенностей пациента и факторов окружающей среды [3].

ВЗК у детей проявляются различными характеристиками фенотипа, тяжести течения и семейного анамнеза. На сегодня актуальны исследования различий в клинике и симптоматике ВЗК с дебютом в детстве и во взрослом состоянии, в связи с которыми продолжается поиск генов предрасположенности к развитию БК и ЯК, причинных генов ВЗК-подобных моногенных заболеваний.

Известно, что ЖКТ является крупнейшим лимфоидным органом в организме человека и содержит множество различных типов клеток: энтероциты, клетки Панета, бокаловидные, энтероэндокринные, Т- и В-клетки, а также макрофаги, которые постоянно сталкиваются с антигенами в виде пищи и бактерий [4]. Поэтому для поддержания гомеостаза существует жесткая регуляция иммунных реакций в кишечнике. Как только начинается воспаление, наличие мутаций в генах играет роль в поддержании воспалительной реакции, обусловленной нарушением провоспалительных и противовоспалительных сигнальных систем. У здорового ребенка эти триггеры окружающей среды приводят к самоограниченной активации иммунной системы слизистой оболочки. Но в сочетании со специфическими поломками в генах эти триггеры

приводят к хронической активации иммунной системы слизистых оболочек, которая клинически проявляется как ВЗК. Каждый из подтипов будет иметь различный генетический и экологический профиль, вероятно, обусловленный бактериальной флорой в кишечнике, но все они будут вызывать примерно одинаковые симптомы.

Следует отметить, что ВЗК с ранним началом имеет уникальные характеристики фенотипа, тяжесть течения, отсутствие ответа на терапию, что наталкивает на поиск локусов генов, которые могут быть специфичными для заболевания с ранним началом.

В последние десятилетия открытия в молекулярной генетике, создание новых методов молекулярно-генетического исследования помогают решить ряд вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и профилактики заболеваний кишечника. Актуальными методами исследования генетической природы ВЗК являются секвенирование по Сенгеру и NGS (Next Generation Sequencing – «секвенирование нового поколения»), включающее полное секвенирование генома, экзона и таргетные панели [5].

В настоящее время доказано, что ВЗК являются полигенными заболеваниями с набором сложных генетических признаков. Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS) расширили число генетических факторов, участвующих в патогенезе ВЗК, и теперь включают локусы, мутации в которых приводят к развитию клинической картины, аналогичной ВЗК, и часть из них ассоциированы с врожденными дефектами иммунной системы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ нуклеотидной последовательности генов, ассоциированных с развитием ВЗК, у пациентов детского возраста с использованием метода полноэкзомного секвенирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали 46 пациентов с манифестацией ВЗК в возрасте до 18 лет включительно, находившихся на лечении в Городской детской инфекционной клинической больнице, 4-й городской детской клинической больнице, Республиканском научно-практическом центре детской хирургии г. Минска в период с 2016 по 2023 г. Исследование утверждено этическим комитетом Городской детской инфекционной клинической больницы г. Минска. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано законными представителями пациентов.

Пациенты были стратифицированы по возрасту согласно классификации, предложенной Северо-Американским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, с изложением позиции по оценке и лечению пациентов с ВЗК [6, 7]. По морфологическим критериям диагноз ЯК был установлен у 26 (56,5%) пациентов, БК – у 13 (28,3%) и НК – у 7 (15,2%) пациентов. Гендерное соотношение составило 3:2: мальчиков – 56,5% (n=26), девочек – 43,5% (n=20) (табл. 1).

Полноэкзомное секвенирование выполнено в лабораториях компании Invatae, США, Центра геномики и транскриптомики ООО CeGaT, GmbH и в лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Для фильтрации результатов секвенирования была разработана таргетная фильтр-панель, в основе которой была использована классификация ПИД у детей,

Таблица 1
Распределение пациентов по возрастным группам
Table 1
Distribution of patients by age groups

Возраст, n	ВЗК			Всего ВЗК
	ЯК	БК	НК	
Первые 27 дней (<28 дней)	1	0	0	1
28 дней – 24 месяца	15	4	4	23
25 месяцев – 72 месяца	7	4	2	13
73 месяца – 120 месяцев	1	0	1	2
121 месяц – 204 месяца	2	5	0	7
Всего	15	13	7	46

предложенная Международным союзом иммунологических обществ [8]. Также были применены фильтр-панели по генам, ассоциированным с ВЗК, энтеропатиями и метаболическими заболеваниями (клинически проявляющимися как ВЗК).

Выявленные варианты фильтровали по частоте встречаемости альтернативного варианта: менее 0,5% – для аутосомно-рецессивных заболеваний, 0,01% – для аутосомно-доминантных и доминантных X-сцепленных заболеваний, 0,3% – для рецессивных X-сцепленных (1000G, ExAc, gnomadGenome, gnomadExome); по расположению замены; по функции экзомного варианта; по предсказанию патогенности (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster, PredictSNP). Варианты классифицировались в соответствии с руководящими принципами Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации для молекулярной патологии (ACMG/ACGS) [9]. Кроме того, оценку патогенности выявленных вариантов проводили согласно критериям, рекомендованным в Руководстве по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [10].

Ограничения метода NGS заключаются в том, что он не позволяет выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п. о., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), вариации длины гомополимеров (более 4 нуклеотидов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод также не предназначен для определения цис-, трансположения пар гетерозиготных мутаций, оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

Использованы методы описательной статистики, для сравнения возрастного состава применялся критерий согласия χ^2 со сравнением равномерного распределения в возрастных группах. Расчет проводился в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения молекулярно-генетического тестирования 11 (24%) пациентам диагноз был изменен на моногенное ВЗК-подобное заболевание, эти пациенты были исключены из последующего анализа.

Среди остальных 35 пациентов с ВЗК преобладали дети с очень ранним началом заболевания в возрасте до 6 лет, они составили 74,3% (26 пациентов, $p=0,001$), из которых у 12 (46,2%) наблюдали ЯК, у 8 (30,8%) – БК, у 6 (23,0%) – НК (табл. 2).

Таблица 2
Распределение по возрасту пациентов с ЯК, БК, НК
Table 2
Age distribution of patients with UC, CD, and IC

Подгруппы, n	Возраст начала заболевания	n=35	ЯК	БК	НК
ВЗК с очень ранним началом	<6 лет	26	12	8	6
ВЗК с ранним началом	<10 лет	2	1	0	1
ВЗК с детским началом	<17 лет	7	2	5	0
Всего		35	15	13	7

По результатам молекулярно-генетического анализа у пациентов с диагнозом ВЗК было определено носительство гетерозиготных вариантов с патогенным значением либо вариантов с неопределенной значимостью (Variant Uncertain Significance, VUS) в генах, ассоциированных с ВЗК, энтеропатиями, метаболическими заболеваниями и врожденными дефектами иммунной системы (клинически проявляющимися как ВЗК) (табл. 3).

Гетерозиготные патогенные варианты обнаружены у 6 (40,0 %) пациентов с ЯК: № 1 – в генах PMM2, CFTR; № 6 – в генах DCLRE1C, CFTR; № 11 – в гене SI; № 18 – в гене HSPA1L; № 20 и № 27 – в гене CFTR.

Из 13 пациентов с БК патогенные варианты выявлены только у 2 (15,3 %) пациентов: пациент № 7 – вариант нуклеотидной последовательности в гене CFTR (с.3909C>G, р.Asn1303Lys), у пациента № 15 выявлена делеция участка 21 хромосомы, включающая гены: RTEL1, EEF1A2, FNDC11, GMEB2, HELZ2, KCNQ2, PDPF, PTK6, SRMS, STMN3; при этом по базам данных делеция экзонов 1–30 гена RTEL1 относится к вариантам с патогенной клинической значимостью. Гетерозиготная мутация в гене RTEL1 может привести к синдрому Хойераала – Хрейдарссона и является клинически тяжелым вариантом врожденного дискератоza (ВДК). Мутации в этом гене приводят к неспособности белка RTEL1 должным образом функционировать. ВДК – это гетерогенный наследственный синдром, проявляющийся недостаточностью костного мозга и диагностирующийся по наличию классической триады: диспластических ногтей, аномальной пигментации кожи и лейкоплакии полости рта. Однако наблюдается клиническая гетерогенность ВДК, и фенотип может включать фиброз легких, гепатит, стеноз пищевода, уретры или слезных протоков, задержку развития и другие осложнения [11, 12].

У 4 (57,1%) пациентов с неопределенным колитом (пациенты № 2, 17, 29, 38) выявлены гетерозиготные варианты с патогенной клинической значимостью в генах PMM2, MVK, HFE, UNC13D, SI.

Кроме того, необходимо отметить, что у двух пациентов с ЯК и трех пациентов с БК выявлены полиморфные варианты в локусах rs2066847 (с.3019dup, р.Leu1007Profs*2) – пациенты № 18, 24, 33; rs2066844 (с.2104C>T, р.Arg702Trp) у пациента № 28; rs2066845 (с.2722G>C, р.Gly908Arg) и rs2066847 (с.3019dup, р.Leu1007Profs*2) у пациента № 39 в гене NOD2. Варианты нуклеотидной последовательности гена NOD2 rs2066844, rs2066845 и rs2066847 встречаются в популяции с частотой более 0,05%. При этом эти три локуса являются основными полиморфными вариантами гена NOD2, связанными с предрасположенностью к болезни Крона и осложненным течением заболевания. В настоящее время подтверждено более 250 регионов генома, ответственных за восприимчивость к ВЗК [13], но только NOD2 превратился из исходного

гена-кандидата в клинически полезный генетический маркер для прогнозирования заболеваний при БК. Вариант, приводящий к сдвигу рамки считывания в экзоне 11 NOD2, p.Leu1007fsX1008 (rs2066847), успешно используется в качестве прогностического фактора для принятия терапевтических решений у пациентов с БК [14].

Выявленные гетерозиготные варианты с неопределенным значением не позволяют сделать окончательный вывод об их связи с развитием и течением ВЗК, однако

Таблица 3

Перечень гетерозиготных вариантов с патогенным клиническим значением и вариантов с неопределенной значимостью в генах, ассоциированных с ВЗК, у пациентов детского возраста с ВЗК

Table 3

List of heterozygous variants with pathogenic clinical significance and variants with uncertain significance in genes associated with IBD in pediatric patients with IBD

№	Шифр	Группа по возрасту	Релевантный ген	Вариант замены		rs ID	Клиническая значимость (ClinVar, VarSome)
				Нуклеотидная замена	Замена аминокислоты		
Мутации в релевантных генах у пациентов с ЯК, N=15							
1	1 (М)	2	CFTR	Deletion (Exons 2-3)	–	–	патогенный
			IL7R	c.814G>A	p.Val272Ile	rs369971728	VUS
			MYO5B	c.4202G>A	p.Arg1401Gln	rs199722479	VUS
			PMM2	c.470T>C	p.Phe157Ser	rs190521996	патогенный
2	3 (Ж)	3	IL2RA	c.262C>T	p.Arg88Trp	–	VUS
3	6 (М)	3	CFTR	c.1210-34TG[11]T[5]	–	–	патогенный
			CR2	c.1117G>A	p.Asp373Asn	rs202077872	VUS
			DCLRE1C	Deletion (Exons 1-3)	–	–	патогенный
			SKIV2L	c.3643C>T	p.Arg1215Cys	rs755655461	VUS
4	8 (М)	3	GHR	c.1077dupA	p.Ser360Ilefs Ter10	–	VUS
5	9 (Ж)	2	ITK	c.1528G>A	p.Asp510Asn	rs778621770	вероятно патогенный
6	11 (Ж)	3	POLA1	c.C2252T	p.Thr751Ile	rs757317865	VUS
			SI	c.1544G>T	p.Gly515Val	rs144972103	патогенный
7	14 (Ж)	2	COL7A1	c.3604C>T	p.Arg1202Cys	rs754979304	VUS
			MAGT1	Gain (Exons 2-10)	–	–	VUS
			NLRP1	c.994del	p.Leu332Cysfs*16	rs1317603303	VUS
8	18 (М)	2	HSPA1L	c.1492G>T	p.Glu498Cys	rs758555654	патогенный
9	19 (М)	3	BLNK	c.328C>G	p.Pro110Ala	rs1554902771	VUS
			UNC13D	c.3011T>C	p.Leu1004Pro	rs371940934	VUS
10	20 (Ж)	5	CFTR	c.1520_1522del	p.Phe508del	rs113993960	патогенный
11	22 (Ж)	2	RIPK1	c.364A>G	p.Ile122Val	–	VUS
12	26 (М)	2	JAK3	c.653G>T	p.Arg218Leu	–	VUS
13	27 (М)	4	CFTR	c.1210-34TG[11]T[5]	–	–	патогенный
			KAT6A	Deletion	–	–	VUS
14	28 (М)	5	PIK3CD	Deletion	–	–	VUS
			STXBP2	c.1443_1444 delinsC>A	p.Val482Ile	rs749915574	VUS
15	34 (М)	3	CD3G	c.353T>C	p.Phe118Ser	rs781239764	VUS

Окончание таблицы 3

Мутации в релевантных генах у пациентов с БК, N=13							
1	4 (М)	3	ELANE	c.272G>C	p.Arg91Pro	rs1201600992	VUS
			ITK	c.1393G>A	p.Asp465Asn	rs1754979969	VUS
			NLRP12	c.2575C>T	p.Arg859Trp	rs573629753	VUS
			STXBP2	c.137A>G	p.Lys46Arg	rs13586641526	VUS
2	7 (Ж)	5	CFTR	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	–	патогенный
			IL17RC	c.2075T>C	p.Leu692Ser	rs201296441	VUS
			LCK	c.664C>T	p.Arg222Cys	rs778300098	VUS
			PIK3CD	c.2159G>A	p.Arg720Gln	rs964373496	VUS
			PRF1	c.1117C>T	p.Arg373Cys	rs374588624	VUS
3	15 (Ж)	3	PTK6	DEL		–	–
			RTEL1	Deletion (Exons 1-30)		–	патогенный
			STMN3	DEL		–	–
4	16 (М)	5	NFKB1	c.1160G>A	p.Gly387Asp	–	VUS
5	23 (Ж)	3	ATG16L1	c.898A>G	p.Thr300Ala	rs2241880	VUS
7	25 (М)	5	PARN	c.1493G>A	p.Ser498Asn	rs200471459	VUS
8	30 (М)	5	DLG5	c.3266C>T	p.Pro1089Leu	rs41274586	VUS
9	31 (М)	2	SLC5A1	c.862T>G	p.Leu288Val	rs139037092	VUS
10	33 (М)	3	ANKZF1	c.1803+3C>A	HET	rs374619968	VUS
			IL17RC	c.2075T>C	p.Leu692Ser	rs201296441	VUS
11	35 (М)	2	FCHO1	c.2368A>G	p.Ile790Val	–	VUS
			PIK3R1	c.343C>G	p.Leu115Val	–	VUS
12	37 (М)	2	CARD14	c.827C>A	p.Ser276*	rs149318654	VUS
			PRKCD	c.250G>A	p.Val84Met	–	VUS
			STAT5B	c.2042A>G	p.Lys681Arg	–	VUS
			UNC13D	c.3011T>C	p.Leu1004Pro	rs371940934	VUS
13	39 (Ж)	2	AP3B1	c.2188C>T	p.Arg730Trp	rs141102178	VUS
Мутации в релевантных генах у пациентов с НК, N=7							
1	2 (Ж)	3	PMM2	c.470T>C	p.Phe157Ser	rs190521996	патогенный
2	5 (М)	2	SLC39A7	c.410A>T	p.Tyr137Phe	rs201645740	VUS
3	10 (М)	4	KAT6A	c.1570T>C	p.Ser524Pro	–	VUS
4	17 (М)	2	HFE	c.187C>G	p.His63Asp	rs1799945	патогенный
			HFE	c.803G>A	p.Cis268Tir	rs1800562	патогенный
			MVK	c.1129G>A	p.Val377Ile	rs28934897	патогенный
5	21 (М)	2	NFKB2	c.2140G>T	p.Asp714Tyr	rs1467678334	VUS
6	29 (Ж)	2	SPINK5	c.460A>C	p.Ser154Arg	rs756283031	VUS
			COL7A1	c.4636G>C	p.Gly1546Arg	rs73831831	VUS
			UNC13D	c.1055+1G>A	(Splice donor)	rs75205110	патогенный
7	38 (М)	3	SI	c.1730T>G	p.Val577Gly	rs121912615	патогенный

представляют научный интерес и требуют дальнейшего исследования. Поэтому на следующем этапе был проведен анализ биологического значения и функциональных путей генов, в которых выявлены гетерозиготные варианты с патогенным значением и варианты с неопределенной значимостью.

У обследуемой группы пациентов с ВЗК идентифицированы варианты: 1) в генах, связанных с врожденными дефектами иммунной системы и влияющих на клеточный и гуморальный иммунитет: при ЯК (CD3G, CORO1A, DCLRE1C, IL7R, ITK, JAK3), БК

(FCHO1, ITK, LCK); 2) в генах, связанных с комбинированными иммунодефицитами: при ЯК (SKIV2L, POLA1), БК и НК (STAT5B); 3) в генах, связанных с дефицитом антител: при ЯК (BLNK, PIK3CD), при БК (NFKB1, PIK3CD, PIK3R1) и при НК (NFKB2, SLC39A7); 4) в генах, ассоциированных с заболеваниями иммунной дисрегуляции: при ЯК (IL2RA, MAGT1, RIPK1, STXBP2, UNC13D), при БК (AP3B1, PRF1, PRKCD, STXBP2, UNC13D), у пациентов с НК (UNC13D); 5) в генах, связанных с дефектами фагоцитов – CFTR, ELANE; 6) в генах, связанных с аутовоспалительными заболеваниями (NLRP1, NOD2, POLA1, CARD14, NLRP12, MVK, COL7A1); 7) в генах, связанных с метаболическими процессами (SI, HFE, PMM2).

Около 70% обнаруженных вариантов являются общими как для пациентов с БК, так и для пациентов с ЯК, что подчеркивает значительное генетическое перекрытие при этих заболеваниях [15]. В нашем исследовании мутации в генах CFTR, ITK, NOD2, PIK3CD, STXBP2 были общими как для пациентов с ЯК, так и для пациентов с БК; в генах COL7A1, KAT6A, PMM2, SI – как для пациентов с ЯК, так и для пациентов с НК, а в гене UNC13D – для пациентов с ЯК, БК и НК.

Среди выявленных вариантов с патогенным клиническим значением наибольшая частота встречаемости приходится на ген CFTR (выявлен у 5 пациентов). Ген CFTR кодирует белок – трансмембранный регулятор муковисцидоза (MBTP), который относится к семейству ABC-транспортёров (ATP-binding cassette). Этот белок в норме встраивается в апикальную мембрану эпителиальных клеток, где функционирует как хлорный канал: регулирует поступление в клетку и выход из нее ионов хлора. При мутациях в гене CFTR нарушается транспорт ионов натрия и хлора через мембрану различных клеток. Это приводит к изменению электролитного состава клетки и, как следствие, к нарушению секрета: он становится вязким и не может нормально выделяться из клетки. Наличие мутаций в гомозиготном состоянии связано с развитием муковисцидоза [16]. У людей с одним патогенным вариантом (статус носителя) иногда развивается заболевание, ограниченное также одной системой органов, известное как CFTR-связанное расстройство. Взаимосвязь между муковисцидозом и риском развития ВЗК неясна. Однако доказано, что патогенные варианты в гене CFTR могут влиять на развитие дисбактериоза и повышенную проницаемость стенки кишечника. У таких пациентов наблюдается воспаление кишечника, о чем свидетельствуют повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов в кишечнике, специфические фекальные маркеры (фекальный кальпротектин), грубые поражения (капсульная эндоскопия) и гистологические признаки поражения кишечника [17].

У двух родственных пациентов с ВЗК обнаружен патогенный вариант гена PMM2 (с.470T>C, р. Phe157Ser). Ген PMM2 расположен на 16 хромосоме. Белок, кодируемый этим геном, катализирует изомеризацию маннозо-6-фосфата в маннозо-1-фосфат, который является предшественником GDP-маннозы, необходимой для синтеза долихол-Р-олигосахаридов. Мутации PMM2 приводят к врожденному нарушению гликозилирования. В 2023 г. Chenglin Ye и соавт. доказали, что у пациентов с ВЗК и раком прямой кишки регистрируется повышенная экспрессия PMM2, и уровень экспрессии PMM2 является диагностическим маркером ВЗК [18].

Носительство гетерозиготных вариантов с патогенным клиническим значением в гене SI также выявлено у 2 пациентов. Вариант rs144972103 (с.1544G>T, р.Gly515Val) обнаружен у пациента с ЯК, а вариант rs121912615 (с.1730T>G, р.Val577Gly) – у пациента с НК. Ген SI кодирует фермент сахараза-изомальтаза, который экспрессируется

в щеточной кайме кишечника. Кодлируемый белок синтезируется как белок-предшественник, который расщепляется протеазами поджелудочной железы на две ферментативные субъединицы – сахаразу и изомальтазу. Эти две субъединицы гетеродимеризуются с образованием комплекса сахаразы-изомальтазы. Данный комплекс необходим для переваривания пищевых углеводов, включая крахмал, сахарозу и изомальтозу. Мутации в этом гене являются причиной врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы. Известно, что основные симптомы врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы совпадают с синдромом раздраженного кишечника, распространенным функциональным расстройством ЖКТ [19].

У пациента с НК выявлены два варианта с патогенным клиническим значением в гене HFE. Этот ген кодирует белок – гомеостатический регулятор железа, регулирующий всасывание железа путем взаимодействия рецептора с трансферрином. Мутации гена HFE связаны с развитием гемохроматоза типа 1. Наследственный гемохроматоз представляет собой рецессивное генетическое заболевание, возникающее в результате мутаций гена HFE. В исследованиях отмечена связь ВЗК с наследственным гемохроматозом [20]. В другом исследовании выявлена связь наследственного гемохроматоза с дисбиозом кишечника, что, в свою очередь, является немаловажным фактором течения ВЗК и его управления [21].

У пациента с ЯК выявлен гетерозиготный вариант, представляющий собой делецию 1–3 экзонов гена DCLRE1C. Ген DCLRE1C (DNA Cross-Link Repair 1C) кодирует белок, участвующий в рекомбинации V(D)J и репарации ДНК. Патогенные варианты DCLRE1C в гомозиготном состоянии связывают с тяжелой формой комбинированной иммунной недостаточности с комбинированным иммунодефицитом атабаскского типа (SCIDA) и синдромом Оменна. В литературе описана девочка с мутацией в гене DCLRE1C с диагностированным хроническим ЯК в 9-месячном возрасте, у которой наблюдался тяжелый стероидзависимый колит в течение нескольких лет. Проведенная пациентке трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в этом случае восстановила количество лимфоцитов и излечила воспалительное заболевание кишечника. Это исследование доказывает, что генетическое нарушение в процессе созревания лимфоцитов может проявляться хроническим воспалительным заболеванием кишечника в качестве доминирующего фенотипа при отсутствии предрасположенности к тяжелой инфекции [22].

Гетерозиготный вариант с патогенным клиническим значением (с.1492G>T, р.Glu498Cys) в гене HSPA1L обнаружен у одного пациента с ЯК. Этот ген кодирует белок из семейства белков теплового шока 70 (Hsp70), который способствует правильному сворачиванию вновь транслированных и неправильно свернутых белков, а также стабилизирует или деградирует мутантные белки. Функция белка Hsp70 – передача сигналов, апоптоз, а также рост и дифференцировка клеток. Проведенное в 2017 г. Takahashi S. и соавт. полноэкзомное секвенирование 136 пациентов с ВЗК и 106 человек контрольной группы показало связь мутаций в гене HSPA1L с ВЗК. В данном исследовании были выявлены редкие (частота минорных аллелей, MAF, <0,01) варианты нуклеотидной последовательности гена HSPA1L и подтверждена их патогенная клиническая значимость [23].

В гене UNC13D у пациента с НК выявлен патогенный вариант rs75205110 (с.1055+1G>A), влияющий на сплайсинг. Ген UNC13D кодирует белок, участвующий в регуляции секреции цитолитических гранул. Мутации в этом гене связаны

аутосомно-рецессивным семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом 3-го типа [24]. Можно предположить, что носительство гетерозиготного варианта вызывает симптомы ВЗК.

Патогенный вариант rs28934897 (c.1129G>A, p.Val377Ile) гена MVK выявлен у пациента с НК. Ген MVK кодирует мевалонаткиназу – фермент, участвующий в биосинтезе холестерина и изопреноидов. Дефицит мевалонаткиназы (МКД) – редкий аутосомно-рецессивный аутовоспалительный синдром, обусловленный мутациями в MVK. Он проявляется как непрерывный спектр клинических признаков, начиная от рецидивирующих приступов лихорадки, связанных с воспалительными проявлениями, которые известны как синдром гипериммуноглобулина D, до более тяжелой формы, известной как мевалоновая ацидурия. ВЗК-подобное поражение наблюдалось у 16% из 114 пациентов с МБП, включенных в регистр EUROFEVER2. Однако данные о ВЗК, ассоциированных с MVK, остаются ограниченными. В работе В. Bader-Meunier и соавт. описаны 10 пациентов с ВЗК с очень ранним началом и патогенными вариантами MVK. Понимание того, что у пациентов с патогенными вариантами MVK повышен уровень интерлейкина-1 β (IL-1 β), позволило авторам эффективно лечить заболевание с помощью индивидуального терапевтического подхода с использованием препаратов против IL-1. Это подчеркивает ценность понимания функциональной геномики редких мутаций и использования этих знаний для разработки персонализированных эффективных медицинских подходов [25].

Преимущественно при манифестации ВЗК у детей с очень ранним началом отмечено наличие генетического компонента, что позволяет предположить превалирование генетических факторов в развитии заболевания. ВЗК с ранним началом имеют уникальные характеристики фенотипа, тяжести, которые поддерживают поиск локусов и могут быть специфичными для заболевания с ранним началом. Кроме того, ВЗК с ранним началом имеют более сильный семейный компонент, чем болезнь взрослых, исследования, нацеленные на эту подгруппу, потенциально могут предоставить дополнительные возможности для выявления генов, которые способствуют умеренным эффектам.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время считается, что ВЗК являются полигенными заболеваниями с набором сложных генетических признаков. За последние десятилетия усилия исследователей были направлены на улучшение классификации широкого спектра фенотипов и клинических проявлений ВЗК. Было обнаружено множество молекулярных механизмов, лежащих в основе этих заболеваний. Все эти достижения привели к значительному улучшению показателей диагностики. Однако по-прежнему существует значительная часть пациентов с клиническими признаками ВЗК, которым не установлен четкий диагноз. Молекулярные методы могут стать важным инструментом диагностики заболеваний у детей с подозрением на генетические дефекты, особенно это касается детей с очень ранним началом ВЗК и ВЗК с тяжелыми фенотипами заболевания.

По результатам молекулярно-генетического анализа у пациентов с диагнозом ВЗК было определено носительство гетерозиготных вариантов с патогенным значением либо вариантов с неопределенной значимостью в генах, ассоциированных с ВЗК, врожденными дефектами иммунной системы, энтеропатиями

и метаболическими заболеваниями. Мы предполагаем, что при некоторых ВЗК гетерозиготные варианты в генах, которые, как считается, вызывают ВЗК посредством аутосомно-рецессивного наследования, могут способствовать клинической картине. Около 70% обнаруженных в нашем исследовании вариантов являются общими как для пациентов с БК, так и для пациентов с ЯК, что подчеркивает значительное генетическое перекрытие при этих заболеваниях. В нашем исследовании мутации в генах CFTR, IТK, NOD2, PIK3CD, STXBP2 были общими как для пациентов с ЯК, так и для пациентов с БК; в генах COL7A1, КАТ6А, РММ2, SI – как для пациентов с ЯК, так и для пациентов с НК, а в гене UNC13D – для пациентов с ЯК, БК и НК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. DOI: 10.3109/00365521.2015.1014407
2. Mizoguchi A, Mizoguchi E. Animal models of IBD: linkage to human disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Oct;10(5):578–87. DOI: 10.1016/j.coph.2010.05.007
3. Torres J, Colombel J.F. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 2016;387(10014):98–100. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00464-X
4. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(3):141–153. DOI: 10.1038/nri3608
5. Ye B.D., McGovern D.P. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1091.
6. Kelsen J.R., Sullivan K.E., Rabizadeh S., et al. NASPGHAN Position Paper on The Evaluation and Management for Patients with Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Dec 30. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002567
7. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):257–291. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002035 Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Dec;71(6):794.
8. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42:1473. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
9. Richards S., Aziz N., Bale S., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
10. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3–24. (In Russian) DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-24
11. Walne A.J., Vulliamy T., Kirwan M., et al. Constitutional Mutations in RTEL1 Cause Severe Dyskeratosis Congenita. *Am J Hum Genet.* 2013;92(3):448–53.
12. Le Guen T., Jullien L., Touzot F., et al. Human RTEL1 deficiency causes Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with short telomeres and genome instability. *Hum Mol Genet.* 2013;22(16):3239–49.
13. Liu J.Z., van Sommeren S., Juan H., et al. Analysis of associations identifies 38 loci susceptible to inflammatory bowel disease and highlights the overall genetic risk among population groups. *Nat Genet.* 2015;47:979.
14. Schnitzler F. Development of a uniform, very aggressive disease phenotype in all homozygous carriers of the NOD2 mutation p.Leu1007fsX1008 with Crohn's disease and active smoking status resulting in ileal stenosis requiring surgery. *PLoS One.* 2020 Jul 27; 15(7):e0236421.
15. Li J., Moran T., Swanson E., et al. Regulation of IL-8 and IL-1beta expression in Crohn's disease associated NOD2/CARD15 mutations. *Hum Mol Genet.* 2004 Aug 15;13(16):1715–25. DOI: 10.1093/hmg/ddh182
16. Amaral M.D., Hutt D.M., Tomati V., et al. CFTR processing, trafficking and interactions. *J Cyst Fibros.* 2020;19 Suppl 1:S33.
17. Trigo S.C., Leo Carnerero E., de la Cruz Ramirez M.D. Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Dec;110(12):835–836. DOI: 10.17235/reed.2018.5725/2018
18. Ye C., Huang Y., Gao Y., et al. Exploring the glycolytic cross-talk genes between inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Funct Integr Genomics.* 2023 Jul 10;23(3):230. DOI: 10.1007/s10142-023-01170-5
19. Husein D.M., Rizk S., Naim H.Y. Differential Effects of Sucrase-Isomaltase Mutants on Its Trafficking and Function in Irritable Bowel Syndrome: Similarities to Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients.* 2020 Dec 22;13(11):9. DOI: 10.3390/nu13010009
20. Cyriel Y., Ponsoen P.C.F., Stokkers A.R., et al. Patient with hereditary hemochromatosis, ulcerative colitis, and primary sclerosing cholangitis: genetic aspects. BRIEF REPORT. 2001;12(6):518–521. DOI: https://doi.org/10.1016/S0953-6205(01)00179-0
21. Sivaprakasam S., Ristic B., Mudaliar N., et al. Hereditary hemochromatosis promotes colitis and colon cancer and causes bacterial dysbiosis in mice. *Biochem J.* 2020;477:3867–3883.
22. Minegishi Y., Rohrer J., Coustan-Smith E., et al. An essential role for BLNK in human B cell development. *Science.* 1999;286:1954–1957.
23. Takahashi S., Andreoletti G., Chen R., et al. De novo and rare mutations in the HSPA1L heat shock gene associated with inflammatory bowel disease. *Genome Med.* 2017 Jan 26;9(1):8. DOI: 10.1186/s13073-016-0394-9
24. Hu X., Liu D., Jiang X., et al. Identification of a novel nonsense mutation in the UNC13D gene from a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *BMC Med Genet.* 2018 May 21;19(1):82. DOI: 10.1186/s12881-018-0600-2
25. Bader-Meunier B., Martins A.L., Charbit-Henrion F., et al. Mevalonate Kinase Deficiency: A Cause of Severe Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Oct 20;27(11):1853–1857. DOI: 10.1093/ibd/izab139

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.003>



Елисеева О.В. ✉, Кульбачинская Е.К., Конопыхина К.А., Березницкая В.В.
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Длительный катамнез детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией и манифестацией в раннем возрасте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Елисеева О.В. – дизайн исследования, написание статьи; Кульбачинская Е.К. – дизайн исследования, написание статьи; Конопыхина К.А. – сбор данных, написание статьи; Березницкая В.В. – дизайн исследования, экспертная оценка данных.

Для цитирования: Елисеева О.В., Кульбачинская Е.К., Конопыхина К.А., Березницкая В.В. Длительный катамнез детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией и манифестацией в раннем возрасте. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):555–562. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.003>

Подана: 18.08.2024

Принята: 03.12.2024

Контакты: eliseeva@pedklin.ru

Резюме

Цель. Оценить прогноз течения заболевания в долгосрочном периоде у детей с манифестацией идиопатической желудочковой экстрасистолии (ИЖЭ) в возрасте до 5 лет.

Материалы и методы. В исследование включено 50 детей (26 мальчиков и 24 девочки) с ИЖЭ, которая впервые выявлена в возрасте до 5 лет включительно. Использовались клиничко-anamnestический метод, ЭКГ, 24-ЧМ, эхокардиография (ЭхоКГ). Обследование проводилось с периодичностью 1 раз в 6–12 месяцев. Длительность наблюдения составила в среднем 12 лет.

Результаты. ИЖЭ у детей с манифестацией в возрасте до 5 лет протекает бессимптомно и характеризуется относительно благоприятным прогнозом. По результатам обследования ни у одного пациента не было усугубления аритмии и признаков аритмогенной кардиомиопатии. Полное исчезновение ИЖЭ отмечалось у 39% пациентов, снижение представленности более чем вдвое наблюдалось в 52% случаев, сохранение исходных значений – у 9% пациентов. Вероятность снижения представленности ИЖЭ при длительном катамнезе не зависела от наличия медикаментозной терапии в анамнезе ($p=0,49$) и локализации эктопического очага ($p=0,59$). Наиболее частой локализацией была свободная стенка правого желудочка под трикуспидальным клапаном (40% пациентов).

Заключение. ИЖЭ с манифестацией в младшем детском возрасте характеризуется благоприятным прогнозом и в большинстве случаев не требует назначения медикаментозной терапии.

Ключевые слова: дети, младший возраст, желудочковая экстрасистолия, эктопический очаг

Olga V. Eliseeva ✉, Ekaterina K. Kulbachinskaya, Katerina A. Konopykhina, Vera V. Bereznitskaya

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

Long-term Follow-up of Children with Ventricular Extrasystole Manifested at an Early Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Eliseeva O. – study design, article writing; Kulbachinskaya E. – study design, article writing; Konopykhina K. – data collection, article writing; Bereznitskaya V. – study design, peer review of data.

For citation: Eliseeva O., Kulbachinskaya E., Konopykhina K., Bereznitskaya V. Long-term Follow-up of Children with Ventricular Extrasystole Manifested at an Early Age. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):555–562. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.003> (In Russ.)

Submitted: 18.08.2024

Accepted: 03.12.2024

Contacts: eliseeva@pedklin.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the long-term prognosis of idiopathic ventricular extrasystoles (IVE) initially manifested in children before the age of 5 years.

Materials and methods. The study included 50 children (26 boys and 24 girls) diagnosed with IVE before the age of 5 years. Clinical and anamnestic evaluations were conducted using electrocardiography, 24-hour Holter monitoring, and echocardiography. Patients were assessed once every 6–12 months over an average follow-up period of 12 years.

Results. IVE in children manifesting before the age of 5 years is typically asymptomatic and associated with a favorable long-term prognosis. No patient developed worsening arrhythmia or signs of arrhythmogenic cardiomyopathy during follow-up. The complete resolution of IVE was observed in 39% of patients, while 52% showed more than a twofold reduction in ventricular extrasystoles prevalence. In 9% of cases, the initial prevalence of ventricular extrasystoles remained unchanged. The odds of improvement was not significantly influenced by prior drug therapy ($p=0.49$) or the ectopic focus location ($p=0.59$). The most common ectopic focus location was the free wall of the right ventricle beneath the tricuspid valve (40% of patients).

Conclusion. IVE manifesting in early childhood is characterized by a favorable prognosis and generally does not require pharmacological interventions in most cases.

Keywords: children, early childhood, ventricular extrasystoles, ectopic focus

■ ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая желудочковая экстрасистолия (ИЖЭ) – нарушение ритма сердца у пациентов со структурно нормальным сердцем в отсутствие наследственных каналопатий [1]. По данным суточного холтеровского мониторирования ИЖЭ регистрируется у 10–20% детей грудного возраста и почти половины подростков [2–4]. По данным рутинной электрокардиографии ИЖЭ выявляется у 0,3–2,2% здоровых детей, чаще в подростковом возрасте [5]. В большинстве случаев ИЖЭ в детском

возрасте протекает бессимптомно и выявляется случайно [1]. Естественное течение ИЖЭ у детей отличается благоприятным прогнозом [6–8], кроме случаев частых ЖЭ, ассоциированных с развитием аритмогенной кардиомиопатии [9–11]. По данным ретроспективных исследований, ИЖЭ у детей с возрастом спонтанно исчезает или ее представленность значительно уменьшается [6–8, 12]. Следует отметить, что некоторые исследования ограничены небольшой длительностью катамнеза (всего 2–3 года) [7, 8] и не учитывают возраст манифестации ИЖЭ.

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности назначения антиаритмической терапии детям младшего возраста (до 5 лет) с частой ИЖЭ в отсутствие жалоб и признаков аритмогенной кардиомиопатии. Также недостаточно изучено влияние проводимой антиаритмической терапии на дальнейший прогноз при ИЖЭ у детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогноз течения заболевания в долгосрочном периоде у детей с манифестацией ИЖЭ в возрасте до 5 лет.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа сформирована при анализе данных пациентов, проходивших обследование в Центре нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева с диагнозом «желудочковая экстрасистолия» в период с 2011 по 2012 г. и в дальнейшем наблюдающихся в центре амбулаторно по настоящее время. В соответствии с целью исследования были выбраны следующие критерии включения:

- возраст появления ЖЭС до 5 лет включительно;
- отсутствие структурной патологии по данным ЭхоКГ, обуславливающей возникновение ЖЭС;
- мономорфная одиночная или парная ЖЭС по данным обследования;
- подписанное информированное добровольное согласие законных представителей.
- Критерии исключения:
 - возраст появления ЖЭС 6 лет и старше;
 - наличие вторичных причин возникновения ЖЭС;
 - наличие залпов желудочковой тахикардии по данным обследования;
 - наличие полиморфной ЖЭС по данным обследования;
 - отсутствие результатов отдаленного наблюдения;
 - отказ законных представителей от участия в исследовании.

Обследование по кардиологическому профилю в условиях стационара включало лабораторные методы исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ. Из 326 педиатрических пациентов с диагнозом ЖЭ критериям включения соответствовали 72 пациента. Сбор информации осуществлялся посредством телефонной связи с законными представителями пациентов. Проведен опрос с заранее подготовленными последовательными вопросами, в результате которого собрана информация для проведения дальнейшего анализа. В случае регулярного наблюдения пациента по месту жительства данные обследования предоставлялись пациентом при консультации с лечащим врачом. В случае отсутствия данных ХМ-ЭКГ за последний год пациент проходил обследование в клинике. Из 72 человек результаты отдаленного наблюдения были получены у 50 респондентов.

В ходе исследования оценивались общая представленность ИЖЭ по данным ХМ-ЭКГ (отношение числа эктопических комплексов к общему числу сердечных сокращений, выраженное в процентах), наличие или отсутствие симптоматики (жалобы на перебои в области сердца и сердцебиение), наличие аритмогенной кардиомиопатии по данным ЭхоКГ (дилатация полости левого желудочка (КДДЛЖ ≥ 97 -го перцентиля) и/или снижение сократительной способности миокарда на синусовом ритме (фракция выброса левого желудочка менее 60%)). Локализация эктопического очага определялась согласно алгоритму неинвазивной топической ЭКГ-диагностики [13].

Статистические методы

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2021 и Python 3.0. Для количественных переменных приведены средние и/или медианные значения, для качественных – частоты и доли в процентах. Для оценки корреляции между выраженностью снижения желудочковой эктопической активности и такими факторами, как локализация эктопического очага, наличие или отсутствие медикаментозной терапии в анамнезе, наличие или отсутствие занятий спортом, использовались непараметрические критерии Манна – Уитни для дихотомических данных и Краскела – Уоллиса для многомерных данных. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Непараметрические критерии выбраны в связи с отсутствием нормального распределения количественных показателей, что было подтверждено с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 50 пациентов, 26 мальчиков и 24 девочки. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 2,4 года.

Детям проводилось обследование по кардиологическому профилю в условиях стационара. Исходная представленность ИЖЭ по данным ХМ-ЭКГ составила в среднем 19% (от 8 до 43%, медианное значение – 17%). Все дети были бессимптомны, ИЖЭ была случайной находкой по данным ЭКГ.

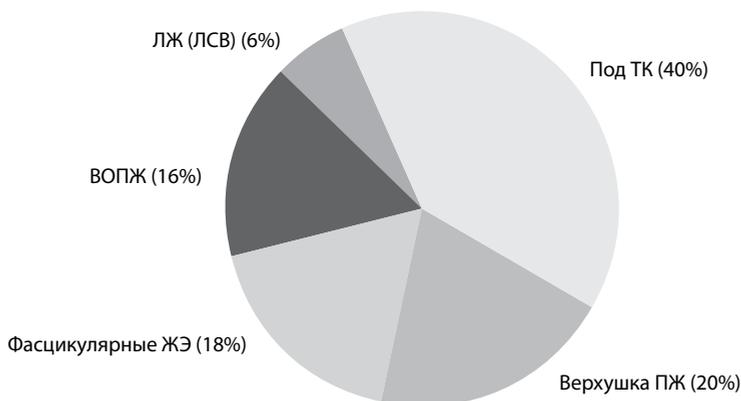


Рис. 1. Локализации аритмогенных очагов по данным алгоритма топической ЭКГ-диагностики ЖА у детей

Fig. 1. Localization of arrhythmogenic foci based on the algorithm for topical ECG diagnosis of ventricular arrhythmias in children

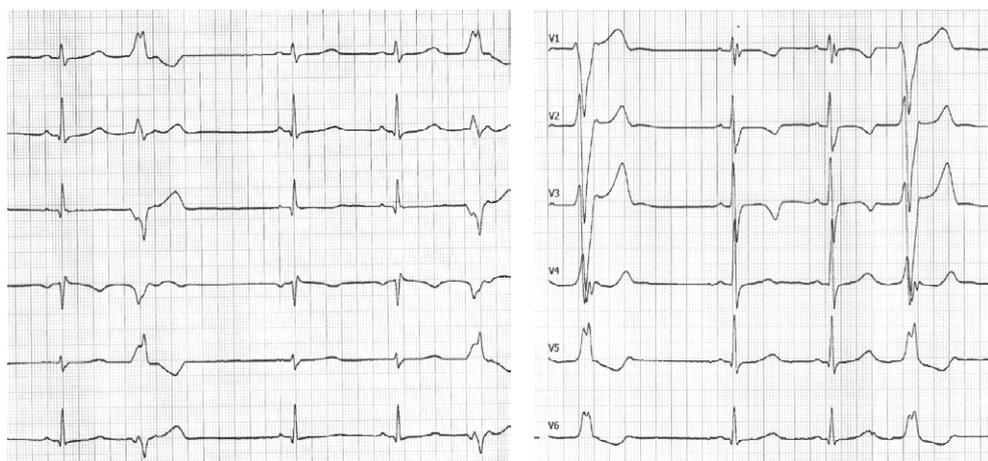


Рис. 2. ЭКГ ребенка 2 лет. ИЖЭ из приточного отдела ПЖ. ЭОС на экстрасистоле – -40° . Зубец R в I отведении; морфология QRS-комплекса в V1 в виде rS; длительность QRS-комплекса в V2 – 125 мс; переходная зона в V4 отведении

Fig. 2. Electrocardiogram (ECG) of a 2-year-old child with idiopathic ventricular extrasystoles originating from the inflow tract of the left ventricle. The ECG findings include: electrical axis on extrasystole -40° , prominent R spike in lead I, rS pattern QRS in lead V1, QRS complex duration of 125 ms in lead V2; transition zone identified in lead V4

В когорте пациентов было выявлено несколько локализаций эктопического очага согласно алгоритму неинвазивной топической ЭКГ-диагностики [13] (рис. 1).

Наиболее частой локализацией была свободная стенка правого желудочка под трикуспидальным клапаном, что отмечалось у 40% пациентов (рис. 2). При определении локализации ИЖЭ верхушечный отдел правого желудочка выявлялся у 20% пациентов, фасцикулярная желудочковая экстрасистолия (из передней или задней ветвей левой ножки пучка Гиса) зарегистрирована у 18% пациентов, выводной отдел правого желудочка – у 16% пациентов, левожелудочковая экстрасистолия, в том числе из левого синуса Вальсальвы, – у 6% пациентов. Показатели внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ соответствовали норме у всех пациентов, за исключением одного ребенка, у которого выявлен двустворчатый аортальный клапан без нарушения функции.

Тестирование антиаритмических препаратов проводилось 62% пациентов. Показанием к назначению антиаритмической терапии являлась высокая представленность желудочковой эктопии, ее гемодинамическая значимость (резко сниженный выброс в магистральные сосуды), сохранение (или увеличение) частоты экстрасистолии на максимальной ЧСС по данным ХМ. Применялись такие препараты, как пропafenон, этацизин, аллапинин, соталол, метопролол. Терапия считалась эффективной при снижении процентной представленности эктопии более чем в 2 раза. Терапия была эффективна в 51% случаев, в то время как у 49% пациентов на фоне приема препаратов отсутствовало значимое снижение количества экстрасистол. В случае эффективности лечения препараты, как правило, применялись в течение 1–2 лет. После выписки из стационара дети проходили обследования по кардиологическому профилю по месту жительства с периодичностью 1–2 раза в год.

Длительность наблюдения составила в среднем 12 лет. Средний возраст пациентов на момент проведения контрольного ХМ-ЭКГ был 13,5 года. Все пациенты оставались бессимптомны, представленность ИЖЭ на момент опроса составила в среднем 2% (медианное значение – 1%). По результатам обследования ни у одного пациента не было усугубления аритмии. Среднее снижение представленности желудочковой экстрасистолии составило 87%: полное исчезновение ИЖЭ отмечалось у 39% пациентов, снижение представленности более чем вдвое наблюдалось в 52% случаев, сохранение исходных значений – у 9% пациентов. Среди 50 пациентов 47% занимались спортом, в том числе плаванием, танцами, каратэ, бейсболом, волейболом, футболом, теннисом, тейквондо, акробатикой. Медикаментозная терапия была продолжена длительно у двух пациентов, 96% детей были без лечения на момент опроса.

При оценке факторов, влияющих на выраженность снижения представленности ИЖЭ, наличие медикаментозной терапии в анамнезе не оказывало статистически значимого влияния на вероятность снижения представленности ИЖЭ (p -value составил 0,49). Также не отмечено корреляции между локализацией эктопического очага и степенью снижения представленности ИЖЭ, p -value составил 0,59.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективное исследование представляет результаты длительного катамнеза 50 детей с ИЖЭ, которая была впервые выявлена в младшем возрасте (до 5 лет включительно).

ИЖЭ у детей протекала бессимптомно и выявлена случайно при осмотре, при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний. Со стороны родителей также не было отмечено каких-либо нарушений в оценке состояния здоровья ребенка.

В большинстве случаев (60–80%) при ИЖЭ аритмогенный очаг локализуется в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) [14, 15]. В нашем исследовании наиболее частой локализацией эктопического очага у детей младшего возраста является приточный отдел правого желудочка, под трикуспидальным клапаном (40% случаев), на долю ВОПЖ приходится всего 14%.

Определяющим фактором для прогноза у детей с ЖЭ является наличие органического заболевания сердца или первичного электрического заболевания сердца. Большинство исследований указывают на благоприятный прогноз при ИЖЭ [6–8, 12]. При этом частота полного исчезновения ИЖЭ варьирует, по данным различных исследований, в пределах 28–56%, в то время как снижение представленности отмечалось в гораздо большем количестве случаев. В исследовании Porcedda G. показано, что более значимое снижение представленности ИЖЭ наблюдалось в группе детей с начально самым высоким количеством ИЖЭ (более 30 000 эктопических комплексов в сутки) [16].

Также отмечено, что наличие парных ИЖЭ не влияет на вероятность спонтанного исчезновения аритмии и не является фактором риска появления устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) в дальнейшем [8]. Эти данные согласуются с выводами нашего исследования, при оценке в динамике увеличения плотности желудочковой аритмии (ЖА) у детей не наблюдалось.

Влияние локализации аритмогенного очага на вероятность спонтанного исчезновения ЖА до конца неясно. В исследовании [8] показано, что исчезновение ИЖЭ наблюдается у детей с левожелудочковой локализацией эктопического очага, в то

время как значимых изменений количества правожелудочковых экстрасистол не отмечено, что требует наблюдения данных пациентов во взрослом возрасте в связи с возможным дебютом аритмогенной дисплазии правого желудочка. Противоположный результат отмечен Pfammatter J.P. (1999): у детей с правожелудочковой локализацией аритмии в 76% случаев отмечается полное выздоровление и в 27% уменьшение выраженности клинических проявлений, что оказалось достоверно выше по сравнению с локализацией аритмии в ЛЖ [17]. В нашем исследовании вероятность снижения представленности ИЖЭ не зависела от локализации эктопического очага.

В ряде случаев частая ИЖЭ может приводить к развитию аритмогенной кардиомиопатии. Среди факторов риска во взрослой популяции выделяют высокую представленность эктопии, короткий интервал сцепления, в то время как расположение очага экстрасистолии влияло только на возникновение субъективных ощущений – они чаще возникали при левожелудочковой локализации [18, 19]. Частота развития этого осложнения и факторы риска ее возникновения у детей до конца не изучены, исследования в педиатрической популяции немногочисленны. По данным различных авторов, частота возникновения дисфункции левого желудочка и кардиомиопатии у детей варьирует от отсутствия осложнений у всех пациентов до 13–19% [20–23]. Одни авторы утверждают, что представленность эктопии и расположение эктопического очага не влияют на вероятность развития дисфункции левого желудочка у детей, в то время как короткий интервал сцепления связан с менее благоприятным прогнозом [24]. Другие авторы утверждают, что фактором риска развития дисфункции левого желудочка у детей служит представленность ИЖЭ более 20–30% [22, 25, 26].

Наличие признаков аритмогенной дисфункции миокарда у пациентов с ИЖЭ является показанием для назначения антиаритмической терапии или проведения инвазивного ЭФИ и РЧА эктопического очага. В проведенном исследовании вероятность снижения представленности ИЖЭ не зависела от наличия медикаментозной терапии в анамнезе. Единичные исследования также указывают на отсутствие такой взаимосвязи, в связи с чем в большинстве случаев детям не требуется назначения антиаритмической терапии [12]. Следует отметить относительно низкую приверженность пациентов детского возраста терапии антиаритмическими препаратами. В связи с бессимптомным течением в нашей группе детей в некоторых случаях проводилась самостоятельная отмена препаратов.

Несмотря на благоприятный прогноз у детей с ИЖЭ и манифестацией в раннем возрасте, необходим обязательный и регулярный контроль детей в динамике.

■ ВЫВОДЫ

1. ИЖЭ у детей с манифестацией в возрасте до 5 лет протекает бессимптомно и характеризуется относительно благоприятным прогнозом.
2. Наиболее частая локализация эктопического очага в приточном отделе правого желудочка (под трикуспидальным клапаном).
3. Вероятность снижения представленности ИЖЭ не зависела от наличия медикаментозной терапии в анамнезе ($p=0,49$) и локализации эктопического очага ($p=0,59$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Crosson J.E., Callans D.J., Bradley D.J., et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):55–78. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.010
2. Dickinson D.F., Scott O. Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *Br Heart J*. 1984;51(2):179–83. doi: 10.1136/hrt.51.2.179
3. Nagashima M., Matsushima M., Ogawa A., et al. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol*. 1987;8(2):103–8. doi: 10.1007/BF02079464
4. Scott O., Williams G.J., Fiddler G.I. Results of 24 hour ambulatory monitoring of electrocardiogram in 131 healthy boys aged 10 to 13 years. *Br Heart J*. 1980;44(3):304–8. doi: 10.1136/hrt.44.3.304
5. Lindinger A., Hoffmann W. Langzeit-EKG-Befunde bei herzgesunden Kindern [Long-term ECG findings in children with healthy hearts]. *Padiatr Padiol*. 1984;19(1):59–70. (in German)
6. Tsuji A., Nagashima M., Hasegawa S., et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children. *Jpn Circ J*. 1995;59(10):654–62. doi: 10.1253/jcj.59.654
7. Çağdaş D., Celiker A., Ozer S. Premature ventricular contractions in normal children. *Turk J Pediatr*. 2008;50(3):260–4.
8. Beaufort-Krol G.C., Dijkstra S.S., Bink-Boelkens M.T. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace*. 2008;10(8):998–1003. doi: 10.1093/europace/eun121
9. Kakavand B., Ballard H.O., Disessa T.G. Frequent ventricular premature beats in children with a structurally normal heart: a cause for reversible left ventricular dysfunction? *Pediatr Cardiol*. 2010;31(7):986–90. doi: 10.1007/s00246-010-9740-7
10. Bertels R.A., Hartevelde L.M., Filippini L.H., et al. Left ventricular dysfunction is associated with frequent premature ventricular complexes and asymptomatic ventricular tachycardia in children. *Europace*. 2017;19(4):617–621. doi: 10.1093/europace/euw075
11. Spector Z.Z., Seslar S.P. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy in children. *Cardiol Young*. 2016;26(4):711–7. doi: 10.1017/S1047951115001110
12. Uysal F., Özalp Ş., Genç A. Ventricular Extrasystole in Children: Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(4):395–400. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22313
13. Eliseeva O., Shkolnikova M., Berezniatskaya V., et al. An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children. *Ros Vestn Perinatol i Peditr*. 2017;62(1):60–68. doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–60–68 (in Russian)
14. Park K.M., Kim Y.H., Marchlinski F.E. Using the surface electrocardiogram to localize the origin of idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(12):1516–27. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03488.x
15. Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2603–2617. doi: 10.1111/jce.14152
16. Porcedda G., Brambilla A., Favilli S., et al. Frequent Ventricular Premature Beats in Children and Adolescents: Natural History and Relationship with Sport Activity in a Long-Term Follow-Up. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(1):123–128. doi: 10.1007/s00246-019-02233-w
17. Pfammatter J.P., Paul T. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):2067–72. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00105-9
18. Del Carpio Munoz F., Syed F.F., Noheria A., et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(7):791–8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x
19. Lee G.K., Klarich K.W., Grogan M., Cha Y.M. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):229–36. doi: 10.1161/CIRCEP.111.963348
20. Bansal N., Mercadante A., Rochelson E., et al. Speckle Tracking Echocardiography in Pediatric Patients with Premature Ventricular Contractions. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(8):1587–1593. doi: 10.1007/s00246-020-02415-x
21. Guerrier K., Anderson J.B., Czosek R.J., et al. Usefulness of ventricular premature complexes in asymptomatic patients ≤ 21 years as predictors of poor left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2015;115(5):652–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.020
22. Bertels R.A., Hartevelde L.M., Filippini L.H., et al. Left ventricular dysfunction is associated with frequent premature ventricular complexes and asymptomatic ventricular tachycardia in children. *Europace*. 2017;19(4):617–621. doi: 10.1093/europace/euw075
23. Spector Z.Z., Seslar S.P. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy in children. *Cardiol Young*. 2016;26(4):711–7. doi: 10.1017/S1047951115001110
24. Abadir S., Blanchet C., Fournier A., et al. Characteristics of premature ventricular contractions in healthy children and their impact on left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2016;13(11):2144–2148. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.07.002
25. Chen B., Li J., Li S., et al. Risk Factors for Left Ventricle Enlargement in Children With Frequent Ventricular Premature Complexes. *Am J Cardiol*. 2020;131:49–53. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.042
26. Cohen M.I. Frequent premature ventricular beats in healthy children: when to ignore and when to treat? *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(1):65–72. doi: 10.1097/HCO.0000000000000581

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.004>



Krasnova L., Safonova O. ✉, Petrova E., Zinov`eva I.
Penza State University, Penza, Russia

Features of Holter ECG Monitoring in Pediatric Patients Hospitalized in Departments of Neurology, Rheumatology, Pathology of Newborns and Premature Infants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Krasnova L. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data analysis, writing original draft; Safonova O. – writing – review & editing, translation; Petrova E., Zinov`eva I. – conceptualization. The article is published in author's edition.

For citation: Krasnova L., Safonova O., Petrova E., Zinov`eva I. Features of Holter ECG Monitoring in Pediatric Patients Hospitalized in Departments of Neurology, Rheumatology, Pathology of Newborns and Premature Infants. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):563–571. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.004>

Submitted: 01.02.2024

Accepted: 05.09.2024

Contacts: safonova_olga77@mail.ru

Abstract

Introduction. Identification of life-threatening risk factors of sudden cardiac children's death associated with cardiac arrhythmia is an urgent problem in modern pediatric cardiology. The most appropriate method used to diagnose all life-threatening arrhythmias is Holter ECG monitoring.

Purpose. To study the results of 24-hour ECG monitoring in children aged 0 to 18 to identify life-threatening arrhythmias, as well as to evaluate the importance of Holter ECG monitoring in children depending on the gender and age of the patients.

Materials and methods. The retrospective analysis of the Holter ECG monitoring results was conducted on the base of the department of functional diagnostics (N.F. Filatov Penza Region Children Clinical Hospital). 480 children (aged 0 to 18) were examined, monitored and treated in the neurological, rheumatological departments, the department of premature and pathology of newborns.

Results. The examination of 480 children showed cardiac arrhythmias in 475 children (99%), including 90 children (18.75%) with life-threatening conditions.

Conclusion. Results of the research proved that Holter ECG monitoring is the main method of diagnosis cardiac infantile arrhythmias, which are recorded during 24-hours.

Keywords: Childhood patients, Holter ECG monitoring, sudden cardiac death, WPW syndrome, Myocard-Holter-2, Holter ECG

Краснова Л.И., Сафонова О.Ю. ✉, Петрова Е.В., Зиновьева И.В.
Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Особенности холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов детского возраста, госпитализированных в отделения неврологии, ревматологии, патологии новорожденных и недоношенных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Краснова Л.И. – концепция, методология, анализ данных, ресурсы, написание текста; Сафонова О.Ю. – написание и редактирование текста, перевод; Петрова Е.В., Зиновьева И.В. – концепция.
Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Краснова Л.И., Сафонова О.Ю., Петрова Е.В., Зиновьева И.В. Особенности холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов детского возраста, госпитализированных в отделения неврологии, ревматологии, патологии новорожденных и недоношенных. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):563–571. <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.4.004> (на англ.)

Подана: 01.02.2024

Принята: 05.09.2024

Контакты: safonova_olga77@mail.ru

Резюме

Введение. Наиболее подходящим методом для диагностики всех жизнеугрожающих аритмий, представляющих собой фактор риска внезапной сердечной смерти детей, является холтеровское мониторирование ЭКГ. Исследование роли холтеровского мониторирования ЭКГ в профилактике синдрома внезапной сердечной смерти в педиатрической практике в зависимости от пола и возраста пациентов является актуальной проблемой детской кардиологии.

Цель. Изучить результаты суточного мониторирования ЭКГ у детей в возрасте от 0 до 18 лет для выявления угрожающих жизни аритмий, оценить важность метода Холтер-ЭКГ в этом вопросе.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов холтеровского мониторирования ЭКГ детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся на обследовании и лечении в неврологическом, ревматологическом отделениях, а также отделении патологии новорожденных и недоношенных детей.

Результаты. Проведенные исследования позволили выявить нарушения сердечного ритма у детей, в том числе угрожающие жизни состояния. Была подтверждена роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике нарушения сердечного ритма.

Заключение. Холтеровское мониторирование ЭКГ является основным методом диагностики всех жизнеугрожающих аритмий.

Ключевые слова: дети, холтеровское мониторирование ЭКГ, внезапная сердечная смерть, синдром WPW, Миокард-Холтер-2, Холтер-ЭКГ

■ INTRODUCTION

According to the World Health Organization data of, 5% of all deaths among pediatric patients occur due to sudden infant death. One of the causes of sudden children death is sudden cardiac death. This is a sudden cessation of cardiac activity, presumably due

to the occurrence of ventricular fibrillation or cardiac asystole in the absence of signs. Sudden death is defined as death within 1 hour from the onset of first symptoms of the disease. Most cases of sudden cardiac children death are caused by life-threatening arrhythmias [1]. World experience in clinical cardiology shows that cardiac arrhythmias hold a special place among the risk factors for "sudden cardiogenic children death". An urgent problem in pediatric cardiology is to identify life-threatening risk factors of sudden cardiac children death associated with cardiac arrhythmias. The most appropriate method that helps diagnose of all life-threatening arrhythmias in children (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, asystole), that is included in the clinical recommendations "Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death" (2020), is Holter ECG monitoring [2]. Holter ECG monitoring is one of the most important diagnostic methods of heart rhythm disturbances in children, which involves continuous recording of an electrocardiogram for a long time (a day or more). The duration of Holter ECG monitoring has an important diagnostic value in pediatric practice, since a significant part of arrhythmic events is determined exclusively by long-term ECG monitoring. This study is carried out automatically. After an analysis has been carried out by a doctor, you can obtain the following information: general data on the heart rhythm for the entire period of observation of a child patient – an average / maximum / minimum heart rate; the total quantity and quality of extrasystoles of one type or another, paroxysms of tachycardia; pauses according to age norm; distribution of rhythm disturbances in a child during the day (daytime, nighttime, their maximum number in a certain period of time); periods of atrial fibrillation and flutter; the connection between rhythm disturbances and physical activity, rest state or physiological needs of children [1].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To study the results of 24-hour ECG monitoring in children aged 0 to 18 to identify life-threatening arrhythmias, as well as to evaluate the importance of Holter ECG monitoring in children depending on the gender and age of the patients.

■ MATERIALS AND METHODS

Study Design and Settings

The retrospective analysis of the results of Holter ECG monitoring was carried out on the base of the Department of Functional Diagnostics (N.F. Filatov Penza Region Children Clinical Hospital). 480 children aged 0 to 18 took part in the research. These children had been examined and treated in neurological and rheumatology departments, as well as the department of pathology of newborns and premature infants.

Inclusion Criteria

Children with complaints about syncope, interruptions in heart function, rapid heartbeats of unknown origin and registered changes in heart rhythm during electrocardiographic examination.

Procedures

Daily ECG monitoring was carried out during 24 hours with a Myocard-Holter-2. To increase the informative nature of the results, the research had been carried out over a longer period of time or repeatedly. A system of three ECG leads was used: V5, AVF and

V3, formed by 7 electrodes, and, if necessary, registration of 12 ECG channels was used, identical to the 12 channels on the resting ECG.

To increase the effectiveness of the study, patients or their parents were recommended to keep a record where they noted complaints, wake-up time and sleep time, physical activity, and time of taking medications.

When analyzing Holter ECG monitoring, heterotopic ectopic activity is showed in almost every study. The number of detected arrhythmias has no prognostic significance. The cardiac hemodynamics impact can be mentioned only if the number of ventricular extrasystoles exceeds 10% of the recorded cycles. To assess the significance of arrhythmia, both the number of ventricular extrasystoles and the qualitative characteristics of ventricular arrhythmias are taken into account obligatorily.

To analyze the qualitative characteristics of ventricular extrasystoles, the Lown classification is used. According to it ventricular extrasystoles are divided into 7 gradations with 5 classes of extrasystoles:

- 0 – no ventricular extrasystoles;
- 1 – 30 or less ventricular extrasystoles in 1 hour;
- 2 – more than 30 ventricular extrasystoles in 1 hour;
- 3 – polymorphic (polytopic) ventricular extrasystoles;
- 4A – paired ventricular extrasystoles;
- 4B – 3 or more ventricular extrasystoles in a row (short episodes of paroxysms of ventricular tachycardia);
- 5 – ventricular extrasystoles of the "R to T" type.

The most unfavorable prognosis for children is arrhythmias of classes 3–5, i. e. polytopic, polymorphic, paired, group ventricular extrasystoles, paroxysms of ventricular tachycardia and ventricular extrasystoles of the "R on T" type. But in the prognosis of the disease the most important criterion is the lack of therapy results, it means that the most dangerous and unfavorable arrhythmias cannot be treated. If a pathological number of ventricular extrasystoles is detected, echocardiography is necessary to monitor the function of myocardial contractility in children [2].

When supraventricular arrhythmias are detected during the analysis of Holter ECG monitoring, the following factors is being assessed:

- 1) the number of extrasystoles during the study;
- 2) the time of heartbeat episodes occurrence (during sleep or wakefulness);
- 3) the correlation of rhythm disturbances and physical activity;
- 4) body physiological needs;
- 5) sinus node function;
- 6) atrioventricular (AV) conduction (asystole pauses in accordance with age standards) [3].

The effectiveness of therapeutic or surgical treatment methods is assessed for any type of rhythm disturbance.

When assessing the number of arrhythmias and the time of their occurrence, the achieved results are compared with the entries that children mentioned in their record books. The types of supraventricular and ventricular arrhythmias, cardiac conduction disorders are diagnosed according to classical electrocardiographic criteria [3]. Some types of heart rhythm disturbances can be seen during routine electrocardiography (single, paired ventricular and supraventricular extrasystoles, the WPW phenomenon, permanent atrial fibrillation, AV block I stage, etc.), but children show cardiac transient

rhythm and conduction disturbances. These disorders can be diagnosed with the long-term ECG monitoring. This method is especially important for diagnosing such types of arrhythmias that manifest themselves only at night or in the early morning hours, which is the most dangerous for children's lives. Such disorders include:

- 1) transient phenomenon (syndrome) WPW;
- 2) sick sinus syndrome (asystole pauses, their number during the day that exceed age norms);
- 3) ventricular and supraventricular tachycardia paroxysms;
- 4) atrial fibrillation and flutter episodes that acquire special importance for a child's life with WPW phenomenon [4].

Children with WPW syndrome run the risk of developing atrial fibrillation or atrial flutter. The distinctive feature of atrial fibrillation or atrial flutter is a very high heart rhythm due to the fact that all atrial impulses can be conducted to the ventricles along an additional pathway. Childhood patients can also develop ventricular tachycardia and ventricular fibrillation.[5]

Repeated monitoring is also used to assess arrhythmias treatment effectiveness, both with therapeutic methods (prescription of cardiotropic, antiarrhythmic drugs, etc.), and by radiofrequency ablation of additional conduction pathways. Holter ECG monitoring during this procedure is necessary both to document the positive treatment effect and to assess possible recurrent arrhythmias after ablation [6].

It is currently believed that the presence of extrasystoles in an amount equal or exceeding 10% of all registered complexes during the period of Holter ECG monitoring has a pathological effect on hemodynamics [7]. This rhythm disturbance (extrasystole) must be promptly identified and treated. However, a significantly smaller number of extrasystoles may require antiarrhythmic therapy due to subjective complaints of childhood patients [7].

■ RESULTS

In the period from January 1 to December 31, 2017, 480 children hospitalized in the neurological, rheumatological, pathology of newborns and premature infants departments were examined in the functional diagnostics department (N.F. Filatov Penza Region Children Clinical Hospital). 24-hour ECG monitoring was performed using the Myocard-Holter-2 apparatus.

Depending on the gender, childhood patients were represented by 185 (39%) girls and 295 (61%) boys.

The age distribution of the studied pediatric patients was under scrutiny. In accordance with the age-related periodization by L.S. Vygotsky, accepted in the medical community, 6 groups of children were identified. This age-related periodization takes into account the degree of adaptation to environmental conditions associated with the specifics of caring for and raising a child. These groups that reflect the conventional periods of biological age are as follows:

- 1) 0–29 days – newborn (neonatal);
- 2) 1–12 months – breastfeeding;
- 3) aged 1–3 – early childhood;
- 4) aged 4–7 – preschool age;
- 5) aged 8–11 – junior school age;

- 6) aged 12–15 – adolescence;
- 7) 16 – aged 17 – adolescence.

The 1st group included 1 child (0.2%), the 2nd – 8 children (1.66%), the 3d – 27 pediatric patients (5.62%), the 4th – 28 children (5.83%), the 5th – 93 children (19.37%), the 6th / the 7th group – 323 children (67.29%) (Fig. 1).

As a result, a study of Holter ECG monitoring of 480 children revealed heart rhythm disturbances in 475 (99%) children. No pathology was detected in 5 children over 16 years of age. 90 examined patients (18.75%) were diagnosed with heart rhythm disturbances, which in case of the lack of treatment, had a high risk of developing sudden cardiac death syndrome: WPW syndrome, pathological ventricular activity, ventricular tachycardia and ventricular rhythms, sinoatrial Stage II block, Stage II AV block, complete AV block. 385 (80.2%) children showed changes in the electrocardiogram, which were manifestations of a norm for children, i.e. sinus arrhythmia, pacemaker migration, single ventricular and supraventricular arrhythmias.

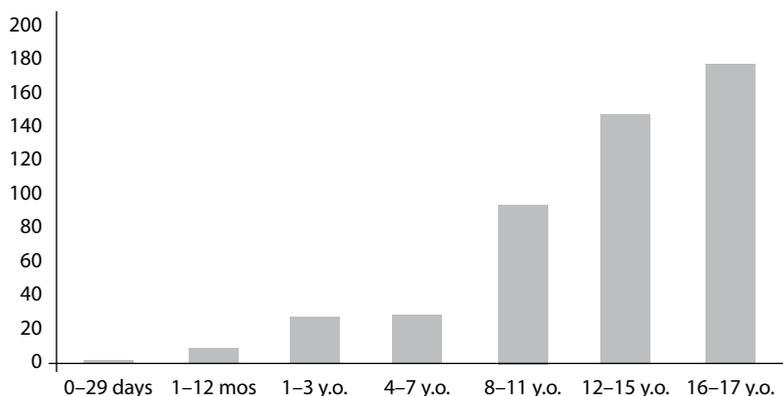


Fig. 1. Children distribution depending on the age

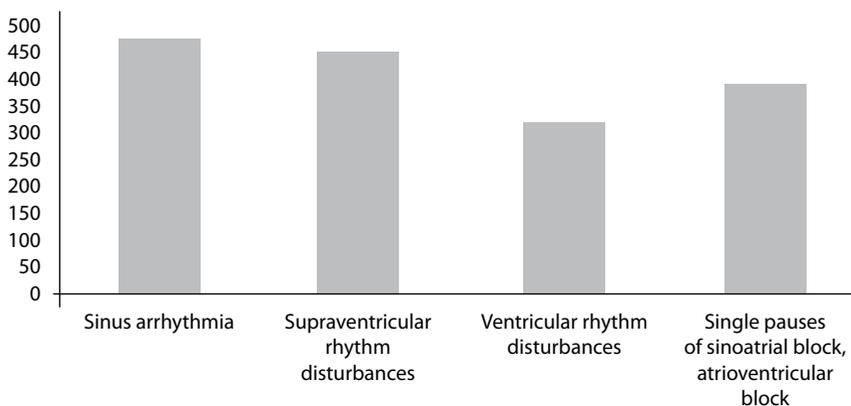


Fig. 2. Heart rhythm disturbances with no threat to child's life

When analyzing data from Holter ECG monitoring in 475 (99%) pediatric patients, some heart rhythm disturbances were identified, which at the time of the examination did not pose a threat to the child's life, but required further observation, i.e. sinus arrhythmia (a variant of the norm in children) – in 475 (99%) children, supraventricular rhythm disturbances – in 450 (93%) children, ventricular rhythm disturbances – in 319 (71%) children, 388 (81%) patients had single pauses of sinoatrial block, atrioventricular block (Fig. 2). 465 (96.87%) children had concomitant heart rhythm disturbances that did not pose a threat to the child's life.

The study of Holter ECG monitoring revealed threatening disturbances in heart rhythm and conduction in 27 (5.6%) children in the form of the WPW phenomenon and severe bradyarrhythmia. Pathological ventricular activity was detected in 48 (10%) pediatric patients, including ventricular extrasystole in an amount exceeding 10% of all registered complexes, ventricular tachycardia and ventricular rhythms in 12 children (2.5%). Detection of pathological ventricular activity is highly important for the patient's risk of developing hemodynamic disorders. Treatment prescribed at the right time is necessary to prevent of myocardial ischemia and hypoxia. There was also detected Stage II sinoatrial block in 8 (1.6%) patients, Stage II atrioventricular block in 6 (1.25%) children. One (0.2%) pediatric patient had complete AV block. According to the results, all children with life-threatening conditions according to the diagnosis were treated to prevent sudden cardiac death syndrome. These patients were registered with a pediatric cardiologist for dynamic observation and treatment adjustment according to their age.

■ DISCUSSION

Holter ECG monitoring of 480 children who were examined at N.F. Filatov Penza Region Children Clinical Hospital, made it possible to identify:

- 1) heart rhythm disturbances in 475 (99%) children, including life-threatening conditions;
- 2) WPW phenomenon in 27 children, 16 – boys (aged 1–3 years: 3 children; 4–7 y.o.: 1 child; 12–15 y.o.: 6 children, over 16 y.o.: 6 children), 11 – girls (aged 1–3 years: 1 child, 4–7 y.o.: 2 children, 8–11 y.o.: 2 children, 12–15 y.o.: 2 children, over 16 y.o.: 4 children);
- 3) pathological ventricular activity, including ventricular extrasystole in an amount exceeding 10% of all registered complexes for the entire period of Holter ECG monitoring, ventricular tachycardia and ventricular rhythms in 48 children. A total of 30 boys (aged 1–3 y.o.: 1 child, 4–7 y.o.: 5 children, 8–11 years y.o.: 5 children, 12–15 y.o.: 8 children and over 16 y.o.: 11 children), 18 girls (aged 1–3 y.o.: 1 child, 4–7 y.o.: 3 children, 8–11 years y.o.: 2 children; 12–15 years y.o.: 5 children and over 16 y.o.: 7 children);
- 4) sinoatrial blockade Stage II in 4 boys (aged 4–7 y.o.: 1 child, 12 y.o.: 1 child, over 16 y.o.: 2 children), 4 girls (aged 8–11 y.o.: 1 child and over 16 y.o.: 3 children);
- 5) atrioventricular block Stage II in 6 boys (aged 4–7 y.o.: 2 children, 8–11 y.o.: 2 children, over 16 y.o.: 2 children). Complete atrioventricular block: in 1 boy aged 9 years. Among the identified threatening heart rhythm disturbances in children the following disorders were most often detected: pathological ventricular activity – in 48 children (10%), WPW phenomenon – in 27 children (5.6%), sinoatrial block Stage II – in 8 children (1.6%) (Fig. 3).

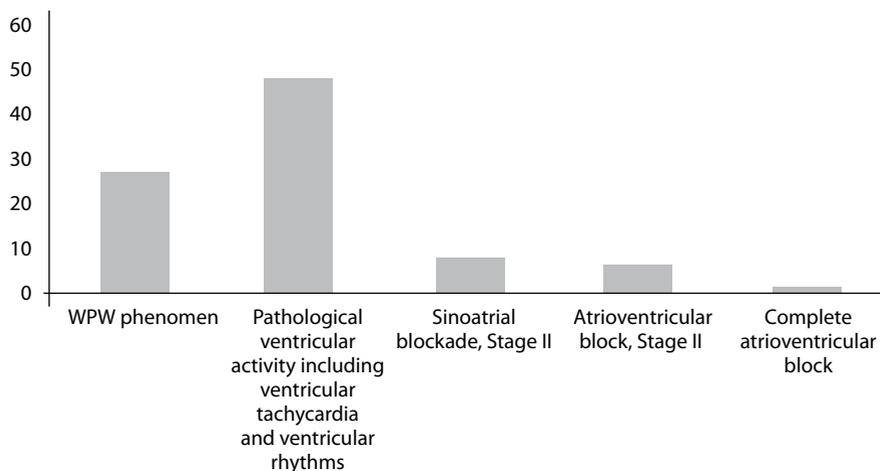


Fig. 3. Frequency of detection of life-threatening rhythm and conduction disorders in children

Only Holter ECG monitoring makes it possible to detect life-threatening arrhythmias occurring at night and in the early morning. Transient phenomenon (syndrome) WPW, sick sinus syndrome (asystole pauses higher than age norms and their number during the day), paroxysms of ventricular tachycardia, paroxysms of supraventricular tachycardia, episodes of atrial fibrillation and flutter (especially important when atrial fibrillation and flutter occur on the background of the WPW phenomenon). The results of the study allow to diagnose correctly and prescribe the correct treatment (therapeutic or surgical) in the shortest possible time. This method is of particular importance in saving children's lives. Due to Holter ECG monitoring, 18.75% of children out of 480 examined in the department of functional diagnostics (N.F. Filatov Penza Region Children Clinical Hospital) were saved from possible sudden cardiac death.

■ CONCLUSIONS

1. Boys exceeded girls 1.6 times by gender in the group of pediatric patients under study.
2. Cardiac problems occurred more often in the examined adolescent children, 323 (67.29%) children.
3. In 99% of the examined pediatric patients with complaints of dizziness, syncope, heart function interruptions, and rapid heartbeats of unknown origin, cardiac rhythm and conduction disturbances were found.
4. In 385 (80.2%) examined pediatric patients who were monitored by Holter ECG, there were the changes that characterized the normal variant and did not require any therapy at the moment, but indicated the need for clinical monitoring by a pediatrician.
5. Pathological ventricular activity (10%) and the WPW phenomenon (5.6%) prevailed among life-threatening conditions in children.
6. Sudden cardiac death syndrome in a child may occur in 18.75% of cases when there is the absence of adequate treatment and dynamic observation.

■ REFERENCES

1. A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Center for Surgical Interventional Arrhythmology. *Clinical Recommendations: Bradyarrhythmias*. Moscow. 2017; 65 p. (In Russ.)
2. *Clinical recommendations. Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death*. Moscow, 2020; 145 p. (In Russ.)
3. *Clinical guidelines Supraventricular tachycardia*. Moscow. 2020; 108 p. (In Russ.)
4. Shubik Yu.V., Baturova M.A., Tregubov A.V. Recommendations for Holter monitoring of electrocardiograms: past, present, future. *Bulletin of arrhythmology*. 2018;94:57–67. (In Russ.)
5. Kalmykova A.S. (ed.). *Outpatient and emergency pediatrics*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 790 p. (In Russ.)
6. Shabalov N.P. (ed.). *Pediatrics: textbook for medical universities*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019; 893 p. (In Russ.)
7. Shabalov N.P. *Pediatrics: textbook for students of higher educational institutions manual*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2020; 350 p. (In Russ.)



Кушнарева М.В.¹ ✉, Мархулия Х.М.², Кешишян Е.С.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

Особенности клинического течения вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленной различными бактериальными возбудителями, у недоношенных новорожденных детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных и написание текста – Кушнарева М.В., Мархулия Х.М.; научное редактирование – Кушнарева М.В., Кешишян Е.С.

Для цитирования: Кушнарева М.В., Мархулия Х.М., Кешишян Е.С. Особенности клинического течения вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленной различными бактериальными возбудителями, у недоношенных новорожденных детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):572–584. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.005>

Подана: 06.08.2024

Принята: 29.11.2024

Контакты: mkuschnareva@mail.ru

Резюме

Цель. Определить особенности клинического течения вентилятор-ассоциированной пневмонии у недоношенных новорожденных детей, обусловленной различными бактериальными возбудителями.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 недоношенных новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией, которые были разделены на четыре группы с учетом возбудителей заболевания: *Pseudomonas aeruginosa* (I группа детей), *Stenotrophomonas maltophilia* (II группа), *Klebsiella pneumoniae* (III группа) и *Staphylococcus epidermidis* (IV группа).

Результаты. Наиболее благоприятное течение имела пневмония, вызванная *K. pneumoniae*, наиболее тяжелое течение с высокой частотой осложнений – пневмонии, обусловленные *Ps. aeruginosa* и *Sten. maltophilia*. Осложнения были практически у всех детей в I и II группах, в то время как в III группе – у 4 (29%) и в IV – у 5 (33%) детей. Пневмоторакс и исход в сепсис наблюдались только в I и II группах. В этих же группах отмечена высокая частота бронхолегочной дисплазии (43%), тогда как в III группе – 14% и в IV – 13%. Ателектазы встречались в 3–5 раз чаще в I и II группах, чем в III и IV. Самая высокая летальность (по 28,6%) зафиксирована в I и II группах, самая низкая (14,3%) – в III группе. Летальность в IV группе составила 20%.

Заключение. Проведение дополнительных диагностических и лечебных мероприятий с учетом этиологии пневмонии позволит повысить эффективность лечения и улучшить исход заболевания.

Ключевые слова: дети, недоношенные новорожденные, пневмония, клиническое течение, этиология

Maria V. Kushnareva¹ ✉, Khatuna M. Markhulia², Elena S. Keshishyan¹

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

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Clinical Features of Ventilator-Associated Pneumonia Due to Various Bacterial Pathogens in Premature Newborns

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, data analysis and text writing – Kushnareva M., Markhulia Kh.; scientific editing – Kushnareva M., Keshishyan E.

For citation: Kushnareva M., Markhulia Kh., Keshishyan E. Clinical Features of Ventilator-Associated Pneumonia Due to Various Bacterial Pathogens in Premature Newborns. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):572–584. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.005> (In Russ.)

Submitted: 06.08.2024

Accepted: 29.11.2024

Contacts: mkuschnareva@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine clinical features of ventilation-associated pneumonia in premature newborns caused by various bacterial pathogens.

Materials and methods. A total of 100 premature newborns with ventilator-associated pneumonia were under observation; they were divided into four groups considering the causative agents: *Pseudomonas aeruginosa* (Group I), *Stenotrophomonas maltophilia* (Group II), *Klebsiella pneumoniae* (Group III), and *Staphylococcus epidermidis* (Group IV).

Results. Ventilator-associated pneumonia caused by *K. pneumoniae* presented the most favorable course, while pneumonias caused by *Ps. aeruginosa* and *Sten. maltophilia* had the most severe courses with a high incidence of complications. Complications occurred almost in all infants in groups I and II, while in group III they were present in 4 (29%) and in group IV in 5 (33%) infants. Pneumothorax and sepsis outcomes occurred only in groups I and II. A high incidence of bronchopulmonary dysplasia (43%) was noted in the same groups, compared with 14% in group III and 13% in group IV. Atelectasis was 3–5 times more frequent in groups I and II compared to groups III and IV. The highest mortality rate (28.6% in each) was recorded in groups I and II, the lowest one (14.3%) was in group III. The mortality in group IV was 20%.

Conclusion. Carrying out additional diagnostic and therapeutic measures taking into account the etiology of pneumonia will increase the treatment effectiveness and improve the disease outcomes.

Keywords: children, premature infants, pneumonia, clinical course, etiology

■ ВВЕДЕНИЕ

Пневмония является одним из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний в неонатальном периоде и составляет 46% всех неонатальных заболеваний [1]. По данным ряда авторов, пневмония развивается у 21–51%

новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1–4]. Наибольший риск смерти от пневмонии в детском возрасте приходится на неонатальный период. По оценкам специалистов, пневмония, связанная с проведением ИВЛ (ИВЛ-ассоциированная, или вентилятор-ассоциированная пневмония – ВАП), ежегодно вызывает от 750 тыс. до 1,2 млн неонатальных смертей, что составляет 10% глобальной детской смертности [5]. По данным Backhaus E. et al. (2016), смертность от пневмонии составляет 1,2%, что является самым высоким показателем среди всех неонатальных инфекционных болезней. Таким образом, пневмония представляет собой серьезную проблему, угрожающую здоровью новорожденных.

Врожденные и неонатальные пневмонии часто трудно диагностировать и лечить, а клинические проявления зачастую неспецифичны. Эти обстоятельства указывают на актуальность дальнейшего проведения активных исследований в области эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения пневмоний у новорожденных детей [2, 4, 6–9].

Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что частота ВАП у недоношенных новорожденных составляет в среднем 37,5%. Причем наиболее высокой (85%) она была у детей с тяжелым течением респираторного дистресс-синдрома (РДС) и массой тела при рождении менее 1500 г. В то же время среди недоношенных новорожденных с РДС и массой тела более 1500 г она составила 48,5%. У младенцев на ИВЛ по поводу неврологических расстройств развитие пневмонии наблюдалось в 25% случаев, а при синдроме аспирации околоплодных вод преимущественно у доношенных детей – 13% [10–13].

Клиническое течение пневмонии, развившейся на фоне ИВЛ у новорожденных детей, имеет как общие закономерности, так и особенности с учетом массы тела ребенка и гестационного возраста при рождении, анамнеза матери, течения родов, состояния детей при рождении и течения раннего неонатального периода.

Как правило, у подавляющего большинства детей (до 85% доношенных и до 95% недоношенных) развитию пневмонии предшествует тяжелое состояние при рождении, которое может быть РДС, синдромом аспирации околоплодных вод и гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), внутриутробным инфицированием, следствием соматической и акушерско-гинекологической патологии матери [7, 9–11, 14, 15]. Общим для всех детей является то, что возникновение пневмонии у них происходит на фоне синдрома нарушения ранней постнатальной адаптации дыхания, сердечно-сосудистой системы и ЦНС, а также то, что пневмонии развиваются в условиях ИВЛ с увеличенными концентрациями кислорода и повышенным давлением на вдохе [5, 9, 11, 14]. Роль ИВЛ в развитии осложнений определяется тем, что при таком методе поддержки дыхания имеется более широкий доступ окружающим микроорганизмам для проникновения в нижние дыхательные пути, так как стояние интубационной трубки выключает значительный участок местной противомикробной защиты. Кроме того, известно, что вдыхаемый под давлением кислород может оказывать пагубное влияние на клетки дыхательного эпителия, делая их более уязвимыми по отношению к инфекции [5, 14, 15]. Большие концентрации кислорода стимулируют чрезмерную активность нейтрофилов, которые вырабатывают протеазы, в том числе эластазу, а также провоспалительные интерлейкины, способные повреждать ткани легкого [11, 14, 16].

Летальность при ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных составляет от 17% до 31%. Длительность заболевания у выживших детей колеблется в широких пределах – от 17 до 65 дней [4, 6–11, 16].

ВАП у новорожденных могут быть обусловлены большим разнообразием микроорганизмов. Среди них встречаются грамположительная бактериальная кокковая микрофлора, грамотрицательные бактерии различных классов и семейств, это преимущественно представители Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp., а также грибы рода *Candida* [2, 3, 6–13]. Возбудители пневмонии, являясь условно-патогенными микроорганизмами, синтезируют различные токсические биологические факторы (гемолизины, разрушающие эритроциты, фосфолипазы, протеиназы, ДНКазы и др.), которые при массивном заселении органов и тканей могут вызывать их повреждение, развитие воспалительного процесса и нарушать функцию. Не только выявление возбудителя, но и исследование его биохимических, антигенных, адгезивных и других биологических свойств очень важны, так как позволяют определить токсигенность микроорганизмов и возможный объем повреждающего воздействия [9, 11].

Можно предположить, что патогены различных групп бактерий, обладая специфическими свойствами повреждающего воздействия, могут вызывать развитие инфекционного процесса, в том числе в дыхательных путях, который характеризуется особым клиническим течением. В связи с этим нам представляется важным исследовать особенности клинического течения пневмонии у новорожденных, длительность заболевания, возможные осложнения со стороны дыхательной системы и других органов с учетом его этиологии. Это позволит прогнозировать течение заболевания, обусловленного различными возбудителями, его возможные исходы, а также определять подходы для своевременного оптимального лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности клинического течения вентилятор-ассоциированной пневмонии у недоношенных новорожденных детей, обусловленной различными бактериальными возбудителями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 100 недоношенных новорожденных детей с пневмонией, развившейся на фоне аппаратной ИВЛ, которая проводилась по поводу дыхательной недостаточности. Масса тела детей при рождении составила от 860 до 2750 г, гестационный возраст – от 26 до 37 недель. Дети наблюдались в нашей клинике на базе детских отделений городской клинической больницы № 13 г. Москвы.

Всем новорожденным проводили количественный микробиологический посев трахеобронхиальных аспиратов (ТБА) на широкий набор бактериальных сред. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли стандартными микробиологическими методами [17]. Количество микроорганизмов, выделенных из ТБА, выражали в виде десятичного логарифма (lg/мл) в 1 мл аспириата. Этиологически значимым считалось количество микробных клеток, равное 4 lg/мл и более [17].

Проведение статистического анализа результатов исследования включало определение среднего показателя M , ошибки среднего арифметического m , частоты встречаемости признака P и % (процент от малых чисел рассчитывали для сравнения

показателей между группами). Отличия показателей между группами считали достоверными в случае $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети родились преждевременно у женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Хроническая соматическая патология (бронхиальная астма, бронхит, пиелонефрит, гастрит и др.) наблюдалась у 65% женщин, а хронические гинекологические заболевания (бесплодие, аднексит, эрозия шейки матки, кольпит, эндометрит и др.) встречались у 50%. Осложненное течение беременности в виде токсикозов в I и II половинах отмечалось у 39% и 34% соответственно, угроза прерывания – у 54%. Осложнение родов в виде родового излития околоплодных вод наблюдалось у 23% женщин, отслойки плаценты и кровотечения в родах – у 10%, хориоамнионита – у 3%.

Все младенцы при рождении были в тяжелом состоянии, которое у 65 детей было обусловлено РДС, у 20 новорожденных – синдромом аспирации околоплодных вод и у 15 – гипоксическим поражением ЦНС.

Общим для всех детей являлось то, что, во-первых, возникновению пневмонии у них предшествовали синдромы нарушения ранней постнатальной адаптации дыхания, сердечно-сосудистой системы и ЦНС, а во-вторых, то, что пневмонии развивались в условиях ИВЛ с увеличенными концентрациями кислорода и повышенным давлением на вдохе. Характеристика клинического течения пневмонии представлена в табл. 1 и 2.

У большинства детей (у 72) начало пневмонии относится к первой неделе жизни. В клинической картине это выражалось появлением симптомов инфекционного токсикоза, усилением дыхательной недостаточности, нарастанием физикальных изменений в легких.

У большинства детей (у 64) наблюдалась тяжелая форма заболевания и острое течение (у 78). Среднетяжелая форма пневмонии была у 36 новорожденных, а затяжное течение – у 22.

Осложнения ИВЛ-ассоциированной пневмонии проявлялись в виде ателектазов (у 22 детей), пневмоторакса (у 9), бронхолегочной дисплазии (БЛД) (у 15), плеврита (у 1). Сепсис развился у 5 детей.

Отмечалось развитие у новорожденных инфекционного токсикоза. Обращало на себя внимание появление серого цвета (у 58) и «мраморного» рисунка кожи (у 54), склонность к гипотермии (у 15), изменения со стороны ЦНС в виде значительного угнетения физиологических рефлексов (у 20). Имело место также возбуждение ЦНС (у 18). Наблюдалась тенденция к гипотермии (у 15), кратковременное повышение температуры тела в пределах $37,5-38,2$ °C (у 40), гепатомегалия (у 39), спленомегалия (у 23), лейкоцитоз (среднее содержание лейкоцитов $26,9 \pm 3,0 \times 10^9/\text{л}$), повышение содержания трансаминаз АЛТ и АСТ в крови. У 6 детей отмечалась судорожная готовность и судороги.

Изменения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, дыхательная недостаточность проявлялась повышением $p\text{CO}_2$ (в среднем $59 \pm 4,5$ мм рт. ст.), снижением $p\text{O}_2$ ($46,5 \pm 3,3$ мм рт. ст.), снижением уровня Hb в среднем до $96 \pm 1,19$ г/л и $\text{SaO}_2 - 85 \pm 2,2\%$. Продолжительность дыхательной

Таблица 1

Изменения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у 100 недоношенных детей в остром периоде ИВЛ-ассоциированной пневмонии

Table 1

Changes in the respiratory and cardiovascular systems in 100 premature infants in the acute period of the ventilation-associated pneumonia

Клинические проявления	Количество младенцев (n)	%
Цианоз разлитой	3	3
Цианоз локализованный	97	97
Приступы асфиксии и цианоза	20	20
Учащение дыхания 51–100 в мин	95	95
Повышение ригидности грудной клетки	40	40
Укорочение перкуторного звука	90	90
Постоянные обильные влажные хрипы в легких	85	85
Сухие хрипы	10	10
Трахеобронхит	78	78
Данные КОС: метаболический ацидоз	30	30
Данные КОС: дыхательный ацидоз	49	49
Данные КОС: смешанный ацидоз	18	18
pCO ₂ в крови (мм рт. ст.) (M±m)	59,0±4,5	–
pO ₂ в крови (мм рт. ст.) (M±m)	46,5±3,3	–
Легочное кровотечение	15	15
Тахикардия	30	30
Брадикардия	7	7
Ослабление тонов сердца	60	60
Систолический шум	25	25

недостаточности у детей обычно наблюдалась от 25 до 40 дней. Отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде ослабления тонов сердца у 60 детей, увеличения его границ, развития отеков, тахикардии – у 30 детей и брадикардии – у 7. Изменения в легких всегда были двусторонними и характеризовались наличием укороченного перкуторного звука, обильных распространенных влажных и крепитирующих хрипов в легких. У большинства детей отмечались проявления трахеобронхита длительностью от 16 до 36 дней.

На рентгенограммах определялось двустороннее поражение легких в большинстве случаев (у 47 детей) в виде крупноочаговых участков понижения пневматизации, усиления бронхосудистого рисунка. Сливная пневмония имела место у 8 младенцев. У 20 детей наряду с очаговыми тенями определялись отечные изменения, сегментарные или распространенные. У 25 детей были выявлены долевые ателектазы, у 9 – развитие пневмоторакса и у 2 – появление интерстициального воздуха.

Изменения в легких сочетались с патологическими симптомами со стороны других органов и изменениями лабораторных показателей. В периферической крови у 70 детей отмечался высокий лейкоцитоз, в том числе с нейтрофилезом (у 61), тромбоцитопения (у 19), анемия (у 64). Уровень С-реактивного белка был повышен у 16 детей и в среднем составлял 21,2±3,8 мг/л при норме до 6 мг/л. У 15 детей были выявлены нарушения функции почек в виде снижения диуреза в первые дни болезни (<1–2 мл/кг/ч), повышения уровня мочевины (у 23 детей) и креатинина (у 8)

в сыворотке крови. Отечный синдром отмечался у 20 новорожденных. Наблюдались патологические изменения в общем анализе мочи в виде протеинурии – у 43 детей, лейкоцитурии – у 41, микрогематурии – у 28 и бактериурии – у 13. На тяжесть состояния и неблагоприятное течение процессов адаптации указывала также большая первоначальная потеря массы тела (более 10–15%) у 27 детей.

Общая характеристика клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у недоношенных новорожденных представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в которой представлены основные клинические параметры, характеризующие течение пневмонии, в среднем продолжительность заболевания составила более месяца. Оно характеризовалось длительным течением инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности. Периоды необходимой дотации кислорода, кормления через зонд и пребывания в кувезе также были продолжительными. Аускультативные изменения в легких, как и тяжелое состояние, сохранялись в среднем около месяца.

Общая летальность составила 17%. Продолжительность пребывания в стационаре выживших детей – от 30 до 65 дней.

Для выявления особенностей клинического течения заболевания в зависимости от этиологии мы отобрали 71 ребенка, у которого заболевание было вызвано определенным возбудителем, и сформировали 4 группы. В первую (I) группу вошли 35 новорожденных, у которых пневмония была обусловлена *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*). Вторая группа (II) объединила 7 новорожденных с пневмонией, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia* (*Sten. maltophilia*). В третьей группе (III) было 14 детей, возбудителем пневмонии у которых была *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Четвертую группу (IV) составили 15 детей с пневмонией, вызванной *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*).

Состояние всех новорожденных при рождении было тяжелым. Тяжесть состояния при рождении была обусловлена наличием дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и изменениями со стороны ЦНС. Показанием к проведению

Таблица 2
Характеристика клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у 100 недоношенных детей
Table 2

Characteristics of clinical course of ventilator-associated pneumonia in 100 premature infants

Показатели	Количество детей (n=100)
Длительность пневмонии, дни (M±m)	33,6±4,1
Длительность тяжелого состояния, дни (M±m)	30,96±2,47
Длительность инфекционного токсикоза, дни (M±m)	23,55±3,04
Длительность хрипов, дни (M±m)	33,6±2,34
Длительность дыхательной недостаточности, дни (M±m)	32,53±2,51
Длительность пребывания в кислородной палатке, дни (M±m)	22,12±1,8
Длительность пребывания ребенка в кувезе, дни (M±m)	33,12±1,99
Длительность кормления через зонд, дни (M±m)	30,18±2,32
Положительная динамика массы тела (с каких суток жизни) (M±m)	24,29±2,68
Продолжительность пребывания ребенка в стационаре (койко-день) (M±m)	42,15±1,35

ИВЛ служили дыхательные нарушения, которые у большинства детей во всех группах были обусловлены РДС (у 51), синдромом аспирации околоплодных вод (у 12) и поражением ЦНС (у 8). Пневмония была диагностирована на 4–12-е сутки жизни (на 4–12-й день от начала ИВЛ).

Особенности клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у недоношенных новорожденных в зависимости от этиологии представлены в табл. 3, 4 (процент от малых чисел в таблицах и тексте дан для сравнения показателей в группах).

При сопоставлении данных по четырем группам выявлены некоторые особенности клинических проявлений заболевания в зависимости от этиологии.

Пневмония, вызванная *Ps. aeruginosa*, протекала с выраженным угнетением со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушением периферического кровообращения (серый цвет кожи у 24 из 35 детей, «мраморность» – у 22), увеличением печени (у 19) и реже селезенки (у 9).

При ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной *Ps. aeruginosa*, чаще, чем при других, отмечался геморрагический синдром, который проявлялся в виде легочного кровотечения (у 10 из 35 детей, 28,5%), что было обусловлено наличием васкулита гнойно-некротического характера (по данным патоморфологического исследования, у 10 умерших детей). Довольно часто эти пневмонии сопровождались развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности (у 24), пневмоторакса (у 8), БЛД (у 15). При этих пневмониях имела место высокая летальность (28,6%).

Пневмония, возбудителем которой являлась *Sten. maltophilia*, протекала с выраженными проявлениями инфекционного токсикоза чаще, чем в других группах детей. Кроме того, продолжительность инфекционного токсикоза была существенно дольше, чем в остальных группах ($p < 0,05$). Чаще на фоне угнетения со стороны ЦНС наблюдались симптомы возбуждения, длительное нарушение функции сосания (в среднем до $39 \pm 7,1$ дня), трофические нарушения (плоская кривая массы тела, в среднем до $35,8 \pm 7,2$ дня), увеличение печени и селезенки (у 5 и 4 из 7 детей

Таблица 3
Характеристика ИВЛ-ассоциированной пневмонии у недоношенных детей в зависимости от возбудителя

Table 3
Characteristics of ventilator-associated pneumonia in premature infants depending on the pathogen

Показатели	I группа (<i>Ps. aeruginosa</i>) (n=35)		II группа (<i>Sten. maltophilia</i>) (n=7)		III группа (<i>K. pneumoniae</i>) (n=14)		IV группа (<i>S. epidermidis</i>) (n=15)	
	абс.	P	абс.	P	абс.	P	абс.	P
Форма:								
– тяжелая	29	0,83	5	0,71	10	0,71	12	0,8
– среднетяжелая	6	0,17	2	0,29	4	0,29	3	0,27
Течение:								
– острое	26	0,74	4	0,57	12	0,86	12	0,8
– затяжное	9	0,26	3	0,43	2	0,14	3	0,2
Осложнения:								
– ателектазы	15	0,43	5	0,71	2	0,14	3	0,2
– пневмоторакс	8	0,23	1	0,14	0	0	0	0
– плеврит	0	0	0	0	0	0	1	0,07
– БЛД	15	0,43	3	0,43	2	0,14	2	0,13
– исход в сепсис	2	0,06	3	0,43	0	0	0	0

Таблица 4

Сравнительная характеристика клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от этиологии (показатели: $M \pm m$)

Table 4

Comparative characteristics of the clinical course of ventilator-associated pneumonia in newborns depending on the etiology (indicators: $M \pm m$)

Показатели ($M \pm m$)	I группа (<i>Ps. aeruginosa</i>) (n=35)	II группа (<i>Sten. maltophilia</i>) (n=7)	III группа (<i>K. pneumoniae</i>) (n=14)	IV группа (<i>S. epidermidis</i>) (n=15)
Масса тела при рождении (г)	680–2580 (2001,5±182,3)	1260–2600 (2094,3±298,3)	940–2750 (1832,5±170,0)	1148–2520 (1850,3±215,7)
Гестационный возраст (недели)	26–37 (32,3±0,68)	29–37 (32,86±1,079)	27–37 (32,92±0,925)	27–37 (31,6±1,097)
Длительность пневмонии, дни	39,2±2,4	46,33±10,85 [†]	42,0±3,95	36,8±5,1 [†]
Длительность тяжелого состояния, дни ($M \pm m$)	32,7±3,76	43,83±7,14 [†]	28±3,05 [◊]	34,8±3,44
Длительность инфекционного токсикоза, дни	26,5±0,91*	35±5,02**	22,29±3,58*	23,5±3,00
Длительность хрипов, дни	29,5±1,91	33,4±14,89	22,01±3,82	22,8±8,06
Длительность дыхательной недостаточности, дни	35,1±2,81	40,4±5,67	24,8±5,24 [◊]	35,6±5,14
Длительность пребывания в кислородной палатке, дни	22,0±1,42	25,2±4,53	16,6±5,11 [◊]	23,9±4,2
Длительность пребывания в кувезе, дни	32,5±3,92	42,8±7,64 [†]	30±5,64	31,9±3,29
Длительность кормления через зонд, дни	28,08±4,01	39±7,10 [†]	23,5±3,05	26,6±2,36
Положительная динамика массы тела (с каких суток жизни)	20,8±2,0*	35,8±3,2** ^Δ	17,8±1,79*	23,14±1,45 ^Δ
Продолжительность пребывания в стационаре (койко-день)	42,7±2,82	49,2±3,97	42,5±3,42	47,38±3,45

Примечания: * достоверность отличия показателей между I и II группами; • достоверность отличия показателей между II и III группами; Δ достоверность отличия показателей между II и IV группами ($p < 0,05$); [†] тенденция к увеличению показателя во II группе по сравнению с IV группой; [†] тенденция к увеличению показателя во II группе по сравнению с остальными группами; [◊] тенденция к снижению показателя в III группе по сравнению с остальными группами.

соответственно), гипопроотеинемия и тромбоцитопения, метаболический ацидоз. Отмечались значительные воспалительные сдвиги в периферической крови у 5 детей в виде лейкоцитоза (в среднем $45,6 \pm 8,6 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилиеза (у всех детей), токсической зернистости нейтрофилов, анемии. Чаще, чем в других группах, имели место изменения со стороны почек (протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия), повышение уровня С-реактивного белка. В то же время проявления дыхательной недостаточности были выражены умеренно. Цианоз был преимущественно локализованным. Показатели $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$ в крови были умеренно изменены ($46 \pm 6,23$ и $57,3 \pm 6,51$ мм рт. ст. соответственно), но сохранялись длительно (в среднем до $40,4 \pm 5,7$ дня). Однако отмечались выраженные проявления трахеобронхита, длительные аускультативные изменения в легких в виде распространенных влажных и крепитирующих хрипов. В этой группе умерло 2 ребенка, что составило 28,6%, как и в I группе.

Пневмония, обусловленная *K. pneumoniae*, у большинства имела острое течение (у 12 из 14). Проявления инфекционного токсикоза были менее выраженными, чем при пневмониях другой этиологии. Реже наблюдались симптомы нарушения

периферического кровообращения, а также увеличение печени и селезенки (у 4 и 2 из 14 детей соответственно). В периферической крови лейкоцитоз отмечен у половины новорожденных (у 7), редко сопровождался сдвигом формулы влево и наличием токсической зернистости нейтрофилов. Тромбоцитопения отмечалась только у 2 детей. Дыхательная недостаточность была довольно выражена и сопровождалась высоким pCO_2 (в среднем $62,2 \pm 3,4$ мм рт. ст.) при значительном снижении pO_2 (в среднем $41,4 \pm 2,12$ мм рт. ст.), но длительность ее была меньше, чем в других группах ($24,8 \pm 5,3$). Отмечалась тенденция к уменьшению длительности тяжелого состояния и пребывания в кислородной палатке, а также частоты осложнений, чем у детей с другой этиологией заболевания. В целом течение пневмонии в этой группе было более благоприятным. Летальный исход наблюдался у 2 детей, что составило 14,3%.

При пневмонии, вызванной *S. epidermidis* (IV группа), более чем у 2/3 детей наблюдались тяжелые формы и острое течение (у 12 из 15 детей). Эти пневмонии более чем в половине случаев сопровождалось развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности; по данным КОС наблюдался дыхательный и метаболический ацидоз, не было выявлено повышения трансаминаз, креатинина. Только в этой группе детей наблюдалось осложнение в виде плеврита. Летальность в этой группе составила 20% (умерло 3 детей).

Следует отметить, что развитие осложнений наблюдалось практически у всех детей в I и II группах, в то время как в III и IV группах – у 4 (29%) и 5 (33%) детей соответственно. Пневмоторакс и исход в сепсис имели место только в I и II группах. В них же была самая высокая частота БЛД, которая формировалась в 3,1 и 3,4 раза чаще, чем в III и IV группах соответственно. Ателектазы как осложнения встречались в 3–5 раз чаще у детей I и II групп, чем у детей III и IV групп. Самая высокая летальность была также в I и II группах, самая низкая – в III группе, а в IV группе заняла промежуточное положение. Хотя частота тяжелого течения и продолжительность ИВЛ-ассоциированной пневмонии достоверно не отличались в группах, наибольшую опасность для жизни и развития тяжелых осложнений представляли пневмонии, обусловленные *Ps. aeruginosa* и *Sten. maltophilia*. Наиболее благоприятное течение имела пневмония, вызванная *K. pneumoniae*.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, клиническое течение ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных детей отличалось при различной этиологии заболевания и характеризовалось преобладанием тех или иных клинических симптомов и развитием осложнений. Это в определенной степени связано с факторами патогенности бактериальных возбудителей.

Микроорганизмы, возбудители госпитальной инфекции у новорожденных детей, обладают различными свойствами, которые обеспечивают и определяют их повреждающее воздействие в отношении макроорганизма, характеризуют механизмы патологического инфекционно-воспалительного процесса. К таким свойствам относят адгезивность (способность прикрепляться к поверхности органов, тканей, полостей), колонизацию (способность адгезированных микроорганизмов размножаться и формировать колонии в макроорганизме), транслокацию (способность микроорганизмов проникать и распространяться в макроорганизме), выработку повреждающих факторов – токсинов, которые вызывают непосредственно повреждение,

разрушение тканей, оказывают патогенное воздействие на различные органы и системы органов. Нужно иметь в виду, что активность факторов патогенности у разных штаммов одного вида может существенно отличаться, а некоторые штаммы могут ее утрачивать [7, 9, 10, 18–20]. Ниже рассмотрены факторы патогенности возбудителей госпитальной пневмонии, представленных в настоящем исследовании.

К факторам патогенности *Ps. aeruginosa* относятся подвижность, токсинообразование, продукция гидролитических ферментов, в том числе бактериальной эластазы, протеазы I, щелочной протеазы и других протеиназ, ДНКазы, фосфолипазы C, гемолизина, а также образование биопленки [15, 18, 21]. Ферменты оказывают разрушительное воздействие на ткани органов дыхания и других органов [9, 18]. Они способствуют проникновению возбудителя в кровь и распространению инфекции. Термостабильные и термолабильные гемолизины вызывают разрушение эритроцитов крови и нарушают их транспортные функции [9, 18]. *Ps. aeruginosa* является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций, так как легко поражает лиц с ослабленным иммунным статусом. Прогноз заболевания, вызванного *Ps. aeruginosa*, ухудшается высокой резистентностью патогена к действию антибиотиков, применяемых в неонатологии (бета-лактамы, аминогликозиды) [2, 7, 9, 18]. Для *Ps. aeruginosa* свойственно «социальное поведение», т. е. способность благодаря сигнальным молекулам, которые формируют «чувство кворума», приспосабливаться к внешней среде [21]. Эти бактерии могут образовывать биопленку, которая защищает целую колонию от попадания в нее вредных веществ, в том числе антибиотиков, что затрудняет лечение даже большими дозами этих препаратов [18, 21, 22].

Sten. maltophilia часто колонизирует влажные поверхности (интубационные трубки, мочевые и венозные катетеры), а также металл и пластик медицинских устройств, в том числе детали аппарата ИВЛ. При этом *Sten. maltophilia* прилипает к поверхности и образует биопленку на деталях, в частности из полистирола. Необходимо отметить, что *Sten. maltophilia* часто встречается совместно с *Ps. aeruginosa* и образует с ней биопленки. Это связано с тем, что *Sten. maltophilia* действием сигнального фактора влияет на архитектуру клеточных структур *Ps. aeruginosa*, определяя развитие удлинённых форм последней. *Sten. maltophilia* выделяет также везикулы наружной мембраны (ВНМ), которые вызывают воспалительную реакцию в органах и тканях. Известно, что ВНМ из штамма *Sten. maltophilia* ATCC 13637 цитотоксичны для эпителиальных клеток легких человека. Они стимулируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли- α и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [23].

Факторами вирулентности *K. pneumoniae* являются капсулы, протеолитические ферменты, фимбрии, которые обеспечивают прочную адгезию бактерий к эпителию, K-антиген, подавляющий фагоцитоз и позволяющий возбудителю ускользать от противоинфекционной защиты организма человека, и эндотоксин, вызывающий токсические реакции организма [24]. *K. pneumoniae* может продуцировать термолабильный энтеротоксин – белок, по механизму действия подобный токсину энтеротоксигенной кишечной палочки и способный вызывать кишечные дисфункции [25].

В последние годы достаточно интенсивно проводятся исследования возможной роли *S. epidermidis* в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов с компрометированной иммунной системой, к которым относят и недоношенных новорожденных детей. Этот микроорганизм является условно-патогенным, заселяет

слизистые оболочки и кожный покров у здоровых людей, но может вызывать развитие воспаления при массивной колонизации и слабой линии защиты [2, 7, 9, 14]. Сейчас к факторам патогенности *S. epidermidis* относят: способность образовывать биопленки на пластиковых устройствах, вводимых внутрь организма [26, 27]; гидрофобные свойства клеточной оболочки, облегчающие адгезию к субстратам; поверхностный полисахаридный слизистый слой и компоненты клеточной стенки, стимулирующие развитие воспалительных реакций [28]. Штаммы *S. epidermidis* способны вырабатывать гемолизины и стафилолитические протеазы, которые оказывают разрушительное воздействие на ткани органов дыхания и других органов [26, 27, 29]. Одной из вероятных причин образования биопленки *S. epidermidis* является наличие поверхностных белков, которые связываются с белками крови и внеклеточного матрикса, образуя внеклеточный материал – полисахаридный межклеточный адгезин. Он состоит из сульфатированных полисахаридов, к поверхности которых прикрепляются другие бактерии, создавая многослойную биопленку. В таких условиях биопленка снижает противодействие защитных факторов и нарушает диффузию антибиотиков, затрудняя эффективное лечение [28].

Рассмотренные патогенные факторы возбудителей ИВЛ-ассоциированной пневмонии могут оказывать специфическое воздействие на органы и ткани новорожденного, не только участвовать в формировании инфекционно-воспалительного процесса, но и оказывать влияние на его продолжительность, распространенность, эффективность лечения, развитие осложнений. Выявленные особенности клинического течения пневмоний, обусловленных различными видами бактерий, определяют особые подходы к лечению и обследованию. Так, при высокой вероятности пневмоторакса, формирования БЛД и ателектазов у детей с пневмониями, вызванными *Ps. aeruginosa* и *Sten. maltophilia*, желательнее усилить контроль за состоянием органов дыхания с проведением рентгенологического обследования. В этих же группах с целью профилактики и лечения БЛД возможно применение глюкокортикостероидов как системных, так и местных, с помощью небулайзера [11, 12, 16]. У пациентов с теми же возбудителями и вероятностью развития сепсиса целесообразно проводить дополнительные исследования гемокультуры, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и клинический анализ крови. Высокая опасность развития геморагического синдрома существует у детей с синегнойной пневмонией, что диктует необходимость контролировать систему гемостаза, а продолжительный тяжелый инфекционный токсикоз, обусловленный *Sten. maltophilia*, требует осуществления детоксикационных мероприятий и контроля за функцией печени и почек. Развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности у большинства детей с пневмонией, вызванной *S. epidermidis*, указывает на усиление контроля за деятельностью сердца и при необходимости проведение медикаментозной коррекции нарушений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Свойства возбудителей ИВЛ-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей накладывают свой отпечаток на клинические проявления заболевания в виде длительности и тяжести токсикоза, выраженности дыхательной недостаточности, физикальных изменений в легких, нарушений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, формирования осложнений и показателей летальности. Можно полагать, что проведение дополнительных диагностических и лечебных мероприятий

с учетом этиологии ИВЛ-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей позволит повысить эффективность лечения и обеспечить положительный исход заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malarbi S, Gunn-Charlton J.K., Burnett A.C., et al. Outcome of vein of Galen malformation presenting in the neonatal period. *Arch Dis Child*. 2019;104(11):1064–9.
2. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics – AAP – Releases New Principles for URI Antibiotics. *Pediatrics*. 2013;132:1146–1154. doi: 10.1542/peds.2013-3260
3. Haijun Zhang, Yingcui Zhang. Pulmonary Magnetic Resonance Imaging Replaces Bedside Imaging in Diagnosing Pneumonia in Infants. *Biomed Res Int*. 2022;2022:7232638. doi: 10.1155/2022/7232638
4. Xinxian Guan, Shasha Gao, He Zhao, et al. Clinical characteristics of hospitalized term and preterm infants with community-acquired viral pneumonia. *BMC Pediatr*. 2022;26(22(1)):452. doi: 10.1186/s12887-022-03508-7
5. Yoshinori Katayama, Hiromi Takanishi, Yumi Sato, et al. Effect of oral care in reducing the incidence of early-onset ventilator-associated pneumonia in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(8):2570–2575. doi: 10.1002/ppul.25451
6. Volodin N.N. (2018) *Neonatology: national guide*. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russian) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448779.html> (accessed 21 September 2023).
7. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(4):F391–4. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595
8. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
9. Zhang D.S., Chen C., Zhou W., et al. Pathogens and risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonates. *Chin J Contemp Pediatr*. 2013;15(1):14–8.
10. Kushnareva M.V., Markhulia Kh.M., Balashova E.D., et al. Etiological structure, antibacterial resistance of pathogens and clinical course of hospital pneumonia in premature infants. *International J of Modern Pharmaceutical Research*. 2023;7(9):6–11.
11. Demyteva G.M., Kushnareva M.V., Frolova M.I., et al. Antibacterial treatment of hospital-acquired pneumonia in premature newborns. *Bulletin pediatrician. Pharmacology and Nutrition*. 2006;3(5):38–42. (in Russian)
12. Balashova E.D., Demyteva G.M., Keshishyan E.S., et al. Nebulizer therapy in newborns with pneumonia complicated by obstructive syndrome. *Ros Vestn Perinatol i Pediatrician*. 2012;57(2):24–30. (in Russian)
13. Kushnareva M.V., Gerasimov A.Yu., Demyteva G.M., et al. Antibacterial treatment of hospital-acquired pneumonia in premature newborns. *Ros Vest Perinatol and Pediatrician*. 2016;3(61):92–99. (in Russian)
14. Cernada M., Brugada M., Golombek S., et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal Patients: An Update. *Neonatology*. 2014;105:98–107. doi: 10.1159/000355539
15. Vento M., Moro M., Escrig R., et al. Preterm Resuscitation with Low Oxygen Causes Les, Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009;124:439. doi: 10.1542/peds.2009-0434
16. Efimov M.S., Kushnareva M.V., Zagashotkova A.Kh., et al. The influence of glucocorticosteroids on the activity of the elastase inhibitory system of the blood and respiratory tract in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2010;9(3):42–46. (in Russian)
17. Menshikov V.V. (ed.) (2003) *Clinical laboratory analytics. Issue 4: Private analytical technologies in the clinical laboratory. Clinical microbiology: Bacteriology, virology, mycology, Cytogenetics*. Moscow: Agat-Med. (in Russian)
18. Lazareva A.V., Chebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., et al. Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and pathology. *Klin microbial antimicrobial chemother*. 2015;17(3):170–185. (in Russian)
19. Mukherjee T., Wazir S. Recent advances in diagnosis, prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatr Inf Dis*. 2019;1:108–13. doi: 10.31729/jnma.7324
20. Qiao Y., Liang X., Yan Y., et al. Identification of Exosomal miRNAs in Rats With Pulmonary Neutrophilic Inflammation Induced by Zinc Oxide Nanoparticles. *Front Physiol*. 2018;9:217. doi: 10.3389/fphys.2018.00217
21. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bacterial biofilms and infections. *J Infectology*. 2010;2(3):4–15. (in Russian)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2010-2-3-4-15>
22. Mayansky N.A., Lazareva A.V., Chebotar I.V., et al. Interspecies communication of bacteria and the formation of mixed (polymicrobial) biofilm. *J of microbiol*. 2012;1:93–101. (in Russian)
23. Yoo Jeong Kim, Hyejin Jeon, Seok Hyeon Na, et al. Stenotrophomonas maltophilia outer membrane vesicles elicit a potent inflammatory response in vitro and in vivo. *Pathog Dis Actions*. 2016;74(8):ftw104. doi: 10.1093/femspd/ftw104
24. Struve C., Krogfelt K.A. Pathogenic potential of environmental Klebsiella pneumoniae isolates. *Environmental Microbiology*. 2004;6(6):584–590. doi: 10.1111/j.1462-2920.2004.00590.x
25. Ashurst J.V., Dawson A. Klebsiella pneumonia. In: StatPearls – Treasure Island (FL): 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004> (accessed 10 September 2023).
26. Fey P.D., Olson M.E. Current concepts in biofilm formation of Staphylococcus epidermidis. *Future Microbiol*. 2010;5(6):917–33. doi: 10.2217/fmb.10.56
27. Otto M. Staphylococcus epidermidis – the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(8):555–567. doi: 10.1038/nrmicro2182
28. Salyers A.A., Whitt D.D. (2002) *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach* (2nd ed.). Washington, DC: ASM Press.
29. Martínez-García S., Rodríguez-Martínez S., Cancino-Díaz M.E., et al. Extracellular proteases of Staphylococcus epidermidis: roles as virulence factors and their participation in biofilm. *APMIS*. 2018 Mar;126(3):177–185. doi: 0.1111/apm.12805

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.006>



Еремеева А.В.¹ ✉, Малкоч А.В.²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, в оценке эффективности противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Еремеева А.В. – концепция, дизайн, анализ данных и написание текста; Еремеева А.В., Малкоч А.В. – научное редактирование.

Для цитирования: Еремеева А.В., Малкоч А.В. Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, в оценке эффективности противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):585–593. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.006>

Подана: 21.08.2024

Принята: 29.11.2024

Контакты: alinaeremeeva@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценка диагностической ценности мочевого уровня NGAL/Cr для разработки дифференцированного подхода при назначении противорецидивной терапии у детей с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 158 детей с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита в возрасте от 2 до 14 лет, девочек – 130 (82,3%), мальчиков – 28 (17,7%). После курса антибактериальной терапии цефалоспоридами 3-го поколения дети были распределены в следующие группы: группа А (n=32) – фуразидин 14 дней, противорецидивная терапия через 12 месяцев; группа Б (n=34) – фуразидин 14 дней, далее фитопрепарат 1 месяц, противорецидивная терапия через 12 месяцев; группа В (n=34) – фитопрепарат 3 месяца, противорецидивная терапия через 12 месяцев; группа Г (n=30) – фуразидин 14 дней, далее фитопрепарат 1 месяц, противорецидивная терапия через 6 месяцев; группа Д (n=28) – фуразидин 14 дней, противорецидивная терапия не проводилась.

Результаты. Максимальная медиана длительности безрецидивного периода была в группе Г – 22 месяца (95% ДИ 16–23), минимальная – в группе Д – 6,5 месяца (95% ДИ 2,5–14). У детей без рецидивов хронического вторичного пиелонефрита уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии – 7,8 (5,6–11) – был ниже, чем у детей с 1–2 рецидивами – 14,9 (11,9–17,2) ($p < 0,001$) и 3–4 рецидивами – 35,5 нг/мг (28,1–41,4) ($p < 0,001$). При сопоставлении групп пациентов с 1–2 рецидивами и 3–4 рецидивами также получена статистически значимая разница ($p = 0,025$). Установлено, что проведение различных вариантов противорецидивной терапии (группы А, Б, В и Г) позволяет в 1,5 раза чаще сохранять ремиссию заболевания в течение

24 месяцев проспективного наблюдения. У детей, не получавших противорецидивную терапию (группа Д), рецидивы хронического вторичного пиелонефрита наблюдались в 2,9 раза чаще, чем в группах детей, получавших противорецидивную терапию (группы А–Г).

Заключение. Выявлена прогностическая ценность мочевого уровня uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии для формирования подгрупп пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом, нуждающихся в большей частоте курсов противорецидивной терапии для снижения риска рецидивирования. Для подбора оптимальных по длительности и кратности курсов противорецидивной терапии всех пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита необходимо ранжировать по степени риска рецидивирования.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, противорецидивная терапия, NGAL, фитопрепараты, фуразидин

Eremeeva A.¹✉, Malkoch A.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Lipocalin-2 Associated with Neutrophil Gelatinase in Evaluating the Effectiveness of Anti-Relapse Therapy in Children with Chronic Secondary Pyelonephritis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Eremeeva A. – concept, design, data analysis and text writing; Eremeeva A., Malkoch A. – scientific editing.

For citation: Eremeeva A., Malkoch A. Lipocalin-2 Associated with Neutrophil Gelatinase in Evaluating the Effectiveness of Anti-Relapse Therapy in Children with Chronic Secondary Pyelonephritis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):585–593. <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.4.006> (In Russ.)

Submitted: 21.08.2024

Accepted: 29.11.2024

Contacts: alinaeremeeva@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the diagnostic value of urinary NGAL/Cr level for elaborating a differentiated approach to ART prescribing in children with recurrent CSPN.

Materials and methods. The study involved 158 children with recurrent CSPN aged 2 to 14 years, of whom 130 (82.3%) were girls and 28 (17.7%) were boys. After a course of antibacterial therapy with 3rd generation cephalosporins, all children were distributed into the following groups: group A (n=32) with furazidone for 14 days, and ART after 12 months; group B (n=34) with furazidone for 14 days, followed by a phytopreparation for 1 month, and ART after 12 months; group C (n=34) with a phytopreparation for 3 months, and ART after 12 months; group G (n=30) with furazidone for 14 days, followed by a phytopreparation for 1 month, and ART after 6 months; group D (n=28) with furazidone for 14 days, and no ART.

Results. The maximum median duration of the relapse-free period of 22 months was in group D (95% CI: 16–23 months), the minimum one of 6.5 months was in group D (95% CI: 2.5–14 months). In children without relapses of CSPN, uNGAL/Cr level before the start of AB therapy was 7.8 (5.6–11), lower than in children with 1–2 relapses with 14.9 (11.9–17.2) ($p<0.001$) and those with 3–4 relapses with 35.5 ng/mg (28.1–41.4) ($p<0.001$). When comparing groups of patients with 1–2 relapses and 3–4 relapses, a statistically significant difference was also revealed ($p=0.025$). It was found that implementing various options for anti-relapse therapy (groups A, B, C and D) allowed maintaining the disease remission 1.5 times more often during 24 months of prospective follow-up if compared to patients with no ART. In children who did not receive ART (group D), relapses of CSPN were observed 2.9 times more often than in groups of children receiving ART (groups A–D).

Conclusion. The prognostic value of urinary uNGAL/Cr level before AB therapy starting to create subgroups of CSPN patients requiring more frequent ART courses to reduce recurrence risks was established. In order to select the optimal duration and frequency of anti-relapse therapy courses, all CSPN patients should be ranked according to recurrence risk rate.

Keywords: children, pyelonephritis, anti-relapse therapy, NGAL, herbal medicines, furazidone

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и пиелонефрит (ПН) являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями у детей [1].

Наиболее значимым долгосрочным осложнением острого и рецидивирующего течения пиелонефрита являются склеротические изменения в паренхиме почек, которые могут увеличить вероятность и скорость развития артериальной гипертензии и хронической болезни почек [2]. Риск рецидива в первые 6–12 месяцев после дебюта острого пиелонефрита составляет от 12% до 30% [3, 4].

Эффективность антимикробной профилактики в предотвращении рецидивов пиелонефрита и ИМВП широко изучается во всем мире. Исследование RIVUR показало, что профилактика триметоприм-сульфаметоксазолом снижает риск рецидива на 50%. Аналогичные результаты были получены в другом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (PRIVENT study) [5]. Совместные результаты данных исследований показали, что у детей, приученных самостоятельно пользоваться горшком или туалетом, отмечается наибольшая польза от проведения антимикробной профилактики [6].

В систематических обзорах и метаанализах исследователи сообщают о неоднозначных результатах: некоторые пришли к выводу, что профилактика эффективна [7, 8], а другие – что профилактика дает небольшие преимущества для предотвращения рецидивов ИМВП и ПН [9, 10]. Эти различия в результатах объясняются значительными различиями в дизайне исследований, включая критерии включения и исключения пациентов [11].

В настоящее время продолжается изучение критериев назначения противорецидивной терапии (ПРТ), кратность и схемы применения для пациентов с различными формами пиелонефрита. В качестве ПРТ предлагается использование низких

доз аминопенициллинов, триметоприм-сульфаметоксазола, нитрофурановых и растительных препаратов, а также обсуждается вопрос использования пробиотиков [5, 12–14].

Среди всех изучаемых биомаркеров повреждения и бактериального воспаления канальцевого аппарата почек одно из ведущих мест занимает липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) [15, 16]. Определяемый в моче липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), синтезируется в эпителиальных клетках проксимальных и дистальных канальцев почки, стимулирует преобразование эпителиальных клеток в тубулярные структуры, противодействует бактериальным инфекциям и способствует регенерации поврежденных эпителиальных клеток почечных канальцев [17–20].

В литературе имеются противоречивые сообщения о диагностической значимости оценки уровня NGAL у детей с ИМВП и ПН [15, 21, 22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка диагностической ценности мочевого уровня NGAL/Cr для разработки дифференцированного подхода при назначении противорецидивной терапии у детей с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

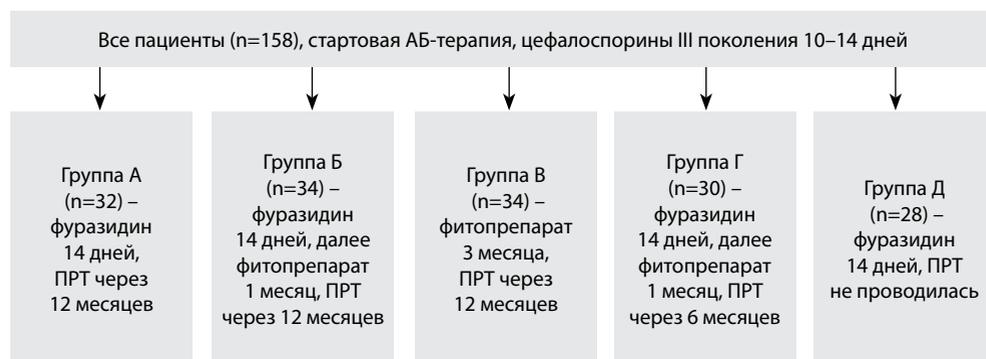
Проведено проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах. Все пациенты включались в исследование на момент рецидива хронического вторичного пиелонефрита (ХВПН). Рецидивом считали появление на фоне ремиссии ХВПН клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (повышение температуры тела; мочевого синдром в виде лейкоцитурии, бактериурии; нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови). Период наблюдения за детьми, включенными в исследование, составил 24 месяца.

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 ХВПН, 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.

Исследование завершили 158 детей с ХВПН в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 мальчиков (17,7%). Все пациенты поступали в нефрологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ 9 им. Г.Н. Сперанского». После завершения антибактериальной (АБ) терапии, проводимой в течение 10–14 дней, пациентам назначался фуразидин из расчета по 3–5 мг в сутки, разделенных на 3–4 приема, на протяжении 14 дней и/или комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий стандартизованные экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина, производства Германии (фитопрепарат), в возрастных дозировках:



Распределение детей на группы в зависимости от схемы ПРТ
Children's distribution into groups depending on anti-relapse therapy (ART) schemes

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 ПРТ представлено на рисунке.

Уровень липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, измеряли в моче с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (набор BioVendor Laboratory Medicine) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводилось до начала антибактериальной терапии на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr «ABBOT» Laboratories (США). Уровни NGAL в моче выражаются в нанogramмах на миллилитр, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации уровня NGAL в моче определялся уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывался на мг креатинина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 2.1.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проспективного наблюдения в течение 24 месяцев медиана длительности безрецидивного периода в группе А составила 13 месяцев от момента включения в исследование (95% ДИ 4–20 мес.), в группе Б – 16 месяцев (95% ДИ 11–18 мес.), в группе В – 16 месяцев (95% ДИ 9–17 мес.), в группе Г – 22 месяца (95% ДИ 16–23 мес.), в группе Д – 6,5 месяца (95% ДИ 2,5–14 мес.). Таким образом, отсутствие последующих курсов ПРТ в течение 24 месяцев приводит к снижению длительности безрецидивного периода.

Проведена оценка уровня uNGAL/Cr у 122 детей без рецидивов ХВПН, из них 105 (85,2%) девочек (Me возраста 8 (4–11) лет) и 17 (14,8%) мальчиков (Me возраста 7 (5–9) лет). Также данный показатель оценивался у 36 детей с рецидивами ХВПН в течение 24 месяцев наблюдения от момента включения в исследование, из них 26 (72,2%) девочек (Me возраста 5 (3–10) лет) и 10 (27,8%) мальчиков (Me возраста 6 (2–10) лет) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень uNGAL/Cr до начала АБ-терапии в зависимости от частоты рецидивов у детей с ХВПН (n=158), Me (Q1–Q3), при наблюдении в течение 24 месяцев

Table 1

uNGAL/Cr level before antibacterial therapy starting, depending on recurrences rate in children with chronic secondary pyelonephritis (n=158), Me (Q1–Q3) followed up for 24 months

Показатель	Без рецидивов (n=122)	1–2 рецидива (n=24)	3–4 рецидива (n=12)	p
uNGAL/Cr, нг/мг	7,8 (5,6–11)	14,9 (11,9–17,2)	35,5 (28,1–41,4)	0,001

У детей без рецидивов ХВПН в течение 24 месяцев наблюдения выявлен значимо меньший уровень uNGAL/Cr до начала АБ-терапии при сравнении с пациентами с 1–2 рецидивами ($p < 0,001$) и 3–4 рецидивами ($p < 0,001$). При сопоставлении групп пациентов с 1–2 рецидивами и 3–4 рецидивами также получена статистически значимая разница ($p = 0,025$). В группе пациентов с рецидивами ХВПН в течение 24 месяцев наблюдения значимо более высокий уровень uNGAL/Cr до начала АБ-терапии может свидетельствовать о большей степени микробно-воспалительного процесса и/или более выраженных нарушениях уродинамики.

Дополнительно изучена зависимость уровня uNGAL/Cr (до начала проведения АБ-терапии) от частоты рецидивов в год до включения в исследование и при проспективном наблюдении у детей с ХВПН (табл. 2).

Установлены существенные различия ($p < 0,001$) (критерий Краскела – Уоллиса) медианы uNGAL/Cr в зависимости от частоты рецидивирования до включения в исследование. Оказалось, что наиболее высокий уровень uNGAL/Cr был у пациентов, у которых до включения в исследование были частые рецидивы ПН (3–4 в год) вне зависимости от частоты рецидивов при проспективном наблюдении. При сравнении уровня uNGAL/Cr в зависимости от частоты рецидивирования до включения в исследование выявлены достоверные различия ($p < 0,001$) (критерий Краскела – Уоллиса), что позволяет предположить зависимость уровня uNGAL/Cr от степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, развившегося в ходе предыдущих рецидивов до настоящего эпизода обострения ХВПН.

При оценке корреляционной связи уровня uNGAL/Cr с частотой рецидивирования ХВПН до момента включения в исследование установлена заметная теснота связи $r = 0,642$ ($p < 0,001$).

Таблица 2

Уровень uNGAL/Cr в зависимости от частоты рецидивов пиелонефрита в год у детей (n=158) до и после включения в исследование, Me (Q1–Q3)

Table 2

uNGAL/Cr level depending on pyelonephritis recurrences rate of per year in children (n=158) before and after inclusion in the study, Me (Q1–Q3)

После включения в исследование	До включения в исследование		
	Менее 1 рецидива, n=101	1–2 рецидива, n=39	3–4 рецидива, n=18
Без рецидивов, n=122	7,3 (4,9–11,0)	9,6 (8,2–2,7)	28,9 (28,9–28,9)
1–2 рецидива, n=24	11,0 (7,4–11,9)	15,0 (14,2–16,6)	20,0 (17,1–22,7)
3–4 рецидива, n=12	–	24,2 (23,8–24,6)	37,1 (27,3–43,0)
Среднее по подгруппе	7,5 (5,1–11,0)	11,0 (8,3–15,00)	28,9 (22,4–38,4)

Таблица 3

Уровень uNGAL/Cr в зависимости от схемы ПРТ, частоты рецидивов в год у детей (n=158) до и после включения в исследование, Me (Q1–Q3)

Table 3

uNGAL/Cr level depending on anti-relapse therapy regimen and pyelonephritis recurrences rate per year in children (n=158) before and after inclusion in the study, Me (Q1–Q3)

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, группы А, Б, В и Г, n=106	7,1 (4,9–11,0)	8,9 (7,4–11,0)	28,9 (28,9–28,9)
Без рецидивов, группа Д, n=16	8,0 (7,7–9,5)	14,1 (12,5–15,0)	–
1–2 рецидива, группы А, Б, В и Г, n=16	11,0 (7,4–11,9)	14,9 (14,2–15,5)	19,9 (17,0–22,8)
1–2 рецидива, группа Д, n=8	–	16,2 (14,8–16,8)	20,0 (17,7–22,2)
3–4 рецидива, группы А, Б, В и Г, n=8	–	24,2 (23,8–24,6)	34,0 (31,2–36,5)
3–4 рецидива, группа Д, n=4	–	–	37,5 (26,4–44,6)
Общее среднее, n=158	7,5 (5,1–11,0)	11,0 (8,3–15,0)	28,9 (22,4–38,4)
Среднее для групп А, Б, В и Г, n=130	7,5 (5,1–11,3)	9,3 (8,1–12,5)	27,3 (22,8–30,1)
Среднее по группе Д, n=28	8,0 (7,7–9,5)	14,6 (12,9–16,3)	32,6 (23,9–41,4)

Оценка уровня uNGAL/Cr у детей с ХВПН в зависимости от частоты рецидивов в год до включения в исследование и при проспективном наблюдении представлена в табл. 3.

Среди пациентов, получавших различные варианты ПРТ (группы А–Г), у которых не отмечалось обострений ХВПН при проспективном наблюдении, установлены статистически значимые различия уровня uNGAL/Cr в зависимости от частоты рецидивирования до включения в исследование. Между детьми, имевшими в анамнезе менее 1 обострения ХВПН в год, и пациентами с 1–2 рецидивами статистические различия уровня uNGAL/Cr составили $p=0,02$. При сравнении пациентов с 1–2 и 3–4 рецидивами в год до включения в исследование выявлены более значимые различия уровня uNGAL/Cr ($p=0,001$). У пациентов группы Д, имевших безрецидивное течение при проспективном наблюдении, выявлены статистически значимые различия между уровнями uNGAL/Cr у детей, имевших в анамнезе менее 1 рецидива в год и 1–2 рецидива в год ($p=0,001$).

Были получены статистически значимые различия ($p=0,03$) уровней uNGAL/Cr у пациентов, имевших в анамнезе менее 1 рецидива в год, и лиц с безрецидивным течением ХВПН при проспективном наблюдении, получавших курсы противорецидивной терапии и без таковых. Аналогичная оценка в подгруппах, имевших в анамнезе 1–2 рецидива в год, также выявила статистически значимую разницу уровней uNGAL/Cr у детей, получавших и не получавших курсы противорецидивной терапии ($p=0,001$).

У детей, имевших при проспективном наблюдении 1–2 рецидива в год, отмечались достоверные различия при оценке уровня uNGAL/Cr в зависимости от частоты рецидивирования до включения в исследование ($p=0,001$) (критерий Краскела – Уоллиса).

Среди пациентов с 1–2 рецидивами в год и получавших различные варианты противорецидивной терапии (группы А, Б, В и Г) минимальный уровень uNGAL/Cr был у детей, имевших в анамнезе менее 1 рецидива в год, тогда как у пациентов, имевших

в анамнезе 1–2 рецидива в год, уровень uNGAL/Cr был достоверно выше ($p=0,01$), а в случае 3–4 рецидивов ПН в год в анамнезе эта разница была еще более значима ($p=0,001$).

У детей, у которых за время проведения проспективного наблюдения было 1–2 рецидива в год и которые не получали ПРТ (группа Д), уровень uNGAL/Cr был почти в 2 раза выше ($p=0,001$), чем у пациентов с 3–4 рецидивами в год, при сравнении их с пациентами с 1–2 рецидивами ХВПН в анамнезе в год.

Не выявлено статистически значимых различий по уровню uNGAL/Cr до начала АБ-терапии между детьми, которым проводили ПРТ (группы А, Б, В и Г), и детьми, не получавшими ПРТ (группа Д), имевшими 1–2 рецидива ХВПН по данным анамнеза и 1–2 рецидива при проспективном наблюдении ($p=0,16$). Отсутствовали достоверные различия при оценке уровня uNGAL/Cr между пациентами, получившими курсы ПРТ (группы А, Б, В и Г), и детьми, не получавшими ПРТ (группа Д), имевшими до включения в исследование 3–4 рецидива ХВПН в год и 1–2 рецидива при проспективном наблюдении ($p=0,3$). У детей, имевших по данным анамнеза 3–4 рецидива ХВПН в год и 3–4 рецидива ХВПН в год при проспективном наблюдении, не выявлено статистически значимой разницы уровня uNGAL/Cr до начала АБ-терапии в зависимости от схемы проведения ПРТ (группы А, Б, В и Г) или отсутствия ПРТ (группа Д) ($p=0,08$).

Таким образом, установлено, что проведение различных вариантов противорецидивной терапии (группы А, Б, В и Г), в отличие от пациентов, которым ПРТ не проводилась, позволяет в 1,5 раза чаще сохранять ремиссию заболевания в течение 24 месяцев проспективного наблюдения. Кроме того, у детей, не получавших ПРТ (группа Д), рецидивы ХВПН наблюдались в 2,9 раза чаще, чем в группах детей, получавших ПРТ (группы А–Г).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена прогностическая ценность мочевого уровня uNGAL/Cr до начала АБ-терапии для формирования подгрупп пациентов с ХВПН, нуждающихся в большей частоте курсов ПРТ, для снижения риска рецидивирования. Для подбора оптимальных по длительности и кратности курсов противорецидивной терапии всех пациентов с рецидивами ХВПН необходимо ранжировать по степени риска рецидивирования. Для этих целей в качестве неинвазивного маркера можно использовать уровень uNGAL/Cr до начала АБ-терапии. Использование фуразидина и комбинированного препарата растительного происхождения, содержащего стандартизованные экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина (производства Германии), для пролонгирования этапа санации мочевой системы и повторно через 6–12 месяцев снижает вероятность развития рецидива и увеличивает длительность безрецидивного периода у детей с ХВПН. Пролонгирование безрецидивного периода у детей с ХВПН позволяет уменьшать вероятность появления новых очагов нефросклероза и снижать темпы прогрессирования хронической болезни почек. Целесообразно продолжить углубленное изучение мочевых уровней NGAL/Cr у пациентов с ХВПН в периодах неполной и полной ремиссии, что, возможно, позволит максимально точно прогнозировать риск рецидивирования, индивидуально определять необходимость и частоту противорецидивной терапии у детей с ХВПН.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Sierdziński J, et al. Epidemiology and Risk Factors of UTIs in Children-A Single-Center Observation. *J Pers Med*. 2023 Jan 10;13(1):138. doi: 10.3390/jpm13010138
2. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020012138. doi: 10.1542/peds.2020-012138
3. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179–186. doi: 10.1001/jama.298.2.179
4. Dai B, Liu Y, Jia J, Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010;95(7):499–508. doi: 10.1136/adc.2009.173112
5. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1748–1759. doi: 10.1056/NEJMoa0902295
6. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*. 2016;137(1):1–7. doi: 10.1542/peds.2015-2982
7. Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, Khoury A. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. *J Urol*. 2018;199(6):1608–1614. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.080
8. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2015;193(3):963–969.
9. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
10. Snopkov VV, Baikov SV, Tu NI. Acute Pyelonephritis in Children: Predictors of Recurrence and Effectiveness of Anti-Relapse Therapy. *Pediatrics Eastern Europe*. 2023;11(2):175–186. doi: 10.34883/PE.2023.11.2.002
11. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW; RIVUR Trial Investigators. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(5):707–712. doi: 10.1007/s00467-014-3022-1
12. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 1;4(4):CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
13. Meena J, Thomas CC, Kumar J, et al. 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 Dec;180(12):3535–3545. doi: 10.1007/s00431-021-04091-2
14. Meštrović Popović K, Povalej Bržan P, Langerholc T, Marčun Varda N. The Impact of Lactobacillus Plantarum PCS26 Supplementation on the Treatment and Recurrence of Urinary Tract Infections in Children-A Pilot Study. *J Clin Med*. 2022 Nov 27;11(23):7008. doi: 10.3390/jcm11237008
15. Sim JH, Yim HE, Choi BM, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatr Res*. 2015 Jul;78(1):48–55. doi: 10.1038/pr.2015.59
16. Skowron B, Baranowska A, Dobrek L, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, uromodulin, and cystatin C concentrations in an experimental rat model of ascending acute kidney injury induced by pyelonephritis. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Aug;69(4). doi: 10.26402/jpp.2018.4.13
17. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 2005 Mar 4;280(9):7875–82. doi: 10.1074/jbc.M413192200
18. Urbschat A, Thieme AK, Mertens C, et al. Macrophage-secreted Lipocalin-2 Promotes Regeneration of Injured Primary Murine Renal Tubular Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 16;21(6):2038. doi: 10.3390/ijms21062038
19. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534–43. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6
20. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):407–13. doi: 10.1681/ASN.2006080882
21. Yamanouchi S, Kimata T, Akagawa Y, et al. Reduced urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk factor for recurrence of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1473–1479. doi: 10.1007/s00467-020-04863-2
22. Kim SH. Is there a simple and less invasive way to accurately diagnose acute pyelonephritis? *Korean J Pediatr*. 2019 Dec;62(12):442–443. doi: 10.3345/kjp.2019.01186



Hussein Jasim Mohammed ✉, Murtadha Yaseen Taha, Aida Abd Alkareem
College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

Family's Concerns and Associated Phobias about Using Asthma Medications in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hussein Jasim Mohammed – conceptualization, data curation, investigation, methodology, resources, software, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Murtadha Yaseen Taha – conceptualization, investigation, methodology, project administration, resources, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Aida Abd Alkareem – conceptualization, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing – original draft.

The article is published in author's edition.

For citation: Hussein Jasim Mohammed, Murtadha Yaseen Taha, Aida Abd Alkareem. Family's Concerns and Associated Phobias about Using Asthma Medications in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):594–601. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.007>

Submitted: 21.08.2024

Accepted: 02.12.2024

Contacts: hussein.mohammed@uobasrah.edu.iq

Abstract

Introduction. Asthma is one of the most common chronic diseases, with more than 300 million patients presented through the world.

Purpose. To know the family's concern and their phobia from usage of childhood asthma medications.

Materials and methods. A cross-sectional study was done by interviewing the parents, concern and their phobia from the use of childhood asthma drugs, the study had carried out upon patients from outpatient clinics and hospitalized patients that included children age from 1 to 14 years old who had bronchial asthma, the question were concentrated on the parents concern and phobia about childhood asthma medications usage and their side effects.

Results. This study involved 205 asthmatic children families, the main parents concern was about the outcome of the disease 62 (30.2%) and the side effects of medications 66 (31.7%), also study shows that phobia from drugs effect as obesity 32 (15.6%), growth failure 26 (12.7%), adduction 28 (13.7%) and palpitation 20 (9.8%).

Conclusion. There was much family's concern about childhood asthma fade and also more worries about the effects of childhood asthma medications.

Keywords: family's concern, drugs phobia, asthma medications, bronchial asthma, childhood asthma

Хусейн Ясим Мохаммед ✉, Муртада Ясин Таха, Аида Абд Алькарим
Медицинский колледж Университета Басры, Басра, Ирак

Обеспокоенность семьи и фобии, связанные с использованием лекарств от астмы у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хусейн Ясим Мохаммед – концепция исследования, обработка данных, проведение исследования, методология, ресурсы, программное обеспечение, проверка достоверности полученных данных, визуализация, написание статьи, редактирование; Муртада Ясин Таха – концепция, проведение исследования, методология, научное руководство, ресурсы, проверка достоверности полученных данных, визуализация, написание статьи, редактирование; Аида Абд Алькарим – концепция, проведение исследования, методология, научное руководство, ресурсы, программное обеспечение, проверка достоверности полученных данных, визуализация, написание статьи.
Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Хусейн Ясим Мохаммед, Муртада Ясин Таха, Аида Абд Алькарим. Обеспокоенность семьи и фобии, связанные с использованием лекарств от астмы у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):594–601. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.007> (на англ.)

Подана: 21.08.2024

Принята: 02.12.2024

Контакты: hussein.mohammed@uobasrah.edu.iq

Резюме

Введение. Астма – одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире. В настоящее время ей страдают около 300 миллионов человек.

Цель. Выяснить, что вызывает обеспокоенность и фобии в семье в связи с использованием лекарств от астмы у детей.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование путем опроса родителей, обеспокоенных использованием лекарств от астмы у детей. В исследование были включены педиатрические пациенты поликлиник и стационаров в возрасте от 1 года до 14 лет, страдающие бронхиальной астмой. Основные вопросы касались обеспокоенности и фобий родителей по поводу использования лекарств от астмы у детей и их побочных эффектов.

Результаты. Всего в исследовании приняли участие 205 семей, имеющих детей с астмой. Основное беспокойство родителей вызывали исход заболевания (62 (30,2%) случая) и побочные эффекты лекарств (66 (31,7%) случаев). Кроме того, исследование показало, что среди фобий, связанных с последствиями приема лекарственных препаратов, были развитие ожирения – в 32 (15,6%) случаях, отставание в росте – в 26 (12,7%), аддукция – в 28 (13,7%) и учащенное сердцебиение – в 20 (9,8%).

Заключение. Основное беспокойство в семьях вызывали вопросы, связанные с излечением от астмы детей, а также последствия применения лекарств от астмы в детском возрасте.

Ключевые слова: обеспокоенность семьи, фобия приема лекарственных препаратов, лекарства от астмы, бронхиальная астма, астма у детей

■ INTRODUCTION

Asthma is one of the most common chronic diseases, with more than 300 million patients presented through the world. The rise in asthma prevalence, morbidity, and mortality has brought public health attention [1]. Knowledge of family about child asthma program reduce symptoms persistence, improve treatment adherence and result in good asthma outcome [2].

Insufficient information of the parents is the main cause for noncompliance. The other reasons were a phobia of the parents from the side effects of asthma Medications [3].

Regarding medicine intake in pediatric patients especially in children with acute or chronic medical illness (e.g., epilepsy, asthma and diabetes) nearly 30–70% of them have poor adherence due to Prolong treatment duration [4]. Pediatrics patients hospitalized for asthma, those who had more family conflict as parents' anger, aggression, and conflict hospitalizations [5]. In children parents and other caregivers are much responsible for disease treatment that involves communication with pediatrician, drugs administration, diagnosis and avoidance of triggers, regulate medical appointment [6].

There are many etiologies of underuse of controller medication, research has revealed that among children with persistent asthma only 50% were prescribed a controlled drugs by their physician [7]. 60% of parents worried regarding use of inhalers and expressed their concern. They used inhalers only when their child has serious attack. 68% of parents concerned about adverse effects of steroid inhalers. Furthermore, parental concern regarding medication dependency was reported in 42.7% which was reflected as poor adherence [8]. Considering potential side effects of inhaled steroids on growth, bone density, hypothalamic – pituitary – adrenal axis, an excessive or improper use of inhaled steroids should be avoided [9].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To know the family's concern and their phobia from usage of childhood asthma medications.

■ MATERIALS AND METHODS

This study was done as cross sectional study that interviewed the families of asthmatic children about their concern and phobia from use of childhood asthma medications, those were visiting an outpatient clinics and hospitalized patients in Basrah city in the south of Iraq. The study was carried out from October 2023 to April 2024, the questionnaires were regarding the parents' concern about childhood asthma that involved the medication usage and their worries from the their side effects, for example palpitation, adduction, short stature, obesity, growth failure and effect on immunity, also they had asked about the methods of giving drugs to their children that were including the doses, duration and the ways of drugs administration.

■ RESULTS

Socio-demographic characteristics of patients listed in table 1. This table shows the socio-demographic characteristic of the patients, reveals that sex distribution of patients, the male was 130 (63.4%) where female was 75 (36.6%). The residence distribution shows most of patient was urban 161 (78.5%) where rural patients were 44 (21.5%). The table

Table 1
Socio-demographic characteristics of patients

		No.	%
Sex	Male	130	63.4
	Female	75	36.6
Living	Urban	161	78.5
	Rural	44	21.5
Education level of parents	Illiterature	7	3.4
	Primary school	51	24.9
	Secondary school	89	43.4
	University	56	27.3
	Higher education	2	1
Smoking in the family	Yes	115	56.1
	No	90	43.9
Sources of information	Pediatrician	116	56.6
	General practitioner	51	24.9
	Medical staff	5	2.4
	Non-medical staff	13	6.3
	Not received	20	19.7
Age category	1–4 year	107	52.7
	5–10	90	44.3
	>10 year	8	3

also explore the level of education of parents and whether there is smoking in the family or not, other part of the table includes the age category distribution that shows the first category age from 1–4 years old represents the high value 107 (52.7%). Other part of the table regard the sources of disease information of parents.

Family concern about childhood asthma treatment listed in table 2. This table reveals the main parents' concern on asthma treatment, the great family's concern was on upon the outcome of the disease 62 (30.2%) and side effect of medications 65 (31.7%). The concern does drugs cure the disease 45 (22%). The table also explore parents' beliefs about childhood asthma outcome. This table also shows the way of use of child asthma medications, there are 46 (22.4%) of patients had wrong doses and duration of giving medications. On other hand 25 (12.2%) of patients shows wrong method of drugs administration.

The table below shows result about the parents' phobia from childhood asthma medication. 43 (21%) of parents had no phobia from use of asthma medication for their children while high percentage were concern about asthma medications. The high results of phobia were from obesity 32 (15.6%), adduction 28 (13.7%), effect on growth 26 (12.7%), palpitation 20 (9.8%) and stature 17(8.3%). The less phobia from effect on skin 2 (1%), on bone 3 (1.5%) and oral thrush 2 (1.5%) (Table 3).

The table 4 illustrate the types of drugs that used by parents during the acute attacks, the most frequent medications had used were corticosteroid plus short acting Beta-agonist and antihistamine 53 (25.9%) and corticosteroid. Beta-agonist and leukotriene antagonist 55 (26.8%), additional 11 (5.4%) of patients were using herbal treatment.

Table 2
Family concern about childhood asthma treatment

	No.	%	
Family's concern about asthma treatment	Dose of medications	9	4.4
	Ways of usage of medication	24	11.7
	Side effect of medication	65	31.7
	Does medication cure the disease	45	22.0
	Outcome of the disease	62	30.2
Family idea on prognosis	Cure	63	30.7
	Continue to adult life	38	18.5
	Unknown	104	50.7
Way of use of drugs	Proper usage	59	28.8
	Wrong dose	23	11.2
	Wrong duration	32	15.6
	Wrong method	25	12.2
	Wrong dose and duration	46	22.4
	Wrong medications	20	9.8
Route of drugs	Prefer oral route	194	94.6
	Other	11	5.4

Table 3
Phobia from usage of asthma medications

Phobia from usage of asthma medications	No.	%
No phobia	43	21.0
Hypertension	2	1.0
Adduction	28	13.7
Palpitation	20	9.8
Tremor	9	4.4
Obesity	32	15.6
Effect on growth	26	12.7
Effect on immunity	10	4.9
Effect on stature	17	8.3
Effect on the bone	3	1.5
Effect on GIT	10	4.9
Thrush	3	1.5
Effect on skin	2	1.0
Total	205	100.0

The table 5 represents the type of long term medications that had been used by patient, from the result there was high percentage of patient (40.5%) not using controller drugs, few patient 21 (10.2%) using inhaled steroids.

■ DISCUSSION

Our study shows high proportion of parents phobia and concern for childhood asthma medications side effects and also explores some improper treatment regimen including the wrong method of giving drugs as example improper use of nebulizer also includes

Table 4
Medications use in acute attack

Medications use in acute attack		No.	%
	Steroid	6	2.9
	Beta-agonist	17	8.3
	Steroid and Beta-agonist	45	22.0
	Steroid, Beta-agonist and antihistamine	53	25.9
	Steroid, Beta-agonist and leukotriene modifying agents	55	26.8
	Antibiotic and Beta-agonist	26	12.7
	Beta-agonist and antihistamine	3	1.5
Herbal use	Use	11	5.4
	Not use	194	94.6

Table 5
Type of long term drugs used by patient

Type of long term drugs used by patient	No.	%
No use	83	40.5
Mast cell stabilizer	36	17.6
Leukotriene modifying agent	42	20.5
Inhaled steroid	21	10.2
Beta agonist on need	19	9.3
Antihistamine	4	2.0

incorrect dose or duration of treatment. The majority of parents express some sort of phobia from using childhood asthma drugs nearly 162 (79%) many studies describe similar results as study was done in Lebanon shows that. Parents of children with asthma often express a concern about the safety of asthma medications. About 66% of the parents were concerned about the side effects of asthma medications (91%), inhaler dependency (86%), cost of the inhaler (34%), and difficulty of its use (15%) [10]. Other finding of our study illustrates the type of medications that were used by patients as 26.8% of patient were taking corticosteroid plus short acting Beta-agonist with leukotriene antagonist, 25.9% were using steroid plus short acting Beta agonist with antihistamine. When compared with other research from Saudi Arabia the reveals that maximum number of patients 78.9% were prescribed beta-agonist more specifically albuterol (salbutamol).

Anticholinergic were present in approximately 31.6%, steroid represents the second largest prescribed drugs [11]. Our study illustrates that 46 (22.4%) of parents had wrong dose and duration of drugs usage where 25 (12.2%) had wrong method of giving asthma drugs, compared with other study Was done in New Delhi, India at the tertiary hospitals, parents still unsure in their knowledge of asthma and were not confident with self-management of their child's asthma. many findings as example the suboptimal use of asthma drugs and the belief of 'steroid phobia' have been reported [12]. There is different in usage of asthma drugs in children in one study was done in the United States Among potential asthma acute attack controller medications, only 59% of children with asthma were used any anti-inflammatory drugs that includes oral corticosteroids [13]. On review of parents concerns and phobia regarding side effect of childhood asthma medication in our study main concern or fear were about drug addiction (13.7%), effect on growth (12.7%),

obesity (15.6%) and palpitation (9.8%), while in other study parents worry From short and long term side effects of oral steroids. Nearly, half (45%) of parents specifically feared that their child would become dependent on asthma drugs, more than one third (36%) of the families reported try to avoid using bronchodilators during acute attack of child asthma [14]. Decreasing risks for non-adherence may be an effective action strategy. Most risks for non-adherence, can be affected by physicians – although reducing the complexity of the asthma regimen by communicating effectively with parents about drugs use, and by identifying and dealing with patient/family misconception of asthma medications adverse effects [15]. Herbal preparations are much used in the treatment of asthma, they found 26 trials of 20 herbal preparations, the majority of studies reported no significant differences in measures of lung function or corticosteroid dosage and no adequate data for primary outcome was possible [16]. The prevalence of use of herbal for breathing disorders was low in most centres. However, some exception such as Hamburg and some of the French centres with a high prevalence of use [17].

Therapy may not give to asthmatic children for many reasons, one of them the families did not consult a pediatrician when their children having symptoms of the disease, in another hand children at school age more taking controller medication than adolescence age group [18].

Our study illustrate the type of drugs that used by parents during the acute attacks, the most frequent medications had used are corticosteroid plus short acting Beta-agonist and antihistamine 53(25.9%) compared with other research was done on Colombian patients Salbutamol was the most commonly used inhalator by asthma patients, followed by beclomethasone, both of which are recommended in the initial steps of management.

The use of short acting Beta agonist as mono therapy for symptom relief is not recommended in the new guidelines. However, the frequency of SABA use corresponds to a nearly 1:1 ratio with ICSs (inhaled corticosteroids), which are significant drugs for long-term control in anther hand nearly 5% of patients aged 5–11 years and 25% of those older than 12 years were receiving ICS/LABA combination [19]. Other results were regarding use of long term childhood asthma medications there was high proportion of patients were not using controller drugs, this might be explained by fact either the disease of grade that not need prescribing controller medications or the drugs had not prescribed by the pediatrician or the family had phobia from use of long term controller medications, the use of inhaled steroids were only (10.2%) this might reflects the parents phobia from use of inhaled steroids in children, compared with other study that described adherence to inhaled corticosteroids is likely to diminish over time on treatment. In their full cohort 22.3% of subjects had been dispensed inhaled corticosteroids sometime during the year before the index date but only 3.8% used them regularly, while in the hospitalized cohort 34.7% were given inhaled corticosteroids but only 7.5% used them regularly. Thus, only 15–20% of user take them regularly and draw the full benefit [20].

■ CONCLUSION

Our study express the main parents' concerns about childhood asthma medication that were the phobia from their side effects and also concern upon the outcome of their child disease. Other part of study illustrates that there are many family mistakes regarding usage of childhood asthma drugs including dose, duration and method of drugs administration.

■ REFERENCE

1. AlOtaibi E, AlAteeq M. Knowledge and practice of parents and guardians about childhood asthma at King Abdulaziz Medical City for National Guard, Riyadh, Saudi Arabia. *Risk Manag Healthc Policy*. 2018 Apr 13;11:67–75. doi: 10.2147/RMHP.S143829
2. Zedan MM, El Regal ME, Osman EA, Fouda AE. Steroid phobia among parents of asthmatic children: Myths and truth. *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2010;9(3):163–8.
3. Özçeker D, Uçkun U, Islamova D, et al. Corticosteroid phobia among parents of asthmatic children. *Turk J Pediatr*. 2018;60(2):142–146. doi: 10.24953/turkjped.2018.02.004
4. Dawood OT, Izham M, Ibrahim M, Palaian S. Medication compliance among children. *World J Pediatr*. 2010 Aug;6(3):200–2. doi: 10.1007/s12519-010-0218-8
5. Kaugars AS, Klinnert MD, Bender BG. Family influences on pediatric asthma. *J Pediatr Psychol*. 2004;29(7):475–91.
6. Searle A, Jago R, Henderson J, Turner KM. Children's, parents' and health professionals' views on the management of childhood asthma: a qualitative study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017 Sep 11;27(1):53. doi: 10.1038/s41533-017-0053-7
7. Riekert KA, Butz AM, Eggleston PA, et al. Caregiver-physician medication concordance and undertreatment of asthma among inner-city children. *Pediatrics*. 2003 Mar;111(3):e214–20. doi: 10.1542/peds.111.3.e214
8. Panda S, Panda A. Parental beliefs and practices in childhood asthma – A hospital based cross-sectional study. *Panacea J Med Sci*. 2022;12(1):128–33. <http://doi.org/10.18231/j.pjms.2022.024>
9. Clavenna A, Rossi E, Berti A, et al; ARNO Working Group. Inappropriate use of anti-asthmatic drugs in the Italian paediatric population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Oct;59(7):565–9. doi: 10.1007/s00228-003-0660-9
10. Zaraket R, Al-Tannir MA, Bin Abdulhak AA, et al. Parental perceptions and beliefs about childhood asthma: a cross-sectional study. *Croat Med J*. 2011;52(5):637–43.
11. Rafeeq MM, Murad H. Evaluation of drug utilization pattern for patients of bronchial asthma in a government hospital of Saudi Arabia. *Niger J Clin Pract*. 2017 Sep;20(9):1098–1105. doi: 10.4103/njcp.njcp_378_16
12. Grover C, Goel N, Chugh K, et al. Medication use in Indian children with asthma: the user's perspective. *Respirology*. 2013 Jul;18(5):807–13. doi: 10.1111/resp.12081
13. Korelitz JJ, Zito JM, Gavin NI, et al. Asthma-related medication use among children in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Mar;100(3):222–9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60446-2
14. Van Sickle D, Wright AL. Navajo perceptions of asthma and asthma medications: clinical implications. *Pediatrics*. 2001 Jul;108(1):E11. doi: 10.1542/peds.108.1.e11
15. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, et al. Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):e6. doi: 10.1542/peds.110.1.e6
16. Clark CE, Arnold E, Lasserson TJ, Wu T. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Respir J*. 2010 Dec;19(4):307–14.
17. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1997 Aug;10(8):1795–802. doi: 10.1183/09031936.97.10081795
18. Halterman JS, Yoos HL, Sidora K, et al. Medication use and health care contacts among symptomatic children with asthma. *Ambul Pediatr*. 2001 Sep-Oct;1(5):275–9. doi: 10.1367/1539-4409(2001)001<0275:muahcc>2.0.co;2
19. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Valladales-Restrepo LF, et al. Utilization Patterns and Trends in the Use of Medications for Asthma in a Cohort of Colombian Patients. *J Asthma Allergy*. 2022 Sep 25;15:1347-1357. doi: 10.2147/JAA.S376929
20. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):880–4. doi: 10.1136/thorax.57.10.880



Лория Д.И.¹ ✉, Кирюшенков А.Д.¹, Кузнецов А.Я.², Земляков Н.О.¹, Кадилов М.Л.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

От скрининга до вмешательства: стратегии раннего распознавания и управления расстройством аутистического спектра (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Лория Д.И.; сбор и обработка материала – Кирюшенков А.Д., Кузнецов А.Я.; написание текста – Лория Д.И., Кирюшенков А.Д.; научное редактирование – Кузнецов А.Я., Земляков Н.О., Кадилов М.Л.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для цитирования: Лория Д.И., Кирюшенков А.Д., Кузнецов А.Я., Земляков Н.О., Кадилов М.Л. От скрининга до вмешательства: стратегии раннего распознавания и управления расстройством аутистического спектра (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):602–613. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.008>

Подана: 15.02.2024

Принята: 19.09.2024

Контакты: david.lori00@ro.ru

Резюме

В обзорной статье освещены современные достижения и вызовы, связанные с ранним выявлением расстройства спектра аутизма (РСА) и его управлением. Рассмотрены как традиционные, так и инновационные подходы, включая стандартизированные инструменты скрининга, компьютерное зрение, машинное обучение и генетические исследования. Особое внимание уделено социокультурным факторам, которые влияют на эффективность диагностических и интервенционных методов в разных странах и культурных контекстах. Работа подчеркивает необходимость разработки культурно адаптированных программ и мультязычных ресурсов для обеспечения равного доступа к ресурсам и улучшения исходов для детей с РСА и их семей. Статья выделяется уникальным сочетанием обширного анализа международных исследований и акцентом на инклюзивности и доступности вмешательств, что делает ее важным вкладом в понимание глобальных аспектов РСА.

Ключевые слова: расстройство спектра аутизма, раннее выявление, социокультурные факторы, диагностические подходы, доступность здравоохранения

David I. Loriai¹ ✉, Aleksandr D. Kiryushenkov¹, Anton Y. Kuznetsov², Nikita O. Zemliakov¹, Mark L. Kadirov³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

From Screening to Intervention: Strategies for Early Recognition and Management of Autism Spectrum Disorder (a Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Author's contribution: article concept – Loriai D.; material collection and processing – Kiryushenkov A., Kuznetsov A.; text writing – Loriai D., Kiryushenkov A.; editing – Kuznetsov A., Zemliakov N., Kadirov M.; approval of the final version of the article, responsibility for integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Loriai D., Kiryushenkov A., Kuznetsov A., Zemliakov N., Kadirov M. From Screening to Intervention: Strategies for Early Recognition and Management of Autism Spectrum Disorder (a Literature Review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):602–613. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.008> (In Russ.)

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 19.09.2024

Contacts: david.lori00@ro.ru

Abstract

This review article highlights current advances and challenges in early identification and management of Autism Spectrum Disorder (ASD). Both traditional and innovative approaches are covered, including standardized screening tools, computer vision, machine learning, and genetic testing. A special emphasis is given to social and cultural factors affecting the effectiveness of diagnostic and interventional methods in different countries and cultural environments. The work underlines the need for culturally adapted programs and multilingual resources to ensure equitable resource availability and to improve outcomes for ASD children and their families. The article stands out due to a comprehensive analysis of international surveys and a focus on interventions inclusiveness and accessibility, thus making it a significant contribution to understanding ASD's global aspects.

Keywords: autism spectrum disorder, early detection, to social and cultural factors, diagnostic approaches, healthcare accessibility

■ ВВЕДЕНИЕ

Расстройство спектра аутизма (РСА) является одним из наиболее серьезных неврологических и психических расстройств, которые характеризуются широким спектром клинических проявлений и степеней тяжести, начинаются в раннем детстве и продолжаются в течение всей жизни. ВОЗ указывает на то, что аутизм встречается примерно у одного из 160 детей [1]. Текущие данные свидетельствуют о том, что в России распространенность РСА сопоставима с мировой, но встречаются трудности в стандартизации подходов и методик диагностики [2]. Распространенность аутизма

продолжает расти, что делает его сегодня одним из наиболее быстро прогрессирующих диагнозов среди детских развивающихся нарушений.

Ранняя диагностика и вмешательство могут оказать значительное положительное влияние на качество жизни детей с РСА и их семей. Профилактические меры и раннее вмешательство врачей в течение РСА могут улучшить социальную адаптацию и обучение жизненно важным навыкам, тем самым уменьшая долгосрочные затраты на уход и поддержку здоровья в более старшем возрасте [3]. Однако существуют значительные различия в доступе к ресурсам и осведомленности о РСА по всему миру, что приводит к неравномерной эффективности диагностических практик [4]. Несмотря на отличия в системах здравоохранения, имеется общее глобальное понимание того, что улучшение стандартов диагностики и лечения РСА должно быть приоритетом на международном уровне и что развитие унифицированных подходов и методик, включая стандартизированные инструменты для оценки и диагностики, может способствовать раннему выявлению аутизма и обеспечению своевременной и адекватной помощи [5].

Целью данной статьи является обзор международных данных о профилактике и раннем выявлении РСА с акцентом на отличия и сходстве в подходах к диагностике и интервенции в разных странах, в том числе в России. Авторы проанализируют научные публикации и отчеты международных организаций, чтобы выявить текущее состояние исследований и практик, а также определить препятствия и возможности для улучшения обнаружения и вмешательства на раннем этапе жизни детей с РСА.

Помимо этого, авторы стремятся исследовать, как социально-экономические факторы, такие как доход семьи, уровень образования родителей и доступ к здравоохранению, влияют на вероятность раннего выявления аутизма и доступ к медицинской помощи. Обзор показывает, что существуют серьезные отличия в возрасте диагностики РСА в разных странах, причем в одних странах диагноз может быть установлен значительно позже, чем в других [6]. Это особенно заметно в регионах с ограниченными ресурсами или в семьях, сталкивающихся с барьерами, такими как недостаток информации о РСА.

В России системные изменения в области здравоохранения и образования начинают приносить плоды в виде улучшенного доступа к специализированным услугам и более ранней диагностике. Однако продолжают существовать трудности, связанные с неоднородностью практик и доступа к медицинским услугам на территории страны и необходимостью дальнейшего повышения осведомленности о РСА среди специалистов-медиков. Важной частью нашего исследования стало выявление наилучших практик и эффективных подходов к ранней диагностике, которые могли бы быть адаптированы для России. Особое внимание будет уделено анализу потенциала мобильных приложений, онлайн-платформ и других цифровых ресурсов, которые могут служить эффективными инструментами для родителей и специалистов в области раннего выявления РСА.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизация и анализ существующих научных данных по профилактике и раннему выявлению РСА на международном уровне с особым вниманием к методам диагностики, применяемым в различных культурных и социально-экономических контекстах. Определение наилучших практик и стратегий, которые могут быть

адаптированы для использования в разнообразных здравоохранительных системах, стоит в числе приоритетов данного исследования. Дополнительной целью обзора является определение ключевых барьеров и возможностей для улучшения раннего выявления РСА, а также перспективных направлений для дальнейших исследований в этой области.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленных целей была разработана методология, включающая обзор и анализ литературы, публикаций, исследовательских отчетов и статистических данных от международных организаций и научных институтов. Проведен поиск актуальных данных посредством использования ключевых слов и фраз, связанных с РСА, ранним выявлением и профилактикой, в различных медицинских и психологических базах данных. Отобранная информация подверглась критическому анализу на предмет актуальности, достоверности и релевантности для исследования. Приоритет отдавался исследованиям, проведенным за последние пять лет, чтобы обеспечить актуальность представленных данных. Из обзора были исключены работы, не соответствующие строгим научным критериям, например из-за недостаточного размера выборки, отсутствия контрольной группы или нечеткого определения исследуемых переменных. В результате был создан комплексный обзор, интегрирующий множество источников для формирования объективного и всеобъемлющего понимания темы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Обзор последних достижений

В последнее десятилетие область раннего выявления и профилактики аутизма переживает значительные изменения благодаря улучшению технологий и методов исследования. Разработка новых диагностических инструментов и программ, основанных на передовых научных знаниях, вносит значительный вклад в повышение качества жизни детей с РСА и их семей. Одним из ключевых направлений является уточнение и расширение диагностических критериев РСА. Изменения в диагностической классификации, такие как те, что были представлены в пятом издании Диагностического и статистического руководства психических расстройств (DSM-5), позволили ученым и клиницистам более четко определить и классифицировать расстройства на основе поведенческих проявлений и симптомов [7]. Это, в свою очередь, облегчило раннее выявление аутизма, позволяя начать вмешательство на более ранних стадиях развития.

Существенный прогресс был достигнут в области генетических исследований РСА. Открытия, касающиеся генетических маркеров аутизма, подчеркивают значительную роль наследственности и биологических факторов в развитии расстройства [8]. Последние исследования показывают, что определенные вариации в геноме могут быть связаны с повышенным риском развития РСА, и это может помочь в разработке более эффективных методов ранней диагностики и индивидуальной медицины в будущем.

Применение новейших технологий в ранней диагностике аутизма представляет собой перспективное направление исследований, при этом особый интерес вызывает интеграция компьютерного зрения и алгоритмов машинного обучения.

Исследования, использующие алгоритмы искусственного интеллекта для анализа видеозаписей взаимодействия детей, демонстрируют обнадеживающие результаты в выявлении тонких неязыковых и поведенческих паттернов, которые могут указывать на РСА. В одном из фундаментальных исследований [9], где было проанализировано более 10 000 часов видеоматериалов с участием детей в возрасте от 2 до 5 лет, алгоритмы компьютерного зрения успешно идентифицировали определенные поведенческие паттерны, характерные для РСА, с точностью 87%. Эти паттерны включали атипичные движения глаз, жестов и мимики, которые часто упускаются из виду при стандартной диагностике.

В другом исследовании [10], проведенном с участием 1200 семей, внедрение машинного обучения для анализа аудиозаписей домашнего общения между родителями и детьми показало, что вероятность диагностики РСА возрастает на 30% при обнаружении сниженной общительности и ограниченного диапазона тональности голоса у детей. Эти параметры были автоматически извлечены и проанализированы алгоритмами, что свидетельствует о потенциале технологий для раннего распознавания РСА.

Также важно отметить возможности мобильных приложений, использующих элементы машинного обучения для повышения осведомленности родителей о ранних признаках РСА. Например, приложение, разработанное командой исследователей [11], было загружено более 50 000 раз и использовалось в различных странах для регистрации и анализа поведенческих данных. Родители могли записывать и загружать короткие видеоклипы, в которых алгоритмы выявляли поведенческие аномалии с вероятностью до 90%. Это стало для родителей ценным инструментом для мониторинга и при необходимости для обращения за профессиональной помощью на более ранних стадиях развития их детей. Такие современные технологии открывают новые возможности для раннего и ненавязчивого скрининга.

Параллельно с применением инновационных технологий продолжают традиционные исследования в области раннего выявления РСА, которые оказывают значительное влияние на развитие диагностических подходов. Так, многочисленные исследования сконцентрированы на раннем отслеживании поведенческих индикаторов, которые могут предшествовать появлению полного спектра симптомов РСА.

В исследовании [12], анализирующем поведение детей в возрасте от 12 до 36 месяцев, было обнаружено, что определенные модели игрового взаимодействия и отклика на социальные раздражители могут указывать на риск развития РСА. Исследование включало наблюдение за 500 детьми и использование стандартизированных шкал оценки раннего развития. Было выявлено, что дети, которым позже поставили диагноз РСА, в среднем на 6 месяцев позже начинали использовать жесты указания и имели заметные отличия в процессе игр.

Исследование [13], проводившее наблюдение за 1000 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, было направлено на изучение ранних коммуникативных навыков, в частности на возраст появления первых слов и способности строить фразы. Анализировались как количественные (частота употребления слов и фраз), так и качественные характеристики речи (разнообразие словарного запаса и сложность фраз). Полученные данные свидетельствовали о значительной задержке в речевом развитии у детей, которым впоследствии был поставлен диагноз РСА. В среднем эти дети произносили первые слова на 10 месяцев позже и начинали соединять слова

во фразы на 14 месяцев позже по сравнению с детьми нормального развития. Кроме того, исследование выявило, что у детей с РСА был замечен не только более поздний старт разговорной речи, но и более низкая частота общения, что может указывать на более глубокие коммуникативные расстройства. Исследователи также зарегистрировали, что в группе детей с РСА наблюдалась малая доля имитационного поведения, такого как подражание звукам или жестам, что обычно служит фундаментом для развития речи у детей. Результаты исследования подчеркивают важность раннего выявления задержек в развитии речи как потенциального индикатора РСА. Это подкрепляет необходимость регулярного мониторинга речевого и коммуникативного развития в раннем возрасте и создания целенаправленных образовательных программ для стимуляции речевых навыков, особенно для детей, находящихся в зоне риска развития РСА.

Исследование [14], проводившее детальное наблюдение за 700 семьями, в которых воспитываются дети с РСА, представило ценную информацию о влиянии родительских методов воспитания на развитие детей. Основной упор в данном исследовании был сделан на изучение повседневных взаимодействий и образовательных практик в семье, таких как совместное чтение книг, обучающие игры, а также специальные упражнения на развитие речи и языковых навыков. Результаты показали, что родители, которые систематически играли с детьми в развивающие игры и читали с ними, отмечали у своих детей значительный прогресс в развитии социальных и языковых навыков по сравнению с детьми из группы, где такая активная образовательная деятельность отсутствовала. Количественный анализ показал, что дети из активно вовлеченных семей продемонстрировали улучшение коммуникативных навыков на 20% и социальных навыков на 25% через 6 месяцев после начала исследования. Эти данные подчеркивают значимость раннего и активного участия родителей в воспитательном процессе и необходимость их поддержки и обучения соответствующим стратегиям взаимодействия и обучения. Также важно отметить, что родители, участвующие в исследовании, отмечали повышение собственной компетентности и уверенности в воспитательном процессе, что дополнительно стимулировало развитие их детей. Это подтверждает концепцию о том, что обучение и поддержка родителей являются ключевыми в успешной социализации и обучении детей с РСА.

Метаанализ [15], объединяющий результаты 25 различных исследований, был сосредоточен на изучении эффектов ранних комплексных вмешательств в долгосрочное когнитивное и социальное развитие детей с РСА. Анализ данных по более чем 2500 детям подтвердил, что раннее начало терапевтических и образовательных программ значительно улучшает исходы в различных областях развития. Дети, которым помощь была оказана раньше, показали в среднем на 40% больший прогресс в когнитивных функциях и на 35% больший прогресс в социальной адаптации по сравнению с теми, кто начал получать помощь позднее. Результаты метаанализа также указывают на то, что раннее выявление РСА и последующее своевременное вмешательство не только обеспечивают непосредственные улучшения в развитии, но и способствуют лучшим долгосрочным исходам в образовании и социальной интеграции. При этом подчеркивается, что доступность таких интервенций остается критически важной для всех детей независимо от географического положения, социально-экономического статуса и культурного фона. Этот метаанализ вносит значительный вклад в обоснование необходимости раннего и всеобъемлющего подхода к

лечению РСА, подчеркивая важность ранней диагностики и предоставления ресурсов для раннего начала вмешательства. Результаты также служат дополнительным стимулом для политиков и здравоохранения в направлении усиления поддержки программ раннего вмешательства и их доступности.

Исследование [16] представляет анализ влияния раннего введения специально разработанных педагогических игр на развитие коммуникативных и социальных навыков у детей с РСА. В исследование были вовлечены 800 детей, разделенных на две группы: экспериментальную, где использовались целенаправленные игры, и контрольную, где такие методики не применялись. Наблюдение проводилось на протяжении двух лет с периодической оценкой развития навыков и поведенческих изменений. В ходе исследования было выявлено, что дети из экспериментальной группы показали значительный прогресс в способности к социальному взаимодействию, улучшив свои социальные навыки на 50% по сравнению с начальным уровнем. Также отмечалось уменьшение поведенческих проблем на 30%. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности раннего использования игр как инструмента для стимуляции социального и коммуникативного развития у детей с РСА. Кроме того, исследование показало, что дети, участвующие в развивающих играх, демонстрировали улучшение в уровне внимания и концентрации, что, в свою очередь, способствовало лучшему усвоению новых навыков и знаний. Родители и педагоги, принимавшие участие в программе, отметили повышение активности детей и их мотивации к обучению и взаимодействию. Результаты данного исследования подтверждают значимость раннего и целенаправленного подхода к образованию детей с РСА и предоставляют дополнительные доказательства в пользу интеграции специализированных игр в образовательный процесс. Это подчеркивает необходимость внедрения подобных методик в ранние образовательные программы для детей с РСА.

Критический анализ воздействия раннего вмешательства был проведен в исследовании [17], которое сравнивало группы детей с РСА, получающих раннее интенсивное поведенческое вмешательство (EIBI), с теми, кто получал менее интенсивную поддержку. Результаты показали, что дети из группы EIBI демонстрировали значительные улучшения в когнитивной функции и адаптивном поведении. Эти результаты поддерживают использование EIBI как эффективного метода для улучшения функциональных исходов у детей с РСА.

Еще одно направление исследований фокусируется на влиянии диеты и физиологических факторов на РСА. Например, в исследовании [18], которое включало более 500 детей, изучалось влияние добавок с омега-3 жирными кислотами на симптомы РСА. Наблюдения показали, что добавки могут уменьшить симптомы, хотя результаты варьируются и требуют дополнительных исследований для подтверждения эффективности.

Таким образом, несмотря на значительные достижения в использовании новейших технологий для раннего выявления РСА, традиционные исследования остаются неотъемлемой частью работы по пониманию РСА и вмешательству в него. Они обеспечивают необходимую базу данных для разработки комплексных подходов лечения, которые включают как инновационные технологии, так и проверенные временем методики, направленные на поддержку детей с РСА и их семей.

Сравнительный анализ подходов к раннему выявлению РСА

Традиционно раннее выявление часто требует регулярного мониторинга и оценки со стороны педиатров и специалистов раннего развития, что может быть трудоемким процессом и зависеть от субъективной оценки специалиста. Такой подход может быть эффективным в выявлении ярко выраженных случаев РСА, но он часто упускает менее очевидные случаи, что приводит к задержке в диагностике и начале лечения. В ответ на эти ограничения были разработаны стандартизированные инструменты скрининга, такие как Инвентаризация развития РСА (ADI-R) и Шкала наблюдения за аутизмом у младенцев (ADOS), которые используются для оценки детей на предмет возможного РСА. Однако эти инструменты требуют значительного времени и часто зависят от доступности обученных специалистов для их интерпретации. Несмотря на эти недостатки, стандартизированные инструменты являются важным элементом в арсенале методов раннего выявления и позволяют установить более объективный диагноз.

Сравнение эффективности различных подходов также затрагивает вопрос о доступности и инклюзивности. В исследовании [19] указано, что многие современные методы скрининга и диагностики не всегда доступны в регионах с низким уровнем дохода или в сообществах, где ограничен доступ к специализированным медицинским услугам. В результате дети из этих сообществ могут быть лишены своевременной помощи, что увеличивает риск более серьезных долгосрочных последствий РСА. К примеру, в рамках обзора [20] было установлено, что в странах с низким и средним уровнем дохода только около 20% детей с подозрением на РСА проходят стандартизированный скрининг до достижения ими пятилетнего возраста.

Также важно отметить исследования, посвященные изучению эффективности ранних интервенционных программ. Например, в крупномасштабном исследовании [21], охватившем 10 000 детей, было показано, что интегрированные подходы, сочетающие раннее медицинское вмешательство с интеграцией в него образовательных программ, могут улучшить исходы в 75% случаев, что значительно превосходит статистику при использовании только одного типа вмешательства. Для оптимизации раннего выявления РСА необходимо сочетание различных методов и подходов, а также обеспечение их доступности и применимости в разнообразных социально-экономических контекстах. Сравнительный анализ показывает, что нет универсального решения для всех случаев и что наилучшие результаты достигаются через адаптацию методов к конкретным нуждам и условиям, в которых живут дети и их семьи.

В исследовании [22], проведенном на выборке из 800 детей в возрасте до 3 лет, было выявлено, что использование родительских опросников для оценки поведенческих особенностей позволило обнаружить признаки РСА на 70% раньше, чем при обычном наблюдении врача-педиатра. Родители сообщили о поведенческих особенностях, таких как отсутствие желания играть в игры, проблемы с социальным взаимодействием и нюансы в коммуникации, которые коррелировали с последующим диагнозом РСА, поставленным специалистами.

Исследование [23], нацеленное на оценку эффективности применения раннего нейропсихологического скрининга для выявления РСА, включило в себя широкую выборку из 450 детей в возрасте 18–24 месяцев. Скрининговая программа охватывала серию тестов, разработанных для оценки основных аспектов нейропсихологического развития, в том числе сенсорное восприятие, моторные навыки и уровень

внимания. Эти тесты были специально адаптированы для возрастной категории и предназначались для выявления детей с отклонениями от типичных паттернов развития, что может быть признаком РСА. В результате скрининга 30% участвовавших детей были идентифицированы как группа с повышенным риском развития РСА. Эти дети показали заметные отклонения в тестах на восприятие, например в задачах, связанных с отслеживанием движущихся объектов, их отличительных чертах и паттернах. В моторных тестах дети с повышенным риском РСА испытывали сложности с выполнением задач, требующих тонкой моторики, таких как игры со стаканчиками или манипуляции с небольшими предметами. В задачах на внимание было отмечено снижение способности концентрироваться на конкретной игрушке или деятельности, что является одним из ранних индикаторов РСА. Такие данные подтверждают значимость раннего нейropsychологического скрининга как дополнительного инструмента для выявления детей с потенциальным РСА. Данный скрининг может служить ценным дополнением к существующим методам скрининга, таким как анализ поведения и родительские опросники. Тем не менее исследователи подчеркивают необходимость дальнейшей работы для оптимизации тестов и их адаптации под разные возрастные группы, а также для более точной интерпретации получаемых результатов в контексте ранней диагностики РСА.

В исследовании [24], охватившем 1200 детей, были проанализированы долгосрочные исходы использования ранних вмешательств на основе игровой методики. Результаты показали, что дети, которым предоставлялись систематические игровые вмешательства с акцентом на социальной имитации и взаимодействии, демонстрировали улучшение социальных навыков на 40% по сравнению с детьми из контрольной группы, которые получали стандартный уход. Это подчеркивает важность раннего начала и целенаправленной природы вмешательств для улучшения социального функционирования детей с РСА.

Оценка воздействия социокультурных факторов

Социокультурные факторы играют значительную роль в выявлении РСА и его управлении. Исследования в различных социальных и культурных средах выявили ряд важных аспектов, которые должны быть учтены при разработке и внедрении стратегий по борьбе с РСА. Например, в исследовании [25], проведенном среди 1000 мультикультурных семей, было показано, что уровень осведомленности о РСА и его симптомах значительно варьировался в зависимости от этнической принадлежности и социально-экономического статуса. В семьях людей с высшим образованием уровень осведомленности составлял 80%, тогда как в менее обеспеченных семьях с более низким уровнем образования родителей этот показатель не превышал 40%.

Другие исследователи [26] обратили внимание на важность языковых барьеров в процессе диагностики РСА. В группе из 500 детей, проживающих в регионах, где доминирующий язык отличался от их родного, вероятность поздней диагностики РСА была на 50% выше, чем у детей, для которых доминирующий язык совпадал с родным. Это указывает на необходимость создания мультиязычных ресурсов для диагностики и вмешательства.

Исследование [27], проведенное в рамках оценки воздействия культурных убеждений на восприятие и лечение РСА, показало, что в некоторых культурах существует значительное стигматизирование расстройства, что может препятствовать

своевременной диагностике и доступу к лечению. В сообществах, где преобладали негативные стереотипы о РСА, только 20% детей получали профессиональную помощь, в то время как в более инклюзивных культурах этот показатель достигал 70%. Социальная поддержка и доступ к ресурсам также оказывают существенное влияние на процесс выявления РСА. В исследовании [28] было установлено, что дети из семей, имевших доступ к социальной поддержке и информационным ресурсам, в два раза чаще проходили ранний скрининг на РСА и начинали получать вмешательство раньше, чем дети из семей без подобной поддержки.

Таким образом, социокультурные факторы могут существенно влиять на процесс выявления и лечения РСА. Для повышения эффективности раннего выявления и вмешательств важно учитывать эти факторы и разрабатывать адаптированные под конкретные сообщества программы, которые увеличивают осведомленность о расстройстве и предоставляют доступ к ресурсам. В дополнение исследование [29] выявило, что в сообществах, где преобладают традиционные взгляды на воспитание детей, может быть затруднено раннее выявление РСА из-за того, что родители могут воспринимать некоторые симптомы как нормальные этапы развития, а не как признаки наличия расстройства. В таких сообществах всего 10% детей с РСА получали диагноз до школьного возраста. Кроме того, доступность специализированных образовательных и лечебных учреждений имеет значительное влияние на успешность диагностики и последующего вмешательства. В социально-экономически развитых регионах, где доступны центры раннего развития и специализированные школы, уровень диагностики РСА был на 30% выше, чем в регионах с ограниченными ресурсами [30].

Факторы, такие как социальная изоляция и недостаток информации о РСА, особенно сильно влияют на семьи мигрантов и малообеспеченные семьи. Исследование [31], проведенное среди мигрантов, показало, что из-за отсутствия информации и наличия языкового барьера только 15% детей с признаками РСА получали рекомендации к специалистам, в то время как в среде коренного населения этот показатель составлял 65%. Это подчеркивает необходимость создания инициатив, направленных на улучшение доступа к информации и медицинским услугам для мигрантов и других уязвимых групп населения.

Эти результаты подчеркивают значимость культурно-чувствительного подхода при разработке и внедрении программ раннего выявления РСА. Необходимо принимать во внимание социокультурные особенности, чтобы диагностические и интервенционные меры были социально приемлемыми и эффективными в различных культурных контекстах. Только так можно достичь глобального улучшения в выявлении РСА и обеспечении доступа к качественным услугам для всех детей и их семей.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современных исследований в области раннего выявления РСА показал значительные успехи в разработке и применении как традиционных, так и инновационных методов диагностики. Уточнение диагностических критериев и внедрение новых технологических инструментов способствуют более раннему и точному выявлению РСА, что, в свою очередь, позволяет начать своевременное вмешательство и улучшить качество жизни детей и их семей. В дискуссии о результатах необходимо отметить, что, несмотря на обнадеживающие данные о высокой точности новейших

методов диагностики, включая компьютерное зрение и машинное обучение, существует потребность в их дальнейшей валидации и адаптации для использования в реальной клинической практике. Кроме того, должны быть разработаны стратегии для преодоления языковых и культурных барьеров, которые могут влиять на доступность и эффективность раннего выявления РСА и вмешательства в него.

Обсуждение также должно затрагивать важность социокультурных факторов, которые могут оказывать значительное влияние на процессы выявления РСА. Исследования показывают, что отличия в социально-экономическом статусе, уровне образования, культурных убеждениях и доступе к ресурсам могут приводить к диспаратности в диагностировании и доступе к услугам. Поэтому необходимо разрабатывать целевые программы, адаптированные к нуждам различных сообществ, для обеспечения равного доступа к диагностике и вмешательствам. Результаты текущего обзора подчеркивают важность продолжения исследований в области раннего выявления РСА и необходимость разработки комплексных подходов, которые будут учитывать как технологические инновации, так и социокультурную специфику различных групп населения. Это позволит создать более инклюзивную и эффективную систему раннего выявления и вмешательства для детей с РСА на международном уровне.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенного обзора можно заключить, что раннее выявление РСА критически важно для своевременного начала вмешательства, что значительно улучшает исходы для детей. Современные достижения в области диагностики, включая применение инновационных технологий и стандартизированных инструментов оценки, открывают новые возможности для улучшения процессов выявления РСА. Однако для достижения максимальной эффективности необходимо учитывать социокультурные различия и обеспечивать равный доступ к ресурсам для всех семей. Продолжение исследований и разработка интегрированных подходов, адаптированных к разнообразным сообществам, помогут достичь глобальных улучшений в области раннего выявления РСА и вмешательства в него.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zwaigenbaum L., Bauman M. L., Stone W. L., et al. Early Identification and Interventions for Autism Spectrum Disorder (2015): Executive Summary. *Pediatrics*. 2015;136 (Suppl 1):S10–40. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667C>
2. Li C., Zhu G., Feng J., et al. Improving the early screening procedure for autism spectrum disorder in young children: Experience from a community-based model in shanghai. *Autism Res*. 2018;11(9):1206–1217. <https://doi.org/10.1002/aur.1984>
3. Mukharyamova L.M., Savelieva Z.V., Kuznetsova I.B., et al. Autism in Russia: a contradictory field of diagnostics and statistics. *Journal of Social Policy Studies*. 2021;19(3):437–450. (in Russian)
4. Fesenko Y.A., Fesenko E.Y. The modern problem of diagnosing early childhood autism (RDA) and autism spectrum disorders (ASD). *Bulletin of the LSU named after A.S. Pushkin*. 2021;2:374–382. (in Russian)
5. Severin A.P. Diagnosis of autism spectrum disorders in childhood. *Kronos*. 2021;8(58):35–38. (in Russian)
6. Jiang C.C., Lin L.S., Long S., et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):229. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01081-0>
7. Riddiford J.A., Enticott P.G., Lavale A., et al. Gaze and social functioning associations in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Autism research (2022): official journal of the International Society for Autism Research*. 2022;15(8):1380–1446. <https://doi.org/10.1002/aur.2729>
8. Robinson-Agramonte M.L.A., Noris García E., Fraga Guerra J., et al. Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know about It? *International journal of molecular sciences*. 2022;23(6):3033. <https://doi.org/10.3390/ijms23063033>
9. Mordidian P., Ghassemi N., Jafari M., et al. Automatic autism spectrum disorder detection using artificial intelligence methods with MRI neuroimaging (2022): A review. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2022;15:999605. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.999605>

10. Vargason T., Grivas G., Hollowood-Jones K.L., et al. Towards a Multivariate Biomarker-Based Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: Review and Discussion of Recent Advancements. *Seminars in pediatric neurology*. 2020;34:100803. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100803>
11. Lord C., Brugha T.S., Charman T., et al. Autism spectrum disorder. *Nature reviews. Disease primers*. 2020;6(1):5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>
12. Suleymanov K.B. The development of behavior regulation as a focus of psychocorrection of preschool children with autism spectrum disorders. *Izvestiya RSPU named after A.I. Herzen*. 2023;207:166–175. (in Russian)
13. Koneva I.A., Firsova O.A. Interdisciplinary approach to the correction of disorders of the psychophysical development of children with autism spectrum disorders. *Problems of modern pedagogical education*. 2021;72–3:178–181. (in Russian)
14. Wang L., Petrulla A.L., Zampella V., et al. Gross motor impairment and its relation to social skills in autism spectrum disorder (2022): A systematic review and two meta-analyses. *Psychological bulletin*. 2022;148(3–4):273–300. <https://doi.org/10.1037/bul0000358>
15. Kuznetsova I.B., Mukharyamova L.M., Savelieva Z.V., et al. The quality of life of families with children with autism spectrum disorders in comparison with the quality of life of families with neurotypical children: survey results and interviews. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2022;15(2):36–43. (in Russian)
16. Pavlenko D.V., Chuyan E.N., Pavlenko V.B. Methods of correction of the development of children with autism based on biofeedback by EEG. *Scientific notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2021;7(1):124–140. (in Russian)
17. Ustinova N.V., Namazova-Baranova L.S. The role of a pediatrician in the early determination of the risk of development, diagnosis and medical support of children with autism spectrum disorders. *Vegetative-sensory polyneuropathy*. 2021;20(2):116–121. (in Russian)
18. Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Globenko N.E. Features of the nutritional status and nutrition of children with autism spectrum disorders. *Nutrition issues*. 2021;90(5):67–76. (in Russian)
19. Haydahl A., Niarhou M., Starnawska A., et al. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychological medicine*. 2021;51(13):2260–2273. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000192>
20. Jensen A.R., Lane A.L., Werner B.A., et al. Modern. Biomarkers for Autism Spectrum Disorder: Future Directions. *Molecular diagnosis & therapy*. 2022;26(5):483–495. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00600-7>
21. Coulter R.A., Bade A., Jenewein E.C., et al. Near-point Findings in Children with Autism Spectrum Disorder and in Typical Peers. *Optometry and vision science (2021): official publication of the American Academy of Optometry*. 2021;98(4):384–393. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001679>
22. Fuentes J., Hervás A., Howlin P. (ESCAP ASD Working Party) ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *European child and adolescent psychiatry*. 2021;30(6):961–984. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587-4>
23. Denisova K., Lin Z. The importance of low IQ to early diagnosis of autism. *Autism research (2023): official journal of the International Society for Autism Research*. 2023;16(1):122–142. <https://doi.org/10.1002/aur.2842>
24. Gonçalves A.M., Monteiro P. Autism Spectrum Disorder and auditory sensory alterations: a systematic review on the integrity of cognitive and neuronal functions related to auditory processing. *Journal of neural transmission*. 2023;130(3):325–408. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02595-9>
25. Matheson B.E., Drahota A., Boutelle K.N. A Pilot Study Investigating the Feasibility and Acceptability of a Parent-Only Behavioral Weight-Loss Treatment for Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2019;49(11):4488–4497. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04178-8>
26. Mercado E., Chow K., Church B.A., et al. Perceptual category learning in autism spectrum disorder: Truth and consequences. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2020;118:689–703. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.016>
27. Carmassi C., Palagini L., Caruso D., et al. Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder (2019): Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:366. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00366>
28. Chien Y.L., Chen Y.C., Chiu Y.N., et al. A translational exploration of the effects of WNT2 variants on altered cortical structures in autism spectrum disorder. *Journal of psychiatry and neuroscience (2021): JPN*. 2021;46(6):E647–E658. <https://doi.org/10.1503/jpn.210022>
29. Kaliukhovich D.A., Manyakov N.V., Bangarter A., et al. Social attention to activities in children and adults with autism spectrum disorder: effects of context and age. *Molecular autism*. 2020;11(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00388-5>
30. Johnson D., Letchumanan V., Thurairajasingam S., et al. A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(7):1983. <https://doi.org/10.3390/nu12071983>
31. Rinaldi C., Attanasio M., Valenti M., et al. Autism spectrum disorder and personality disorders (2021): Comorbidity and differential diagnosis. *World journal of psychiatry*. 2021;11(12):1366–1386. <https://doi.org/10.5498/wjpv.v11.i12.1366>



Сулейманлы А.А. ✉, Султанова Н.Г.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Актуальные вопросы детского ожирения: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сулейманлы А.А. – концепция статьи; Сулейманлы А.А., Султанова Н.Г. – обзор литературы; Султанова Н.Г. – редактирование.

Для цитирования: Сулейманлы А.А., Султанова Н.Г. Актуальные вопросы детского ожирения: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):614–620. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.009>

Подана: 17.06.2024

Принята: 25.10.2024

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

В последние годы изучение молекулярно-генетических механизмов развития ожирения у детей в диагностическом и прогностическом направлении считается основным достижением медицинской науки.

В статье представлен обзор литературы, отражающий актуальные вопросы детского ожирения. Описана роль адипокинов, представляющих собой биологически активные вещества, синтезируемые из жировой ткани и считающиеся противовоспалительными факторами за счет снижения уровня адипонектина. Авторы указывают на то, что снижение концентрации адипокина приводит к ожирению, сахарному диабету II типа, артериальной гипертензии, метаболическому синдрому и другим патологиям. В статье уделено внимание исследованиям, проведенным с использованием метода Genome-Wide Association Studies для идентификации локусов генов, связанных с метаболическим синдромом и ожирением. Изучение полиморфизмов генов и микробиоты кишечника, влияющих на ожирение у детей, в настоящее время считается актуальным в связи с отсутствием научных исследований, проводимых в этом направлении среди детского населения. Помимо этого, авторы подчеркнули роль микробиоты кишечника в патогенезе ожирения. Показано, что микробиота кишечника содержит глюкагоноподобные пептид-1 и -2, глюкозозависимый инсулиноподобный пептид, лептин, серотонин, инсулин и др. метаболиты, влияющие на синтез гормонов, и нарушение секреции любого из этих гормонов является основным механизмом патогенеза многих эндокринных заболеваний, в том числе таких как ожирение и диабет. Резюмируя изложенные в статье теории и гипотезы, авторы приходят к заключению о важности индивидуального подхода к фармакотерапии ожирения, осуществляемого наряду с изучением полиморфизма генов и состояния микробиоты кишечника.

Ключевые слова: дети, ожирение, ген, полиморфизм, микробиота

Suleimanly A. ✉, Sultanova N.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Current Issues in Childhood Obesity: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Suleimanly A. – article concept; Suleimanly A., Sultanova N. – literature review; Sultanova N. – editing.

For citation: Suleimanly A., Sultanova N. Current Issues in Childhood Obesity: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):614–620. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.009> (In Russ.)

Submitted: 17.06.2024

Accepted: 25.10.2024

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

In recent years, understanding molecular genetic mechanisms of obesity in children in the diagnostic and prognostic direction is recognized as a major achievement of medical science.

The article presents a literature review reflecting current issues of childhood obesity. The role of adipokines, which are biologically active substances synthesized from adipose tissue and are considered anti-inflammatory factors by reducing the level of adiponectin, is described. The authors point out that decreasing in adipokine level leads to obesity, type II diabetes mellitus, arterial hypertension, metabolic syndrome and other pathologies. The article focuses on studies conducted using the Genome-Wide Association Studies method to identify gene loci associated with metabolic syndrome and obesity. Studying polymorphisms of genes and gut microbiota impacting children's obesity is currently considered relevant due to the lack of scientific studies conducted in this field among the pediatric population. In addition, the authors emphasized the role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity. It was shown that gut microbiota contained glucagon-like peptides 1 and 2, glucose-dependent insulinotropic peptide, leptin, serotonin, insulin and other metabolites that affected the synthesis of hormones, and impaired secretion of any of these hormones was the main mechanism of pathogenesis of many endocrine diseases, including obesity and diabetes. Summarizing theories and hypotheses presented in the article, the authors made the conclusion about the importance of personalized approaches to the pharmacotherapy of obesity, carried out along with genes polymorphism and gut microbiota state analysis.

Keywords: children, obesity, gene, polymorphism, microbiota

В настоящее время рост числа заболеваний, связанных с ожирением, достиг масштабов глобальной эпидемии. Эпидемия ожирения в современном мире представляется одной из главных проблем медико-социальной сферы [1, 2]. Ожирение, являясь самым распространенным заболеванием в экономически развитых странах, проявляется наличием избыточного веса более чем у 15% населения. Так, по данным ВОЗ, Всемирной федерации борьбы с ожирением и ЮНИСЕФ, на 2019 г. 158 млн детей

и подростков во всем мире страдали ожирением. Также, по оценкам ВОЗ, ожирение среди детей к 2025 г. достигнет 206 млн, а к 2030 – 254 млн человек [3–5].

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний. Выявлено множество причин ожирения, среди которых выделяют: нарушение режима питания, генетические факторы, гиподинамию, нарушения эндокринной системы, воздействие окружающей среды и др. [6]. Детское ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку оно связано с высоким риском развития хронических неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет I и II типа, бронхиальная астма), а также патологических синдромов (инсулинорезистентность, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во сне) [7–11]. Проблема избыточного набора массы тела и ожирения в педиатрической практике приобретает все большую актуальность в связи с их высокой распространенностью в детском и подростковом возрасте. При этом одной из самых негативных тенденций является увеличение количества детей дошкольного возраста с избыточной массой тела [12, 13].

Можно отметить, что, несмотря на определение факторов риска возникновения заболевания, единой гипотезы патогенеза ожирения до сих пор не существует. В литературе последнего времени патогенетическую основу ожирения оценивают как сочетание хронического воспаления, нарушения липидного обмена и терморегуляции, изменения микробиома кишечника, а также наследственной предрасположенности [14, 15]. В последнее время особое внимание уделяется изучению роли генетических факторов в развитии ожирения. В пользу этой теории свидетельствует тот факт, что 90% детей с ожирением имеютотягощенный наследственный анамнез [16, 17].

В последние годы изучение молекулярно-генетических механизмов развития ожирения у детей представляет несомненный интерес в диагностическом и прогностическом отношении [18]. Многие исследования показывают, что основной причиной метаболических нарушений при ожирении является дисбаланс адипоцитокинов.

Адипокины – биологически активные вещества, синтезируемые из жировой ткани и считающиеся противовоспалительными факторами за счет снижения уровня адипонектина. Адипонектин – один из адипоцитокинов, обладающий основной защитной функцией. Снижение концентрации адипокина приводит к ожирению, сахарному диабету II типа, артериальной гипертензии, метаболическому синдрому и другим патологиям [19, 20]. Результатом избыточного веса, в свою очередь, является секреция большого количества лептина, что приводит к лептинорезистентности.

Лептинорезистентность, возникающая на фоне общеклинической симптоматики, объясняет важность определения уровня лептина в крови для ранней диагностики экзогенно-конституционального ожирения. Дисбаланс уровня лептина в организме ребенка приводит к развитию метавоспаления. Патогенетическая взаимосвязь метавоспаления и лептинорезистентности закладывает основу индивидуального подхода к этиопатогенетическому лечению ожирения.

Известно множество генов-кандидатов, влияющих на ожирение. Детерминантные гены участвуют в развитии ожирения в 25–70% случаев. В настоящее время при анализе связей между различными компонентами метаболического синдрома и полиморфизмом генов появляются теоретические представления об информативности определения генов, связанных со склонностью к ожирению [21].

В последние годы в исследованиях, проведенных с помощью метода Genome-Wide Association Studies (GWAS), были идентифицированы локусы генов, ассоциированные с метаболическим синдромом и ожирением. С помощью этого метода было выявлено более 300 олигонуклеотидных полиморфизмов, связанных с избыточным весом и другими симптомами во многих возрастных группах [22].

Гены адипонектина (ADIPOQ), лептина (LEP), ген, ассоциированный с ожирением (FTO), и др. относятся к генам, вызывающим метаболические изменения в организме человека [21]. Некоторые из них считаются основным звеном выведения энергии из организма и играют важную роль в энергетическом балансе организма, а также в обмене лептина и меланокортина.

Функциональное нарушение этого метаболического процесса приводит к увеличению потребления пищи. Роль гена лептина (LEP), гена рецептора лептина (LepR), проопиомеланокортина (POMC), рецептора меланокортина 4 (MC4R), гена, ассоциированного с ожирением (FTO), в регуляции энергетического обмена при нормальной массе тела и ожирении как у детей, так и у взрослых является предметом пристального внимания [23, 24].

Так, согласно сообщениям Huang T. и соавт. (2024), изучавших связь полиморфизмов рецептора меланокортина 4 (MC4R), гомологии Src 2B адаптерного белка 1 (SH2B1) и регулятора роста нейронов 1 (NEGR1) с ожирением, полиморфизмы MC4R (rs17782313) и SH2B1 (rs7359397) были связаны с ожирением, в то время как между полиморфизмом NEGR1 (rs3101336) и ожирением взаимосвязи выявлено не было [25].

Данная информация частично совпадала и с результатами некоторых других, ранее проведенных работ. Dastgheib S.A. и соавт. (2021), оценивая ассоциацию полиморфизмов MC4R rs17782313 и FTO rs9939609 с детским ожирением, на основании стратифицированного анализа пришли к выводу, что эти генетические варианты были связаны с детским ожирением у детей европеоидной и азиатской расы [26].

Другие исследователи (Ong S.G. и соавт., 2024), проведя полноэкзомное секвенирование для скрининга вариантов кодирования MC3R и MC4R у 488 азиатских детей с тяжелым ранним ожирением, подтвердили информацию о роли полиморфизмов MC3R c.127G>A(p.Glu43Lys) и MC4R c.272T>G(p.Met91Arg), которые могут predispose к раннему тяжелому ожирению (вовлеченные в исследование дети имели индекс массы тела для возраста ≥ 97 -го перцентиля). Тем не менее авторы высказались в пользу необходимости дальнейших работ в данном направлении [27].

Нужно отметить, что метаболические нарушения, лежащие в основе патогенеза ожирения, безусловно, диктуют интерес к комплексной оценке значения генетических факторов у пациентов с сочетанием ожирения и сахарного диабета I типа. Так, было обнаружено, что генотип FTO rs9939609 имел значительно более высокую частоту при сахарном диабете I типа. По мнению авторов, выявление данных перекрестных ассоциаций генов, ответственных за ожирение и сахарный диабет, может помочь в понимании патогенеза обоих заболеваний, а также может быть использовано в качестве новых терапевтических мишеней при лечении [28].

Однако в литературе имеют место и другие мнения по поводу отмеченных выше генов и их роли в предрасположенности к детскому ожирению. Almeida S.M. и соавт. (2018) на основании изучения целого спектра полиморфизмов пришли к выводу, что MC4R rs17782313 и FTO rs9939609 хотя и связаны положительно с

z-показателем индекса массы тела у детей предпубертатного возраста, тем не менее данная связь была слабой, что позволило авторам говорить о слабом вкладе данных полиморфизмов. С другой стороны, полиморфизмы LEPR rs1137101 и PPARG-2 rs1801282 могут в незначительной степени защитить от детского ожирения, поскольку продемонстрировали средней степени отрицательную связь с индексом массы тела [29].

Эти данные подтверждают актуальность изучения генетических факторов при метаболических изменениях, вызванных ожирением у детей.

Учет индивидуальных генетических особенностей каждого пациента при лечении ожирения у детей является новым подходом в науке. Изучение фармакогенетической эффективности вводимых лекарственных веществ на уровне генов, влияющих на метаболизм организма, рецепторные и пострецепторные механизмы, представляет собой важное направление в работах последних лет [30, 31].

Лекарственные средства, используемые в наше время в фармакотерапии ожирения, обладают центральным действием. Это объясняется тем, что ожирение связано с гипоталамусом, с рядом нервных центров, влияющих на потребление пищи и метаболизм некоторых нейротрансмиттеров [32]. Одним из таких препаратов является лираглутид, который представляет собой глюкагоноподобный полипептид, агонист рецепторов 1-го типа. Основной анорексигенный эффект лираглутида основан на центральных механизмах. Так, препарат Саксенда, считающийся аналогом пептида QBP-1, воздействует на рецепторы QBP-1 в организме через центральную нервную систему, вызывая снижение потребности в пище, аппетита, а также массы тела [33–35]. На сегодняшний день выбор терапии ожирения у детей все еще остается нерешенной проблемой из-за малого числа научных исследований, проводимых в этом направлении среди детского населения [36, 37].

Известно, что ожирение создает риск возникновения таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, дуоденит и др. С другой стороны, во многих исследованиях предполагается связь избыточной массы тела и ожирения с микробиотой кишечника. В современной литературе микробиоценоз кишечника оценивают как эндокринный орган [38–40]. Так, микробиота кишечника участвует в обмене белков, жиров и углеводов, процессах гликогенеза, липогенеза и липолиза, синтезе активных метаболитов, играющих роль в чувстве голода и образовании ряда гормонов [41–43].

Микробиота кишечника в основном содержит глюкагоноподобные пептид-1 и -2, глюкозозависимый инсулинотропный пептид, лептин, серотонин, инсулин и др. метаболиты, влияющие на синтез гормонов [43, 44]. Нарушение секреции любого из этих гормонов является основным механизмом патогенеза многих эндокринных заболеваний, в том числе таких как ожирение и диабет.

При этом не следует забывать, что состав микробиоты и отдельных ее компонентов является основополагающим фактором, влияющим на нормальное ее функционирование. Исследования в данной области подтверждают роль отдельных микроорганизмов и их соотношений в развитии избыточной массы тела и ожирения.

Так, в ряде работ было установлено, что увеличение соотношения Firmicutes к Bacteroidetes (F/B) может отражать повышенную способность ферментировать пищевые полисахариды в короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат и ацетат), участвующие в регуляции аппетита [45].

Эти данные совпадали с результатами Gathungu G. и соавт. (2023), которые, проведя стратификацию на основании порогового значения ИМТ=30, выявили, что у детей с ИМТ \geq 30 имеется сниженное количество Bacteroidetes и большое количество Actinobacteria и Firmicutes по сравнению с детьми с ИМТ<30, которые характеризовались более высоким содержанием представителей Flavonifractor, Bacteroides, Parabacteroides, Bacteroidales, Eggerthella, Sutterella и Bibliophile [46].

Некоторые исследователи конкретизируют микробный биоценоз кишечника у лиц с ожирением, указывая на роль увеличенного количества бактерий типа Firmicutes, рода Clostridium и видов Eubacterium rectale, Clostridium coccooides, Lactobacillus reuteri, Akkermansia muciniphila, Clostridium histolyticum и Staphylococcus aureus [47].

Del Chierico F. и соавт. (2018), используя статистический анализ, определили в качестве микробных маркеров для микробиоты подростков с ожирением такие микроорганизмы, как Faecalibacterium prausnitzii и Actinomyces, а также Parabacteroides, Rikenellaceae, Bacteroides caccae, Barnesiellaceae и Oscillospira [48].

В другой работе Mengnan Lu и соавт. (2024) установили 16 причинно-следственных связей между микробиомом кишечника и детским ожирением. В исследовании случай-контроль авторы обнаружили, что 5 кишечных микроорганизмов (класс Deltaproteobacteria, семейство Bacteroidaceae, семейство Desulfovibrionaceae, род Bacteroides и род Butyrivibrio) различались у детей с ожирением и без него, тогда как количество 3 кишечных микроорганизмов (Clostridium sensu stricto, Romboutsia, Turicibacter) изменилось после потери веса у детей с ожирением [49].

Таким образом, на основе изложенных выше данных о механизмах метаболических нарушений можно утверждать, что индивидуальный подход к фармакотерапии ожирения, наряду с изучением полиморфизма генов и состояния микробиоты кишечника, является актуальной проблемой, представляющей несомненный практический интерес.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Verbovoy AF. Obesity: epidemiological and socio-economic aspects, prevention. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2019;8(3):87–97. (in Russian)
2. World Health Organization. Information bulletin 2021;355. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, Bogova EA, et al. Obesity in children. Clinical recommendations. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (in Russian)
4. Di Cesare M, Sorici M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019;17:212. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8
5. Atlas of Childhood Obesity. Compiled by T. Lobstein, H. Brinsden. London; 2019. 212 p.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., et al. Management of obesity and its comorbidities. Interdisciplinary clinical practice guidelines. *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5–99. doi: 10.14341/omet12714. (in Russian)
7. Berezhnaya IV. Obesity is an important pediatric problem that pediatricians and endocrinologists should deal with together. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2021;4:346–350. (in Russian)
8. Dadaeva VA. Prevention of obesity in children and adolescents. *Preventive medicine*. 2020;23(1):142–147. (in Russian)
9. Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV. Obesity in children. Clinical recommendations. *Problems of endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (in Russian)
10. Sultanova NG, Suleymanly AA. The role of densitometry in the diagnosis of changes in the skeletal system in children with type 1 diabetes mellitus. Modern Medicine: Innovations and Current Approaches dedicated to the 100th anniversary of National Leader Heydar Aliyev. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. 2023. P. 32–33. (in Azeri)
11. Higgins S, Zemel BS, Khouiry PR. Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes. *Pediatr. Obes*. 2022;17(4):e12865.
12. Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA. Risk factors for the development of obesity in different periods of childhood. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):163–168. (in Russian)
13. Baran J., Weres A., Relationship between Children's Birth Weight and Birth Length and a Risk of Overweight and Obesity in 4–15-Year-Old Children. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):487–498.

14. Viljakainen H, Dahlström E, Figueiredo R, Sandholm N, Rounge TB, Weiderpass E. Genetic risk score predicts risk for overweight and obesity in Finnish preadolescents. *Clinical obesity*. 2019;9(6):e12342.
15. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed August 16, 2021).
16. Jebeile H, Gow M.L., Baur L.A., et al. Treatment of obesity, with a dietary component, and eating disorder risk in children and adolescents: A systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2019 Sep;20(9):1287–98.
17. Martínez-Villanueva J. Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities. *Annals of Pediatrics (Barcelona)*. 2019;90(4):224–231.
18. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*. 2019;20(8):467–484.
19. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatkar AA, et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180.
20. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11:136.
21. Serra-Juhé C, Martos-Moreno GA, de Pieri FB. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *International journal of obesity*. 2020;44(4):830–841.
22. Buniello A, MacArthur JA, Cerezo M, Harris LW. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic acids research*. 2019;47(D1):D1005–12.
23. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Dec;8(12):960–970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8
24. Aykut A, Özen S, Gökşen D, Ata A. Melanocortin 4 receptor (MC4R) gene variants in children and adolescents having familial early-onset obesity: genetic and clinical characteristics. *European journal of pediatrics*. 2020;179(9):1445–1452.
25. Huang T, Zhang X, Li Q, et al. The Association between Obesity Susceptibility and Polymorphisms of MC4R, SH2B1, and NEGR1 in Tibetans. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2024 Jul;28(7):267–274. doi: 10.1089/gtmb.2023.0546
26. Dastgheib SA, Bahrami R, Setayesh S, et al. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(5):102234. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102234
27. Ong SG, Dehghan R, Dorajoo R, et al. Novel Melanocortin-3 and -4 Receptor Functional Variants in Asian Children With Severe Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;20:109(3):e1249–e1259. doi: 10.1210/clinem/dgad602
28. Mosaad YM, Morzak M, Abd El Aziz El Chennawi F, et al. Evaluation of the role of FTO (rs9939609) and MC4R (rs17782313) gene polymorphisms in type 1 diabetes and their relation to obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2024;11;37(2):110–122. doi: 10.1515/jpem-2023-0372
29. Almeida SM, Furtado JM, Mascarenhas P, et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*. 2018;60(3):466–478. doi: 10.1007/s12020-018-1587-3
30. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;399:259–269.
31. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(1):55–63.
32. Lee M, Lauren BN, Zhan T, et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract*. 2019 Dec 10;6(2):162–170. doi: 10.1002/osp4.390
33. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020 Mar 31.
34. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138–150. doi: 10.1001/jama.2021.23619
35. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Mar;28(3):529–536. doi: 10.1002/oby.22726
36. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020 Mar 31. doi: 10.1056/NEJM oa1916038
37. Mastrandrea L.D., Witten L., Carlsson Petri K.C., et al. Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019;14(5):e12495.
38. Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299–306. doi: 10.14341/omet12457. (in Russian)
39. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20(1):40–54.
40. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol*. 2021;19(1):55–71.
41. Agus A, Clement K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021;70(6):1174–1182.
42. Beam A, Clinger E, L. Hao Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795.
43. Régnier M, Van M Hul, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J. Endocrinol*. 2021;248(2):R67–R82.
44. Bing-Nan Liu, Xiao-Tong Liu, Zi-Han Liang, and Ji-Hui Wang Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7;27(25):3837–3850.
45. Houtman TA, Eckermann HA, Smidt H, et al. Gut microbiota and BMI throughout childhood: the role of firmicutes, bacteroidetes, and short-chain fatty acid producers. *Sci Rep*. 2022;12:3140. doi: 10.1038/s41598-022-07176-6
46. Gathungu GN, Frank DN, Chawla A., et al. Gut Microbiota Profiles of Children with Obesity or Metabolic Syndrome: Body Mass Index Is a Lead Actor. *Obesities*. 2023;3:253–264. doi: 10.3390/obesities3030021
47. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018 Jul 4;9(4):308–325. Epub 2018 May 24. PMID: 29667480; PMCID: PMC6219651. doi: 10.1080/19490976.2018.1465157
48. Del Chierico F, Abbatiini F, Russo A, et al. Gut Microbiota Markers in Obese Adolescent and Adult Patients: Age-Dependent Differential Patterns. *Front Microbiol*. 2018;5(9):1210. doi: 10.3389/fmicb.2018.01210
49. Mengnan Lu, Ruoyang Feng, Meng Li, et al. Causal relationship between gut microbiota and childhood obesity: A Mendelian randomization study and case-control study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2024;63:197–206. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.05.012

<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.4.010>
УДК 616.441-008.64-053.1-07-053.32



Калинина Е.А.¹ ✉, Солнцева А.В.^{2,3}, Колкова Т.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных: обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение рукописи для публикации – Солнцева А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Калинина Е.А.; анализ и интерпретация данных – Колкова Т.В.

Информированное согласие: авторы получили подписанные информированные согласия законных представителей пациентов на анонимное опубликование их данных в медицинском издании.

Для цитирования: Калинина Е.А., Солнцева А.В., Колкова Т.В. Особенности диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):621–631. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.4.010>

Подана: 20.08.2024

Принята: 03.12.2024

Контакты: zamdir.medgen@medcenter.by

Резюме

Диагностика врожденного гипотиреоза методом массового неонатального скрининга доказала свою эффективность для раннего выявления и лечения с целью предотвращения необратимого поражения нервной системы. Результаты неонатальных скринирующих программ различных стран в последние десятилетия отмечают тенденцию к увеличению частоты перманентного и транзиторного врожденного гипотиреоза по всему миру. Недоношенность была признана одной из причин увеличения частоты данной тиреопатии, поскольку частота преждевременных родов и выживаемость детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении увеличились. Среди причин повышенной частоты врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных можно выделить недостаточную секрецию тиреоидных гормонов и незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Кроме того, недоношенные новорожденные, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, могут демонстрировать ложноотрицательный результат неонатального скрининга ввиду более позднего повышения уровня тиреотропного гормона.

В статье отражены результаты анализа современных литературных источников и новейших научных публикаций, посвященных особенностям диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных, а также продемонстрированы собственные клинические наблюдения пациентов с первичным врожденным гипотиреозом вследствие дисгенезии щитовидной железы, имеющих феномен

отсроченного повышения уровня ТТГ и ложноотрицательные результаты неонатального скрининга.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, недоношенный новорожденный, неонатальный скрининг, тиреотропный гормон, щитовидная железа

Kalinina E.¹ ✉, Solntsava A.^{2,3}, Kalkova T.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Features of Diagnosis of Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns: A Literature Review and Own Clinical Observations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, manuscript approval for publication – Solntsava A.; study concept and design, material collecting, processing, text writing – Kalinina E.; data analysis and interpretation – Kalkova T.

Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patients' legal representatives for anonymous publication of their data in a medical journal.

For citation: Kalinina E., Solntsava A., Kalkova T. Features of Diagnosis of Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns: Literature Review and Own Clinical Observations. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):621–631. <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.4.010> (In Russ.)

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 03.12.2024

Contacts: zamdir.medgen@medcenter.by

Abstract

The neonatal screening for congenital hypothyroidism is effective for early detection and treatment of the disease in order to prevent irreversible damage to the nervous system. The results of screening programs in various countries in recent decades indicate a trend towards an increase in the incidence of congenital hypothyroidism throughout the world. Prematurity has been recognized as one of the reasons for increasing incidence of this thyropathy, as the incidence of preterm birth and survival of very low and extremely low birth weight infants have increased. Preterm newborns may exhibit false-negative neonatal screening results due to a later rise in TSH.

The article reflects the results of the analysis of modern literary sources and the latest scientific publications devoted to the features of diagnosing congenital hypothyroidism in premature infants, and demonstrates our own clinical observations of patients with primary congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis, who have the phenomenon of delayed increase in TSH levels and false-negative results of neonatal screening.

Keywords: congenital hypothyroidism, preterm newborns, neonatal screening, thyroid-stimulating hormone, thyroid gland

■ ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения [1]. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции различных органов и систем организма – усиливают дифференцировку и экспрессию нервных клеток, участвуют в миелинизации и синаптогенезе, обеспечивают созревание олигодендроцитов и астроцитов, оказывают прямое анаболическое воздействие на метаболизм плода и потребление кислорода, регулируют рост и дифференцировку тканей плода, оказывают влияние на биодоступность и эффективность других гормонов и факторов роста, таких как катехоламины и инсулиноподобные факторы роста, а также обеспечивают активацию физиологических процессов, необходимых при рождении, таких как легочный газообмен, термогенез, печеночный глюконеоз, адаптация сердечно-сосудистой системы [1–3] (рис. 1).

Эмбриональный и новорожденный периоды являются активными стадиями развития мозга, когда дифференцировка многочисленных структур происходит за короткий промежуток времени. Даже незначительные изменения уровня гормонов щитовидной железы могут привести к грубым и необратимым повреждениям нервной системы, нарушению процессов роста, дифференцировки всех тканей и систем организма [2, 3].

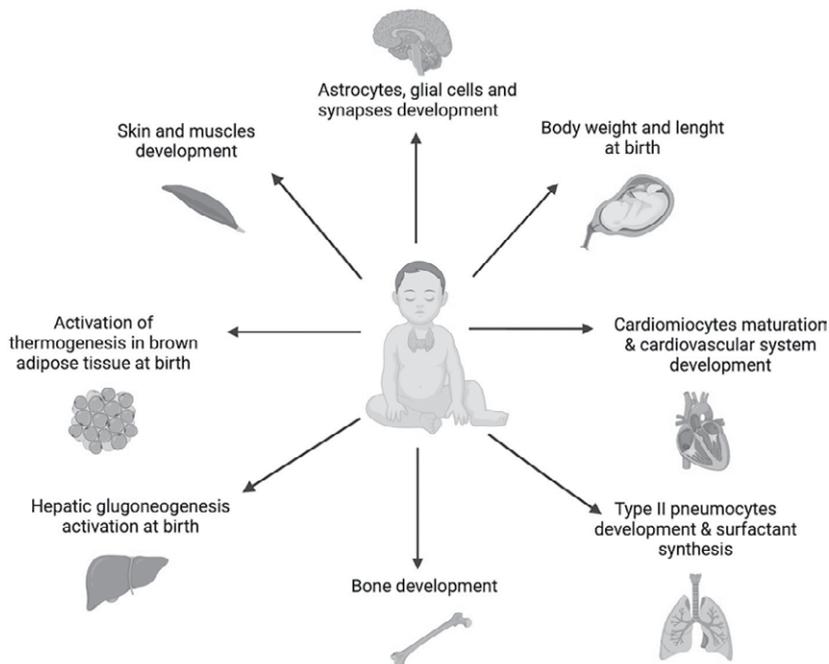


Рис. 1. Роль гормонов щитовидной железы в развитии плода и младенца [2]
Fig. 1. Role of thyroid hormones in fetal and infant development [2]

Закладка ЩЖ плода происходит на 4–5-й неделях гестации, к 6–8 неделям появляются первые признаки ее гормональной активности. На сроке 9–11 недель отмечается секреторная активность: дифференцировка эпителия, образование первых единичных фолликулов. В период 10–12 недель внутриутробного развития ЩЖ плода приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины, а после 12-й недели функционирует как самостоятельный орган. С этого момента формирование органов и систем происходит под контролем гормонов собственной ЩЖ плода. На 16–17-й неделях фетальная ЩЖ полностью дифференцирована. Постепенно гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода начинает созревать ко второму триместру и становится автономной.

Согласно новому консенсусу Европейского общества детской эндокринологии и Европейского общества эндокринологов, врожденный гипотиреоз определяется как переменная дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, приводящая к дефициту тиреоидных гормонов [4] (рис. 2).

Уровни гормонов щитовидной железы во время беременности и после рождения отличаются у недоношенных детей по сравнению с доношенными детьми. Щитовидная железа плода начинает вырабатывать Т4 примерно в конце первого триместра. Уровни Т4 и ТТГ в сыворотке плода постепенно повышаются во время беременности, а обратная связь между гипофизом и щитовидной железой устанавливается только после рождения. Приблизительно через 30 минут после родов наблюдается резкое повышение уровня ТТГ с постепенным снижением в течение первой недели жизни.

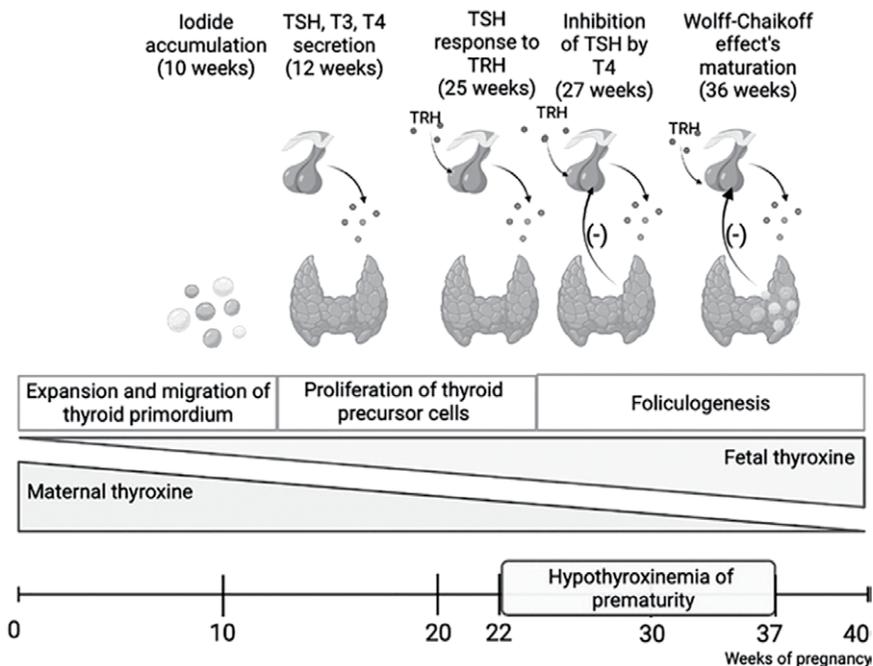


Рис. 2. Созревание щитовидной железы плода [2]
Fig. 2. Maturation of the fetal thyroid gland [2]

У недоношенных детей всплеск ТТГ снижается пропорционально степени недоношенности, что приводит к меньшему увеличению уровней Т4 и Т3 в сыворотке и коррелирует с гестационным возрастом [5, 6].

ВГ представляет собой гетерогенную группу тиреоидной патологии. Среди всех случаев ВГ 85–90% являются спорадическими и только 10–15% ассоциированы с мутациями в генах. В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный ВГ, обусловленный дисгенезией щитовидной железы или изменением биосинтеза гормонов (дисгормоногенез). Гораздо реже (5–10%) встречаются вторичный или третичный ВГ, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом.

Особой формой ВГ является транзиторный гипотиреоз новорожденных. Эта форма заболевания чаще всего наблюдается в регионах, эндемичных по недостатку йода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного может приводить прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов ЩЖ плода. Описана трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ [1, 2, 7, 8].

Созревание гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси происходит постепенно по мере увеличения срока беременности. Из-за этого клинические проявления и тяжесть заболеваний щитовидной железы варьируются в зависимости от гестационного возраста недоношенного новорожденного [2]. Однако на сегодняшний день эволюция врожденного гипотиреоза в транзиторную или постоянную форму у недоношенных детей непредсказуема [2, 6, 8, 9].

Скрининг новорожденных на первичный врожденный гипотиреоз является одним из самых значимых достижений профилактической медицины и широко применяется в большинстве развитых стран с момента его разработки в 1970-х годах [7, 8]. Его целью является ранняя диагностика и лечение тиреоидной недостаточности для сохранения интеллектуального потенциала пациентов и предотвращения инвалидизации [1, 3, 4, 7, 8]. По результатам национальных скринирующих программ средняя частота встречаемости первичного ВГ составляет 1 на 3000–4000 новорожденных детей в Европе и Северной Америке. Для скрининговых тестов используют капиллярную кровь, собранную на специальный бланк фильтровальной бумаги у всех новорожденных в возрасте 2–5 суток жизни. Диагностика ВГ осуществляется путем определения уровня ТТГ в сухих пятнах крови методом иммунофлуоресценции. При превышении порога нормальных значений проводится подтверждающее тестирование путем определения тиреоидных гормонов в сыворотке крови и на основании данных визуализации щитовидной железы (ультразвуковое исследование, тиреосцинтиграфия). В случае верификации диагноза назначается гормонозаместительная терапия левотироксином. Скрининг, проведенный до рекомендованного времени, выявит физиологическое повышение уровня ТТГ, что будет расценено как ложноположительный результат [1, 4, 10].

Результаты неонатальных скринирующих программ различных стран в последние десятилетия отмечают тенденцию к увеличению частоты перманентного и транзиторного ВГ по всему миру [4, 6–8, 11]. Недоношенность была признана одной из причин увеличения заболеваемости ВГ, поскольку частота преждевременных родов

и выживаемость детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении увеличились примерно на 20% за последние 20 лет. Более 90% крайне недоношенных детей в настоящее время выживают благодаря достижениям в перинатальной медицине. Таким образом, недоношенные дети составляют значительную подгруппу новорожденных, проходящих неонатальный скрининг [5, 6]. Многочисленные программы скрининга подтверждают более высокую частоту (почти 50% случаев) как транзиторного, так и перманентного ВГ у недоношенных детей [4, 6, 7].

Данные различных программ скрининга показали, что вследствие недостаточного развития гипоталамо-гипофизарной системы частота ВГ у недоношенных новорожденных и новорожденных с низкой массой тела при рождении оценивается значительно выше, чем его распространенность у доношенных детей. Результаты проведенных исследований в США выявили высокую частоту ВГ (1 : 300) у недоношенных детей весом менее 1500 граммов при рождении, а в группах детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела частота была еще выше (1 : 95 и 1 : 58 соответственно), что доказывает зависимость уровня ТТГ от гестационного возраста и массы тела при рождении [2, 5, 9, 11, 12].

Однако только у трети этих младенцев можно поставить диагноз с помощью программы скрининга. Это связано с тем, что у некоторых недоношенных новорожденных, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, наблюдается замедленное повышение уровня ТТГ, известное как «атипичный гипотиреоз», что приводит к ложноотрицательному результату неонатального скрининга [11]. Программа неонатального постскрининга недоношенных новорожденных в США продемонстрировала, что врожденный гипотиреоз с задержкой повышения уровня ТТГ выявлен у 1 : 58 детей с экстремально низкой массой тела при рождении (<1000 г) и 1 : 295 у детей с очень низкой массой тела при рождении (1000–1499 г) по сравнению с 1 : 30 329 у детей весом более 1500 г [5]. Помимо недоношенных к группе риска отсроченного повышения уровня ТТГ относятся маловесные для гестационного возраста доношенные новорожденные, близнецы одного пола, новорожденные с синдромом Дауна, дети из семей с установленным первичным или центральным ВГ [4].

Исследования показали, что незрелость гипоталамо-гипофизарной оси, дисбаланс функции щитовидной железы с задержкой повышения ТТГ у недоношенных новорожденных часто, но не всегда оказывается преходящим. До 31,3% детей с отсроченным повышением ТТГ имеют постоянный гипотиреоз [10]. Необходимость лечения гипотироксинемии недоношенных, умеренного повышения ТТГ при нормальном уровне свободного Т4 или легкого транзиторного гипотиреоза является сложной и противоречивой темой [10, 13]. Клинические проявления транзиторного и перманентного гипотиреоза у недоношенных новорожденных практически невозможно дифференцировать [2, 6]. Таким образом, прогнозирование течения ВГ по-прежнему остается распространенной дилеммой из-за отсутствия исследований и расхождений результатов, особенно у недоношенных. Однако из-за опасности гипотиреоза для развития нервной системы большинство авторов пришли к единому мнению о необходимости раннего лечения всех форм патологии с последующей повторной оценкой функции щитовидной железы после 2–3 лет, когда прошел высокочувствительный к тиреоидным гормонам период развития нервной системы [2, 4].

Несмотря на то, что процесс скрининга на гипотиреоз относительно прост для доношенных новорожденных, он создает некоторые широко обсуждаемые дополнительные трудности для глубоко недоношенных детей. Для улучшения скрининга и исключения пропущенных случаев ВГ среди недоношенных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении было предложено несколько подходов для достижения этой цели. Снижение порогового уровня ТТГ (до 6 мМЕ/л) повышает чувствительность скринингового теста, однако резко увеличивает количество ложноположительных результатов, создавая финансовое и психологическое бремя для системы здравоохранения и семей младенцев [2, 11]. Другой предлагаемый подход – повторное тестирование новорожденных группы риска в возрасте 2–6 недель и использование пороговых значений в соответствии с гестационным возрастом, чтобы выявить случаи отсроченного повышения ТТГ, которые были пропущены при первичном обследовании. Однако нет единого мнения об оптимальном времени и частоте повторного тестирования новорожденных, а алгоритмы широко различаются [10, 11, 14].

Европейским консенсусом разработана стратегия постскрининга у детей группы риска по ВГ. К ним относятся недоношенные новорожденные, доношенные маловесные к гестационному возрасту, дети с синдромом Дауна, кроме того, повторный скрининг целесообразно проводить однополым близнецам в связи с возможным отсроченным повышением уровня ТТГ и ложноотрицательными результатами неонатального скрининга [4]. В США и ряде стран Европы программа неонатального скрининга включает повторный сбор образцов крови для ретеста и демонстрирует значительный рост частоты ВГ в когорте недоношенных и маловесных новорожденных [2, 5].

Эндокринологи и педиатры единогласно рекомендуют диагностировать ВГ и начать лечение как можно раньше, не позднее четырехнедельного возраста. Поэтому большинство стран проводят повторный скрининговый тест в сроке не позднее 4-й недели жизни [11, 14].

Тем не менее до настоящего времени остаются нерешенными важные вопросы, в том числе о целесообразности снижения уровня ТТГ и об оптимальных сроках для второго скринингового теста, исследованиях по определению этиологии гипотиреоза в случаях с железой *in situ*, а также об эффективности гормонозаместительной терапии ВГ у детей с легким транзиторным гипотиреозом. Однако клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу Европейского общества детских эндокринологов (ESPE) и Европейского эндокринологического общества (ESO) рекомендуют начинать лечение как можно раньше, не позднее чем через 2 недели после рождения или сразу после подтверждающего (сывороточного) исследования функции ЩЖ у новорожденных, у которых ВГ выявлен при втором скрининговом тесте. Если в первые недели или месяцы жизни не удастся поставить окончательный диагноз постоянного или транзиторного ВГ, особенно у детей с железой *in situ*, повторную оценку функции ЩЖ рекомендовано проводить после 2–3-летнего возраста на фоне отмены гормонозаместительной терапии [4].

В Республике Беларусь массовый неонатальный скрининг на ВГ проводится с 1991 года. Взятие капиллярной крови выполняется на специальный бланк фильтровальной бумаги у доношенных новорожденных на 3–5-е сутки жизни, у недоношенных – на 7–10-е сутки. Диагностика осуществляется в клинко-диагностической

генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя». Скринирующим тестом является определение ТТГ методом иммунофлуоресценции с помощью диагностикумов DELFIA NeoTSH, Perkin Elmer, США. Для обработки проб используется автоматизированная лаборатория неонатального скрининга фирмы Perkin Elmer [15].

По результатам анализа неонатального скрининга частота ВГ в популяции составляет 1 случай на 6064 новорожденных. Алгоритм диагностики, лечения и динамического наблюдения детей с первичным ВГ определен приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781. Согласно действующему клиническому протоколу при превышении уровня ТТГ в пятне крови выше 15 мМЕ/л проводится повторное тестирование. Верификация диагноза включает определение тиреоидных гормонов в сыворотке крови, ультразвуковое исследование щитовидной железы. При необходимости дополнительно выполняются электрокардиография, эхокардиография и другие инструментальные и лабораторные методы исследования. При подтверждении диагноза назначается терапия левотироксином натрия в дозе 10–15 мкг/кг/сут для доношенных новорожденных и 8–10 мкг/кг/сут для недоношенных. В дальнейшем диспансерное наблюдение и коррекцию лечения пациентов с врожденным гипотиреозом осуществляют врачи-эндокринологи по месту жительства. Пациенты с семейными случаями ВГ, а также при сочетании ВГ с врожденными пороками развития, глухотой, неврологическими проявлениями динамически наблюдаются врачом-генетиком, проводится медико-генетическое консультирование.

Однако действующий клинический протокол не учитывает особенности тиреоидного статуса новорожденных в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. В Республике Беларусь не разработан алгоритм диагностики ВГ для недоношенных новорожденных, маловесных к гестационному возрасту доношенных новорожденных и других детей из группы риска, учитывая вероятность отсроченного повышения уровня ТТГ у данной категории новорожденных.

Ниже продемонстрированы клинические случаи с ложноотрицательным результатом неонатального скрининга у пациентов с первичным врожденным гипотиреозом вследствие феномена отсроченного повышения уровня ТТГ. Оба пациента относятся к группе риска по ВГ (недоношенный и маловесный к гестационному возрасту доношенный новорожденный). Только благодаря повторному исследованию уровня ТТГ в возрасте 1 месяца удалось своевременно поставить диагноз первичного ВГ и начать лечение.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На примере клинических наблюдений обратить внимание на случаи отсроченного повышения уровня ТТГ и ложноотрицательные результаты неонатального скрининга у новорожденных из группы риска по ВГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования были проанализированы современные литературные источники и новейшие научные публикации для достоверного анализа многообразия мнений специалистов по поводу данной проблемы, а также описаны клинические случаи пациентов, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» г. Минска.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай 1

Ребенок С.Д., мальчик, от 1-й многоплодной беременности (ДХДА двойня), наступившей в результате ЭКО. Гинекологический анамнез матери – бесплодие 7 лет, эрозия шейки матки, хронический аднексит. Сопутствующая патология – хронический тонзиллит, миопия средней степени. Наследственность по заболеваниям щитовидной железы не отягощена. Беременность протекала с осложнениями в виде преэклампсии, нарушения МППК, ХФПН, ХВГП 2-го плода. Беременность завершилась преждевременными оперативными родами в сроке 33 недели. Масса тела при рождении пробанда 2050 грамм, рост 47 см, окружность головы 32 см, окружность груди 28 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью и незрелостью. При рождении выставлен диагноз: дыхательное расстройство у новорожденного (РДС, БГМ 2-й ст.). Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная. Дыхательная недостаточность 2-й степени, недоношенность – 33 недели. Многоплодная беременность, 1-й из двойни.

После стабилизации состояния ребенок был переведен из ОАиР в педиатрическое отделение для продолжения лечения. Результаты инструментальных исследований: ЭКГ – ритм синусовый, ЭОС отклонена вправо; ЭхоКГ – открытое овальное окно, ДХЛЖ, малая аортолегочная коллатераль; НСГ – незрелость; УЗИ ОБП – без патологии. Консультирован врачами-специалистами: офтальмолог – патологии на момент осмотра не выявлено; оториноларинголог – ОАЭ проведена, тест пройден на оба уха. Невролог – энцефалопатия недоношенного смешанного генеза, средней степени тяжести, синдром угнетения ЦНС.

Результат неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз, проведенного на 10-е сутки жизни, не выявил отклонений (уровень ТТГ – 3,3 мМЕ/л при норме до 15). При повторном исследовании уровня ТТГ в пятне крови в возрасте 1 месяца было выявлено повышение ТТГ до 7,4 мМЕ/л (при норме до 6). По результатам исследования тиреоидных гормонов в сыворотке крови уровень ТТГ был повышен до 15 мМЕ/л (норма 0,4–4,2), свободный тироксин – 17,7 пмоль/л (норма 10,0–28,8), антитела к тиреопероксидазе 26 мМЕ/л (норма до 50). Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило гипоплазию органа (общий объем 0,3 см³), экзоструктура однородная. Ребенку выставлен диагноз «врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1)», назначена гормонозаместительная терапия левотироксином в дозировке 6,25 мкг/сут.

Клинический случай 2

Ребенок С.В., мальчик, от 1-й многоплодной беременности (двойня ДХДА), наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) в связи с первичным бесплодием. Беременность протекала с осложнениями в виде гестационного пиелонефрита, резус-отрицательной матери (без титра антител). Семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы отягощен – у матери новорожденного ребенка субклинический гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Беременность завершилась родами в сроке 38 недель через естественные родовые пути. Масса тела при рождении составила 2340 грамм, рост 49 см, окружность головы 33 см, окружность груди 31 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Из роддома ребенок переведен в инфекционное отделение с диагнозом: инфекция, специфическая

для перинатального периода, неуточненная. ОРИ (о. ринит). Неонатальная желтуха, неуточненная. ОО, ДХЛЖ. Маловесный к сроку гестации. Второй из двойни. Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования: ЭхоКГ – межпредсердное сообщение в области овальной ямки 4,5 мм, ДХЛЖ. ОАК – без воспалительных изменений, глюкоза 3,83 ммоль/л. БАК – билирубин общий на 5-е сутки жизни 183 мкмоль/л, на 13-е сутки – 57 мкмоль/л. На 9-е сутки жизни ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Уровень ТТГ в пятне крови, взятой на 5-е сутки, выявил незначительное повышение показателя до 15,35 мМЕ/л (норма до 15). Однако при повторном исследовании на 15-е сутки уровень ТТГ в пятне крови нормализовался (8,55 мМЕ/л при норме до 15). Дополнительное исследование ребенку было проведено в возрасте 1 месяца, выявлено повышение ТТГ в сухом пятне крови до 9,6 мМЕ/л (норма до 6). С целью верификации диагноза определен уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови – ТТГ повышен до 10,66 мМЕ/л (норма 0,4–4,2), свободный тироксин – 25,8 пмоль/л (норма 10,0–28,8), антитела к тиреопероксидазе 17 мМЕ/л (норма до 50). При ультразвуковом исследовании выявлена агенезия левой доли щитовидной железы, объем правой доли – 0,49 см³, эхоструктура однородная, экзогенность не изменена. Учитывая наличие гипертиреотропинемии и дисгенезии щитовидной железы (гемиагенезия) был выставлен диагноз «врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1)». Ребенку назначена заместительная терапия левотироксином в дозе 6,25 мкг/сутки. Рекомендованы контроль лечения и наблюдение эндокринолога.

Пациенты продолжают наблюдаться эндокринологом, получают гормонозаместительную терапию, регулярно проводится контроль лечения.

Таким образом, только повторный скрининг в возрасте 1 месяца у новорожденных из группы риска по ВГ позволил выявить отсроченное повышение уровня ТТГ, верифицировать диагноз первичного врожденного гипотиреоза вследствие дисгенезии щитовидной железы и своевременно начать гормонозаместительную терапию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неонатальный скрининг является наиболее важным шагом на пути к своевременной диагностике и лечению ВГ для предотвращения необратимого поражения головного мозга у детей. Однако нормальный уровень ТТГ в первые дни жизни у недоношенных детей не исключает наличия ВГ. Достижения современной медицины в вопросах выхаживания недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, высокой (по данным научной литературы) частотой ВГ среди недоношенных детей, повышенной частотой ложноотрицательных результатов в неонатальном скрининге ввиду позднего созревания гипоталамо-гипофизарной системы у данной категории новорожденных, сложностью дифференциальной диагностики первичного врожденного и транзиторного гипотиреоза на основании только результатов неонатального скрининга, отсутствием алгоритма диагностики и тактики лечения ВГ у детей с учетом массы тела и гестационного возраста диктуют актуальность разработки алгоритма диагностики ВГ у новорожденных группы риска.

Представленные клинические случаи первичного врожденного гипотиреоза с ложноотрицательным результатом неонатального скрининга и феноменом отсроченного повышения уровня ТТГ подчеркивают важность и актуальность разработки

алгоритма постскрининга для новорожденных из группы риска по ВГ с учетом массы тела при рождении и гестационного возраста. Это обеспечит своевременную диагностику патологии для предотвращения последствий тиреоидного дефицита.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peterkova V.A. et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinol.* 2022;68(2):90–103. doi: 10.14341/probl12880. (in Russian)
2. Klosinska M., Kaczynska A., Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns – the challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front. in Endocrinol.* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.860862
3. Rovet J.F. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev.* 2014;26:26–43. doi: 10.1159/000363153
4. Van Trotsenburg P. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European society for pediatric endocrinology and the European society for endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387–419.
5. LaFranchi S.H. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. *The J. of Pediatr.* 2014;164(6):1259–1261.
6. Scavone M. Evolution of congenital hypothyroidism in a cohort of preterm born children. *Pediatr. and Neonatol.* 2020;61(6):629–636.
7. Rastogi M.V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010;5(17). doi: 10.1186/1750-1172-5-17
8. Ford G., LaFranchi S.H. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract. & Res. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2014;28(2):175–187. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.008
9. Jo H.Y. Incidence of congenital hypothyroidism by gestational age: a retrospective observational study. *J Yeungnam Med Sci.* 2023;40(1):33–36.
10. Odenwald B. Long-term course of hypothyroidism detected through neonatal TSH screening in a population-based cohort of very preterm infants born at less than 32 weeks of gestation. *Int. J. of Neonatal Screen.* 2021;7(4). doi: 10.3390/ijns7040065
11. Hashemipour M. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: a systematic review. *Pediatr. and Neonatol.* 2018;59(1):3–14.
12. Stawerska R. The prevalence of hypothyroxinemia in premature newborns. *Front. in Endocrinol.* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.940152
13. Jung J.M. Feasibility of an Early Discontinuation of Thyroid Hormone Treatment in Very-Low-Birth-Weight Infants at Risk for Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. *Horm. Res. Paediatr.* 2016;85(2):131–139.
14. McGrath N. Optimal Timing of Repeat Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants to Detect Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation. *The J. of Pediatr.* 2019;205:77–82.
15. Gusina N., Zinovik A., Kolkova T. The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism reflect the effect of iodine prophylaxes in Belarus. *Clin. and Experimen. Thyroidol.* 2010;6(2):40–45. doi: 10.14341/ket20106240-45. (in Russian)



Саркисян Е.А.¹ ✉, Ворона Л.Д.^{1,2}, Шумилов П.В.¹, Дерюгина П.Р.¹, Слока В.Я.¹, Левченко Л.А.¹, Шатохина О.В.¹, Смольяникова А.Б.¹, Морозов С.Л.¹, Ишутина Ю.Л.¹, Крапивкин А.И.^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В.; анализ и подготовка данных, написание текста – Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Смольяникова А.Б., Ишутина Ю.Л.; научное редактирование – Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Левченко Л.А., Шатохина О.В., Морозов С.Л., Крапивкин А.И. **Информированное согласие:** авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование изображений и информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Для цитирования: Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Левченко Л.А., Шатохина О.В., Смольяникова А.Б., Морозов С.Л., Ишутина Ю.Л., Крапивкин А.И. Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):632–644. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.011>

Подана: 29.01.2024

Принята: 17.09.2024

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Синдром Пфайффера (СП) – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в генах FGFR1 и/или FGFR2. Встречается с частотой 1 : 100 000 случаев живорождения. Основным клиническим проявлением данного синдрома является изменение формы черепа по типу брахицефалии, или листа клевера. Из классифицированных 3 типов СП наиболее благоприятный исход имеет только 1-й тип. У детей с СП 2-го и 3-го типов преимущественно диагностируются нарушения нервно-психического развития, что часто приводит к летальному исходу. Характерными клиническими проявлениями СП 2-го типа являются признаки черепно-лицевого дизостоза и аномальное развитие конечностей. Заподозрить СП можно при наличии множества специфических дизэмбриогенетических стигм. Окончательно диагноз СП ставится по данным компьютерной томографии (КТ) и молекулярно-генетического исследования. Лечение СП, как и при остальных краниосиностозах, заключается в проведении краниопластики. В настоящей статье представлен клинический случай синдрома Пфайффера 2-го типа, описаны особенности течения заболевания до и после проведенных оперативных вмешательств в первые 4 месяца жизни ребенка.

Ключевые слова: синдром Пфайффера, краниосиностоз, черепно-лицевой дизостоз, череп формы листа клевера, вентрикуломегалия, гидроцефалия, ген FGFR2, аномалии конечностей

Heghine A. Sarkisyan¹ ✉, Lyubov D. Vorona^{1,2}, Petr V. Shumilov¹, Polina R. Deryugina¹, Valeriya Y. Sloka¹, Lyudmila A. Levchenko¹, Olga V. Shatokhina¹, Anastasia B. Smolyannikova¹, Sergey L. Morozov¹, Yulia L. Ishutina¹, Alexey I. Krapivkin^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia

Pfeiffer Syndrome Type 2 in Neonatologist and Pediatrician Practice: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Sarkisyan H., Vorona L., Levchenko L., Shumilov P.; data analysis and compilation, text writing – Deryugina P., Sloka V., Smolyannikova A., Ishutina Yu.; scientific editing – Sarkisyan H., Vorona L., Krapivkin A., Shumilov P., Levchenko L., Shatokhina O., Morozov S.

Informed consent: the authors obtained informed consents from the patients' legal representatives to publish images and related information, copies of which would be kept in the editorial office, in a medical journal.

For citation: Sarkisyan H., Vorona L., Shumilov P., Deryugina P., Sloka V., Levchenko L., Shatokhina O., Smolyannikova A., Morozov S., Ishutina Y., Krapivkin A. Pfeiffer Syndrome Type 2 in Neonatologist and Pediatrician Practice: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):632–644. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.011> (In Russ.)

Submitted: 29.01.2024

Accepted: 17.09.2024

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Pfeiffer syndrome (PS) is an autosomal dominant disease caused by mutations in the FGFR1 and/or FGFR2 genes. It occurs with an incidence of 1:100,000 live births. The main clinical manifestation of this syndrome is changing in the skull shape like brachycephaly, or "clover leaf". Of the classified 3 types of SP, only Type 1 is associated with the most favorable outcome. In children with SP of Type 2 and Type 3, neuropsychiatric developmental disorders are commonly diagnosed, which are often fatal. Characteristic clinical manifestations of Type 2 SP are signs of craniofacial dysostosis and the limbs deformities. SP can be presumed by numerous specific dysembryogenetic stigmas. The final diagnosis of SP is made according to computed tomography (CT) findings and molecular genetic tests. SP treatment, as in other craniosynostoses, consists of cranioplasty. This article presents a case report of Pfeiffer syndrome Type 2, describing the disease peculiarities prior and after surgical interventions in the first 4 months of the child's life.

Keywords: Pfeiffer syndrome, craniosynostosis, craniofacial dysostosis, clover leaf skull, ventriculomegaly, hydrocephalus, FGFR2 gene, limb abnormalities

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественные синостозы входят в группу синдромов, для которых характерно не только раннее закрытие швов, но и пороки развития других органов [1]. Нередко многшовное срастание костей черепа сопровождается деформациями костей лица, конечностей и скелета [2, 3]. Классическим примером сочетанного поражения костей черепа и конечностей является синдром Пфайффера (СП, Pfeiffer syndrome, акроцефалосиндактилия V типа Q 87.0). Данный синдром относится к синдромальным

краниосиностазом (КС) и характеризуется брахицефалической формой черепа, реже в виде листа клевера, дисплазией средней трети лица, аномалиями пальцев стоп и кистей по типу синдактилии и/или расширением фаланг больших пальцев [4, 5]. В зависимости от характера формы головы и сопутствующих аномалий различают 3 типа течения заболевания. При диагностике данной патологии возникают сложности, что существенно влияет на оказание медицинской помощи и прогноз заболевания у детей [6].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка характерных возможных врожденных аномалий развития, как краниальных, так и экстракраниальных, диагностических и лечебных мероприятий при синдроме Пфайффера 2-го типа.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок Х. родился от матери 37 лет с отягощенным соматическим (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, холецистэктомия, аппендэктомия) и гинекологическим (эрозия шейки матки, 5 медицинских абортов) анамнезами. Восьмая беременность, роды 3-и, бихориальной биамниотической двойней. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания. В 1-м триместре выявлены проявления ретрохориальной гематомы, во 2-м – перенесла ОРВИ, в 3-м – была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность. На 29-й неделе гестационного возраста (ГВ) по результатам ультразвукового сканирования у 1 плода были обнаружены признаки аномальных сращений костей черепа и лицевого дизостоза, что подтвердило наличие возможного краниосиностаза. Оценка пренатально выявленных аномалий позволяла прогнозировать высокую вероятность рождения ребенка с синдромом Крузона (СК, Crouzon syndrome, краниофациальный дизостоз 1-го типа, Q75.1).

Родоразрешение на сроках поздней недоношенности (ГВ 34 недели), оперативным путем. Первый ребенок, который заслуживал особого внимания, женского пола, с массой тела при рождении 2570 г, длиной тела 47 см, окружностью головы 34 см, груди 33 см, с оценкой по шкале APGAR 4/6 баллов, при рождении имел гармоничное развитие к сроку гестации согласно таблице INTERGROWTH-21st. Второй ребенок (девочка) из двойни родился с массой тела 2650 г, длиной тела 46 см и окружностью головы 32 см. Оценка по шкале APGAR составила 9/9 баллов, состояние при рождении удовлетворительное. Второй ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра на 5-е сутки жизни.

Умеренная асфиксия в родах, наличие выраженных дыхательных расстройств, а также врожденного порока развития (дизостоз лицевого черепа) у ребенка Х. (1-й ребенок) обусловили проведение реанимационных мероприятий и организацию респираторной поддержки для стабилизации состояния в родильном зале. С целью адекватной оксигенации с первых минут жизни была организована искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с включением аппаратного дыхания. Наличие респираторного дистресс-синдрома аргументировало эндотрахеальную инстилляцию экзогенного сурфактанта. Присутствовали признаки преходящей ишемии миокарда. Гемодинамические нарушения потребовали титрования кардиотоников. Состояние ребенка оценивалось как крайне тяжелое и обусловило организацию лечебных и терапевтических мероприятий в условиях отделения реанимации и интенсивной

терапии новорожденных (ОРИТН). У ребенка с врожденным дизостозом лицевого черепа особого внимания заслуживали множественные стигмы дизэмбриогенеза: башенная форма черепа с вытянутой лобно-теменной частью, экзофтальм, скошенный затылок, низко посаженные диспластичные ушные раковины и укорочение шеи (рис. 1). При пальпации головы размеры большого родничка были в пределах 3×4 см, мягкой консистенции с незначительным выбуханием, незарощенный передний шов с расхождением до 1 см. Признаки вялого ребенка (выраженная мышечная гипотония) были обусловлены как проявлениями дезадаптации в раннем неонатальном периоде, так и наследственной синдромальной патологией. Серийные нейросонографические (НСГ) исследования показывали нарастание признаков гипоксически-ишемического поражения вещества головного мозга, расширение третьего и боковых желудочков, наличие кровоизлияния в миндалин мозжечка слева. Были выявлены бикоронарный и билиамбдовидный синостозы, формирование черепа в виде листа клевера, уплощение черепа в передне-заднем направлении и уменьшение большого затылочного отверстия (рис. 2). Большой родничок и сагиттальный шов были представлены единым диастазом костей шириной до 30–35 мм. Также были выявлены аномалии лицевого черепа в виде уплощения и укорочения костей носа, отсутствие достоверной визуализации слуховых проходов. Отоларингологом диагностированы атрезия хоан и неполная атрезия слуховых проходов. Аномалии лицевого черепа фенотипически проявились ложным экзофтальмом. Помимо черепно-лицевого дизостоза были выявлены аномалии конечностей в виде удлинения и расширения первого пальца стоп и кистей (рис. 3). Исследования с применением различных методов нейровизуализации свидетельствовали об органическом поражении головного мозга, нарастающих признаках внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и гидроцефалии, что являлось следствием перенесенной гипоксии и врожденных пороков развития костей черепа. Нарастающая гидроцефалия аргументировала проведение вентрикулярной пункции. Однако после проведенной процедуры методы нейровизуализации показали низкое расположение миндалин мозжечка. Выявленные изменения требовали регулярного НСГ-контроля, по данным которого отмечалась умеренная дилатация боковых желудочков (лобные рога боковых желудочков справа и слева 21,5 и 24 мм соответственно), дилатация 3-го желудочка (6 мм). Низкое расположение миндалин привело к нарушению ликворооттока. В результате аномального сращения костей черепа развилось несоответствие объемов головного мозга и черепа, приведшее к деформации боковых желудочков. Одновременно отмечалось прогрессивное ухудшение состояния ребенка: нарастание мышечной дистонии с повышением тонуса в мышцах-разгибателях верхних конечностей и гипотонией в нижних, поза экстензии, резкое снижение двигательной активности, отсутствие реакции на внешние раздражители, глубокое угнетение условно-рефлекторной деятельности, расходящееся косоглазие.

Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 1.

По результатам проведенных исследований у ребенка были выявлены: анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышение белков острой фазы. В микробиологических посевах из глаз и зева были выявлены *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Полученные данные были учтены при назначении антибактериальной терапии. При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) нуклеиновых кислот вирусов не обнаружено.



Рис. 1. Фенотип ребенка X. с синдромом Пфайффера 2-го типа до нейрохирургической операции

Fig. 1. Phenotype of the child X. with Pfeiffer syndrome Type 2 before neurosurgical surgery

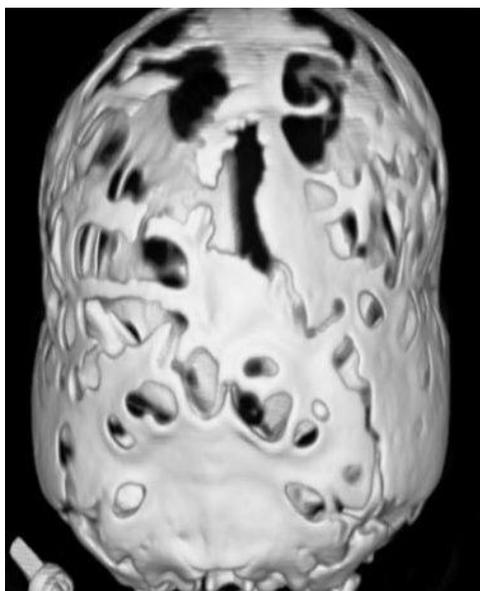


Рис. 2. КТ черепа ребенка X. с синдромом Пфайффера 2-го типа: бикоронарный и биламбдовидный синостозы, формирование черепа в виде листа клевера, уплощение черепа в передне-заднем направлении и уменьшение большого затылочного отверстия
Fig. 2. CT scan of the skull of child X. with Pfeiffer syndrome type 2: bicoronal and bilambdoid synostosis, formation of the skull in the form of a clover leaf, flattening of the skull in the anteroposterior direction and reduction of the foramen magnum



Рис. 3. Аномалия левой конечности в виде удлинения и расширения первого пальца стопы
Fig. 3. Anomaly of the left limb in the form of elongation and widening of the first toe

Таблица 1
Данные основных лабораторных изменений
Table 1
Data of basic laboratory changes

Клинический анализ крови									
Показатель, единицы измерения	11 с. ж.	1 мес. 2 д.	1 мес. 3 д.	1 мес. 16 д.	1 мес. 22 д.	1 мес. 24 д.	2 мес. 3 д.	2 мес. 21 д.	
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,16	2,14	3,91	2,9	3,85	2,9	4,04	3,51	
Гематокрит, %	33,4	20,1	36,4	26	36,6	24,9	35	30,3	
Гемоглобин, г/л	112	70	124	70	124	86	114	99	
Тромбоциты, $10^9/л$	738	859	691	754	542	329	629	680	
Лейкоциты, $10^9/л$	15,2	19,8	18,5	16,3	23,6	23,4	15,5	17,2	
Биохимический анализ крови									
Показатель, единицы измерения	2 с. ж.	29 с. ж.	1 мес. 2 д.	1 мес. 6 д.	1 мес. 16 д.	1 мес. 19 д.	1 мес. 22 д.	2 мес. 6 д.	2 мес. 14 д.
Общий белок, г/л	46	65,6	60,7	52,7	59	52,2	48,2	49,4	54
Альбумин, г/л	32	36,5	32,7	27,5	32	30,9	26,3	28,7	30,2
Мочевина, ммоль/л	13,6	5,2	6,7	4,5	7,1	5,4	3,3	1,6	2,4
Креатинин, мкмоль/л	111	61	56	31	48	37	28	34	45
С-РБ, мг/л	2,9	3,2	16,5	2,4	3,1	20,5	11,9	<2	<2
Глюкоза, ммоль/л	–	5,9	4,9	6,7	6	4,9	5	3,8	5,3
ЩФ, Ед/л	402	319	292	232	393	326	306	380	381

Наличие характерного симптомокомплекса, включающего множественные врожденные пороки развития (форма головы в виде листа клевера, гипоплазия средней части лица, экзофтальм, уплощенный затылок), данные инструментальных исследований (КТ-признаки бикоронарного и билимбдовидного синустоза, атрезии хоан и неполной атрезии слуховых проходов, НСГ-признаки гидроцефалии и вентрикуломегалии) аргументировали наличие КС синдромального характера у данного ребенка. Выявленные аномалии лицевой части черепа, пороки развития пальцев кистей и стоп у ребенка с врожденным КС требовали проведения дифференциально-диагностического поиска. Заключительным этапом в постановке диагноза стало проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление мутаций в генах FGFR1 и FGFR2. В ходе полноэкзомного секвенирования была обнаружена мутация в гене FGFR2, которая в совокупности с вышеперечисленными анамнестическими данными подтвердила синдром Пфайффера 2-го типа.

На протяжении нахождения ребенка в стационаре проводилось лечение, представленное на рис. 4.

Наличие дыхательной недостаточности, отсутствие самостоятельного дыхания обусловили длительное проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 5 месяцев. С целью коррекции и снижения риска образования постинтубационного стеноза гортани ребенку была проведена нижняя трахеостомия.

Отмечались прогрессирующие признаки экзорбитизма 2-й степени и лагофтальма, проводилась терапия кератоконъюнктивита. Несмотря на проводимое лечение, отмечалось формирование ксероза роговицы.

Коррекция анемии осуществлялась проведением гемотрансфузий (4 переливания). Волнообразное течение инфекционного процесса требовало коррекции



Рис. 4. Схема проводившегося лечения ребенку X. (составлена авторами)
Fig. 4. Treatment regimen for the child X. (compiled by the authors)

проводимой антибактериальной терапии, патогенетической и симптоматической терапии.

По данным КТ-исследования с трехмерной реконструкцией признаки внутричерепной гипертензии и гидроцефалии прогрессировали, что послужило основанием к проведению планового хирургического вмешательства. В возрасте 1 месяца 20 дней жизни ребенку была проведена операция по реконструкции черепа – двусторонняя линейная краниотомия. В ходе операции добились увеличения внутричерепных объемов и кратковременного снижения симптомов внутричерепной гипертензии. Однако спустя 2 недели после проведенного лечения ребенку потребовалась имплантация вентрикулоперитонеального шунта с целью компенсации прогрессирующей внутренней врожденной гидроцефалии. После удачного завершения операции симптомы повышенного внутричерепного давления регрессировали (рис. 5). Спустя 2 месяца после проведенного хирургического лечения методы нейровизуализации показали значимое уменьшение внутренней гидроцефалии, сохранялись признаки умеренной вентрикуломегалии и перивентрикулярной лейкомаляции. В неврологическом статусе ребенка отмечалась положительная динамика: купирование синдрома угнетения ЦНС и моторная активация с регрессом мышечных тонусных расстройств и вегетативных дисфункций.



Рис. 5. КТ головного мозга у ребенка X. с синдромом Пфайффера 2-го типа после операции
Fig. 5. CT scan of the brain in child X. with Pfeiffer syndrome Type 2 after surgery

Ребенок был выписан под амбулаторное наблюдение в поликлинике в возрасте 4 месяцев и имел отставание как в физическом, так и в психомоторном развитии. Масса тела при выписке составляла 5150 г, рост 62,5 см, окружности груди и головы 38 см и 39 см соответственно. Физическое развитие низкое, дисгармоничное за счет низкой массы тела и высокого роста. На гемограмме на фоне проводимой терапии наблюдались признаки регресса анемии и нормализации показателей (Hb 127 г/л; Эр $4,41 \times 10^{12}/л$).

К настоящему времени ребенку 3 года и 10 месяцев, его состояние удовлетворительное. Наблюдается отставание нервно-психического развития девочки: отсутствует активная речь, имеется произвольный лепет; мимика бедная, однообразная за счет имеющегося экзофтальма; восприятие не сформировано на фоне нарушения зрения. Разумному контакту недоступна, возможен только поверхностный вербальный контакт, не владеет навыками самообслуживания, полностью обслуживается мамой. Общая моторика ограничена: самостоятельно сидит и переворачивается с живота на спину и наоборот; может ползать и стоять с поддержкой или у опоры. По оценке нервно-психического развития Бейли III, психомоторное развитие ребенка в 3-летнем скорригированном возрасте ниже среднего во всех сферах неврологического развития.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Пфайффера является вторым по распространенности среди синдромов акроцефалосиндактилий и поражает 1 из 100 000 новорожденных [4]. Частота его возникновения не зависит от таких факторов, как пол, национальность или раса [5]. Выделяют 3 типа заболевания. Процентное соотношение по результатам недавних

наблюдений составляет: 1-й тип – 61%, 2-й тип – 25%, 3-й тип – 14% [7]. Первый тип (классический) характеризуется формированием брахицефалии, гипоплазией средней трети лица и поражением конечностей в виде варибельной брахидактилии, синдактилии и широких первых пальцев [5, 8]. Второй тип встречается реже и в основном имеет отрицательные исходы. Патогномичным признаком, характерным для 2-го типа СП, можно считать наличие черепа в форме листа клевера, как результат многошовного поражения, ведущего к формированию многочисленных осложнений [2, 8]. Данный тип нередко сопровождается повышением внутричерепного давления, гидроцефалией, снижением интеллекта и тяжелыми психоневрологическими нарушениями. Также при 2-м типе СП встречаются расширение большого пальца, атрезия хоан, проптоз, экзорбитизм и гипоплазия верхней челюсти. Синдром Пфайффера 3-го типа имеет аналогичные 2-му типу клинические проявления, за исключением деформации лица в виде листка клевера [4]. Характерная варибельность проявлений СП обуславливает некоторые сложности дифференциальной диагностики [9]. Значительное фенотипическое сходство отмечается с синдромом Крузона (СК) [4, 10]. В клиническом наблюдении у ребенка присутствуют следующие проявления: измененная конфигурация черепа, выраженный лицевой дизостоз, проявляющийся экзорбитизмом и лагофthalmом, а также пороки пальцев рук и ног. Однако наличие признаков в виде клеверной формы черепа и расширения больших пальцев рук и ног позволяет исключить СК, для которого не характерны поражения конечностей [11]. В табл. 2 приведена сравнительная характеристика дифференциально-диагностических особенностей исследуемого ребенка и данных мировой литературы о СП 2-го типа.

Для СП 2-го типа характерны наиболее грубые поражения черепа, что обуславливает тяжелые осложнения со стороны головного мозга. По литературным данным, при 2-м типе заболевания чаще всего синостозу подвергаются коронарные,

Таблица 2
Сравнительный анализ проведенного исследования пациентки X. и данных научной литературы
[1, 2, 4, 5, 8, 12, 16, 19, 22]

Table 2
Comparative analysis of the patient X. examination results vs scientific literature data [1, 2, 4, 5, 8, 12, 16, 19, 22]

Совпадения данных ребенка X. с данными мировой научной литературы	Данные мировой научной литературы, которые отсутствуют у ребенка X.	Клинические проявления у ребенка X., отсутствующие в мировой научной литературе
<ul style="list-style-type: none"> – Череп в форме листа клевера [2, 4] – Гипоплазия средней трети лица [4, 8] – Экзорбитизм, проптоз [2, 4, 8] – Косоглазие и другие глазодвигательные нарушения [4, 16] – Атрезия хоан [4, 8] – Атрезия наружного слухового отверстия [8, 19] – Низко посаженные ушные раковины [2, 8] – Кондуктивное нарушение слуха [4, 19] – Широкие большие пальцы рук и ног [2, 4, 6] – Наличие неврологической дисфункции [4, 8] – Гидроцефалия, ВЧГ [2, 4, 12] – Суженное затылочное отверстие [12] – Мутация в 9-м экзоне гена FGFR2 [4, 5, 22] 	<ul style="list-style-type: none"> – Гипертелоризм [2, 4] – Высокое арочное небо [2, 4, 8] – Клювовидный нос [2, 8] – Синдактилия конечностей [1, 4] – Отклонение больших пальцев рук и ног [2] 	<ul style="list-style-type: none"> – Уплотнение черепа в передне-заднем направлении – Кровоизлияние в миндалину мозжечка – Слияние большого родничка и сагиттального шва в единый диастаз – Удлинение больших пальцев конечностей (рис. 3)

лямбдовидные и метопические швы [2]. Помимо этого, при СП часто встречается сужение большого затылочного отверстия [12]. У наблюдаемого ребенка по результатам КТ-исследования было выявлено поражение коронарных и лямбдовидных швов, а также уменьшение большого затылочного отверстия. Эти патологические процессы лежат в основе механической теории возникновения гидроцефалии при всех синдромальных краниосиностозах [2, 12]. Гидроцефалия, по данным научных источников, встречается в 33% случаев при СП, как правило, имеет прогрессирующее течение и ассоциирована с нарушением ликвородинамики. Нарушение оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обуславливает дальнейшее развитие гидроцефалии и повышение внутричерепного давления и часто может служить причиной летального исхода [5, 13–15]. У пациентки при КТ-исследовании также было выявлено низкое расположение миндалин мозжечка, о чем часто упоминается в литературе как о факторе, усугубляющем течение гидроцефалии [12, 14, 15]. Необходимо обратить внимание на тот факт, что ребенок родился недоношенным и перенес респираторный дистресс-синдром, гипоксическое поражение головного мозга, внутриутробную инфекцию. Совокупность вышеперечисленных факторов в сочетании с нарушением сращения костей черепа усугубляет тяжесть неврологической симптоматики.

Поражение лицевого черепа при СП обусловлено гипоплазией средней трети лица, что приводит к многочисленным поражениям. В первую очередь это офтальмологические нарушения, включающие экзофтальм, лагофтальм и экспозиционный кератит из-за недостаточного объема глазницы [15, 16]. В описанном клиническом случае у девочки были диагностированы все вышеперечисленные проявления, а также расходящееся косоглазие. Глазодвигательные нарушения могут быть обусловлены прямым поражением зрительных нервов, а также являться следствием внутричерепной гипертензии (ВЧГ) [17].

Осложнения протрузии средней трети лица, связанные со стенозом или атрезией хоан, способствуют развитию дыхательных нарушений [4]. При подобных поражениях пациент не способен дышать самостоятельно, и без хирургической коррекции возможно развитие жизнеугрожающего состояния. У наблюдаемого ребенка помимо атрезии хоан было диагностировано нарушение слуха, обусловленное неполной атрезией наружного слухового прохода. Нарушения слуха у пациентов с СП встречаются в 50% случаев и обнаруживаются еще в неонатальном периоде при проведении аудиологического скрининга. При осмотре выявляется сужение наружного слухового прохода [18]. Как правило, при СП потеря слуха носит кондуктивный характер, что и наблюдалось у данного ребенка [4, 19].

Золотым стандартом диагностики является компьютерная томография с трехмерным моделированием, позволяющая визуализировать пораженные швы, определить особенности лицевого скелета и пороки развития головного мозга. У наблюдаемого ребенка, благодаря этому методу, были обнаружены преждевременно синостозированные лямбдовидный и коронарные швы, а также суженное большое затылочное отверстие. Однако для постановки окончательного диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска мутаций в экзонах генов FGFR1 и FGFR2 [4, 5, 20]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный характер наследования и обусловлено хромосомными нарушениями: мутации происходят в группе генов, кодирующих рецептор фактора роста фибробластов Fibroblast growth

factor receptor (FGFR) [8]. Мутации в этих генах приводят к повышению активности рецептора, что способствует более раннему закрытию швов черепа и неправильно-му развитию конечностей [4, 5, 21]. При СП 2 выявляется мутация в гене FGFR2 [22]. В наблюдаемом клиническом случае после получения достоверных результатов КТ- и МРТ-исследований, подтверждающих наличие черепно-лицевого дизостоза, было проведено полноэкзомное секвенирование. Была обнаружена мутация в 9-м экзоне гена FGFR2. Это позволило исключить синдром Аперта, при котором поражается 7-й экзон данного гена, но не исключило синдром Крузона, когда нарушения могут локализоваться как в 7-м, так и в 9-м экзоне [10, 23, 24]. Исключение же СК было обусловлено характерными клиническими проявлениями СП 2-го типа.

Заподозрить краниосиностоз можно пренатально с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В представленном случае у ребенка на 29-й неделе гестации с помощью УЗИ были обнаружены признаки лицевого дизостоза. Однако данный признак относится к косвенным, как и измененная форма головы или аномальный показатель головного индекса (менее 75 или более 85%). Достоверным диагностическим критерием считается утрата гипозоногенности зоны шва. Также важно исследовать анатомию плода целиком для установки характера краниосиностоза – синдромальной и несиндромальной формы [25]. У ребенка из клинического наблюдения был заподозрен синдром Крузона только на основании изменения морфологии лица, признаков синостозирования швов черепа или изменений со стороны конечностей обнаружено не было.

Основными целями лечения СП являются: обеспечение декомпрессии головного мозга, снижение внутричерепного давления, устранение деформации лица, а также увеличение подглазничного объема для размещения глазного яблока и расширение носоглотки. Вид и характер хирургического вмешательства определяются в первую очередь возрастом ребенка [26]. Начало оперативного лечения возможно уже с 3 месяцев жизни ребенка, что говорит о важности ранней диагностики и заинтересованности специалистов в выявлении данной патологии [4]. В представленном клиническом случае нарастание симптомов ВЧГ и гидроцефалии послужили причиной проведения краниопластики в возрасте 1 месяца 20 дней. В ходе проведенной операции, несмотря на снижение проявлений ВЧГ, достичь стойкого улучшения состояния не удалось. Продолжалось повышение ВЧД, что потребовало проведения вентрикулоперитонеального шунтирования, в результате которого отмечался регресс симптомов заболевания.

В связи с сочетанием краниосиностоза с другими пороками развития необходима их коррекция и консультации смежных специалистов [5]. По данным научной медицинской литературы, дети с СП 2-го типа, как правило, погибают от прогрессирующей гидроцефалии и нарастающей дыхательной недостаточности, вследствие пороков развития лицевого черепа.

Ранняя организация диагностики и лечения, в том числе и хирургической коррекции существующих костных аномалий и вентрикулоперитонеального шунтирования, способствует уменьшению процесса сдавливания структур головного мозга и формированию процесса созревания нервной ткани у позднего недоношенного ребенка [4, 5, 14, 15, 27]. Сравнительно высокая частота поражений головного мозга связана с нарушением премиелинизации олигодендроцитов (основной составляющей олигодендроглии) в период поздней недоношенности. Своевременная борьба с

гипоксией, правильная организация других методов лечения оказывают позитивное влияние на нервно-психическое развитие поздних недоношенных [28]. Большое значение также имеет своевременная коррекция патологических состояний неонатального периода, в частности респираторного дистресс-синдрома у недоношенных, последствий гипоксического поражения центральной нервной системы, внутриутробной инфекции [29, 30].

Проведенные лечебные мероприятия у представленного пациента (в данном случае ранняя коррекция существующих пороков и улучшение ликвородинамики с целью уменьшения давления на нервную ткань) позволили уменьшить неврологическую симптоматику заболевания, что привело к положительной динамике и выписке пациента в возрасте 4 месяцев под амбулаторное наблюдение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Пфайффера 2-го типа встречается достаточно редко и сопровождается тяжелым течением. Характеризуется преждевременным срастанием нескольких швов черепа, что приводит к изменению формы головы, уменьшению полости черепа и, как следствие, развитию осложнений. Порок сопровождается гипоплазией лицевого отдела черепа, однако аномалии развития дистальных отделов конечностей у детей с СП 2-го типа не всегда выявляются, что осложняет процесс диагностики. Диагноз ставится на основании методов нейровизуализации и подтверждается молекулярно-генетическим методом. Наличие у новорожденных характерной формы черепа в виде листа клевера и черепно-лицевого дизостоза служит показанием для генетического обследования (выявление мутации в 9-м экзоне гена FGFR).

На сегодняшний день основным методом лечения остается хирургическое вмешательство, которое позволяет устранить деформации черепа и лицевого скелета, а также увеличить объем полости черепа, что, в свою очередь, поможет предотвратить риск развития неврологических осложнений. В современной медицине разрабатываются подходы по оказанию хирургической помощи плоду с диагностированным краниостенозом. Новейшие технологии и генно-инженерные методы предусматривают возможность фармакологической блокады краниосинотических путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Casteleyn T, Horn D, Henrich W, Verlohren S. Differential diagnosis of syndromic craniosynostosis: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jul;306(1):49–57. doi: 10.1007/s00404-021-06263-9
2. Nagy L, Demke JC. Craniofacial anomalies. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2014 Nov;22(4):523–48. Epub 2014 Nov 8. doi: 10.1016/j.fsc.2014.08.002
3. Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res*. 2007 May;10(2):67–81. doi: 10.1111/j.1601-6343.2007.00389.x
4. M Das J, Winters R. Pfeiffer Syndrome. 2023 Jul 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available at: <https://www.statpearls.com/point-of-care/27076>.
5. Diagnostics and treatment of Pfeiffer syndrome. Clinical guidelines. *Association of Genetics and Neurologists*. 2017. (in Russian)
6. Rice DP. Clinical features of syndromic craniosynostosis. *Front Oral Biol*. 2008;12:91–106. doi: 10.1159/000115034
7. Fearon JA, Rhodes J. Pfeiffer syndrome: a treatment evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 2009 May;123(5):1560–1569. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a2057e
8. Lopatin A.V., Yasonov S.A. *General issues of early diagnosis of craniosynostosis. Methodological recommendations for doctors*. M.: ProMedia; 2005. 50 p. (in Russian)
9. Bessenyei B, Tihanyi M, Hartwig M, Szakszon K, Oláh É. Variable expressivity of pfeiffer syndrome in a family with *FGFR1* p.Pro252Arg mutation. *Am J Med Genet A*. 2014 Dec;164A(12):3176–9. doi: 10.1002/ajmg.a.36774
10. Wenger T, Miller D, Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview. 1998 Oct 20 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455>.

11. Conrady CD, Patel BC. Crouzon Syndrome. 2023 Aug 7. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available at: <https://www.statpearls.com/point-of-care/20143>.
12. Vankipuram S, Ellenbogen J, Sinha AK. Management of Chiari 1 Malformation and Hydrocephalus in Syndromic Craniosynostosis: A Review. *J Pediatr Neurosci*. 2022 Sep;17(Suppl 1):S67–S76. doi: 10.4103/jpn.JPN_49_22
13. Stanton E, Urata M, Chen JF, Chai Y. The clinical manifestations, molecular mechanisms and treatment of craniosynostosis. *Dis Model Mech*. 2022 Apr 1;15(4):dmm049390. doi: 10.1242/dmm.049390
14. Coll G, El Ouadhi Y, Abed Rabbo F, Jecko V, Sakka L, Di Rocco F. Hydrocephalus and Chiari malformation pathophysiology in FGFR2-related faciocraniosynostosis: A review. *Neurochirurgie*. 2019 Nov;65(5):264–268. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.09.001
15. Wang JC, Nagy L, Demke JC. Syndromic Craniosynostosis. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2016 Nov;24(4):531–543. doi: 10.1016/j.fsc.2016.06.008
16. Touzé R, Bremond-Gignac D, Robert MP. Ophthalmological management in craniosynostosis. *Neurochirurgie*. 2019 Nov;65(5):310–317. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.09.016
17. Dalmas F, Pech-Gourg G, Gallucci A, Denis D, Scavarda D. Craniosynostosis and oculomotor disorders. *Neurochirurgie*. 2020 Apr;66(2):91–96. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.10.010
18. On the introduction of audiological screening of newborns and children of the 1st year of life. Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation No. 108 dated 29.03.1996. (in Russian)
19. Desai U, Rosen H, Mulliken JB, Gopen Q, Meara JG, Rogers GF. Audiologic findings in Pfeiffer syndrome. *J Craniofac Surg*. 2010 Sep;21(5):1411–8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181ebcf58
20. Wang MM, Haveles CS, Zukotynski BK, Reid RR, Lee JC. Facial Suture Pathology in Syndromic Craniosynostosis: Human and Animal Studies. *Ann Plast Surg*. 2021 Nov 1;87(5):589–599. doi: 10.1097/SAP.0000000000002822
21. Wu X, Gu Y. Signaling Mechanisms Underlying Genetic Pathophysiology of Craniosynostosis. *Int J Biol Sci*. 2019 Jan 1;15(2):298–311. doi: 10.7150/ijbs.29183
22. Mosalli R, Fatma A, Almatrafi MA, Mazroua M, Paes B. De Novo Heterozygous Mutation in *FGFR2* Causing Type II Pfeiffer Syndrome. *Case Rep Genet*. 2022 Jun 28;2022:4791082. doi: 10.1155/2022/4791082
23. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. Apert Syndrome. 2019 May 30. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 31145570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728>.
24. Hinojosa J. Methods of Cranial Vault Reconstruction for Craniosynostosis. *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques*. 2012 Mar;6(2):768–790. doi:10.1016/b978-1-4160-6839-6.10065-6
25. Helfer TM, Peixoto AB, Tonni G, Araujo Júnior E. Craniosynostosis: prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography. *Med Ultrason*. 2016 Sep;18(3):378–85. doi: 10.11152/mu.2013.2066.183.3du
26. Warren SM, Proctor MR, Bartlett SP, Blount JP, Buchman SR, Burnett W, Fearon JA, Keating R, Muraszko KM, Rogers GF, Rubin MS, McCarthy JG. Parameters of care for craniosynostosis: craniofacial and neurologic surgery perspectives. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar;129(3):731–737. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182412a50
27. Inverso G, Brustowicz KA, Katz E, Padwa BL. The prevalence of obstructive sleep apnea in symptomatic patients with syndromic craniosynostosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Feb;45(2):167–9. doi: 10.1016/j.ijom.2015.10.003
28. Volpe JJ. Commentary – The late preterm infant: Vulnerable cerebral cortex and large burden of disability. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(1):1–5. doi: 10.3233/NPM-210803
29. Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 2;13(12):1479–1488. doi: 10.7150/ijbs.22373
30. Yapijakis C, Pachis N, Sotiriadou T, et al. Molecular Mechanisms Involved in Craniosynostosis. *In Vivo*. 2023 Jan – Feb;37(1):36–46. doi: 10.21873/invivo.13052

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.012>



Никитин С.С.^{1,2}, Гусева Н.Б.³⁻⁵ ✉, Кононова С.А.¹, Никитин В.С.¹

¹ Медицинский институт имени профессора А.П. Зильбера Петрозаводского государственного университета, Петрозаводск, Россия

² Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа, Петрозаводск, Россия

³ Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Необходимость проведения эндосфинктеропластики для коррекции инконтиненции у детей, оперированных по поводу экстрофии мочевого пузыря: клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Гусева Н.Б., Никитин С.С.; анализ данных и написание текста – Гусева Н.Б., Никитин С.С., Кононова С.А., Никитин В.С.; научное редактирование – Гусева Н.Б., Никитин С.С.

Информированное согласие: законным представителем пациента было подписано информированное согласие на использование медицинских данных в научных целях, в том числе на публикацию в научном журнале без указания персональных данных (дата подписания 03.04.2023).

Для цитирования: Никитин С.С., Гусева Н.Б., Кононова С.А., Никитин В.С. Необходимость проведения эндосфинктеропластики для коррекции инконтиненции у детей, оперированных по поводу экстрофии мочевого пузыря: клиническое наблюдение. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):645–651. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.012>

Подана: 05.09.2024

Принята: 06.12.2024

Контакты: guseva-n-b@yandex.ru

Резюме

У мальчиков экстрофия мочевого пузыря сочетается с расщеплением мочеиспускательного канала (эписпадия). Недержание мочи имеет субтотальную форму. У таких пациентов подтекание мочи регистрируется при любом изменении положения тела, повышении абдоминального давления и является самой клинически значимой проблемой, которая снижает качество жизни, ограничивая жизнедеятельность пациентов. В литературе недостаточно работ по исследованию данной проблемы, и лечением такой категории пациентов занимается всего лишь несколько клиник в России. Наиболее важным является проведение первичной диагностики. Экстрофия мочевого пузыря (МКБ Q64.1) чаще всего описывается в комплексе с эписпадией, хотя может быть изолированное поражение стенки мочевого пузыря, когда его шейка и мочеиспускательный канал сформированы, так называемая неполная экстрофия, или переднепузырный свищ (МКБ N32.2). В таком варианте проявление нейрогенной дисфункции мочевого пузыря требует в послеоперационном периоде коррекции

с помощью имплантации объем-образующих препаратов. Нами представлено клиническое наблюдение лечения мальчика 12 лет, оперированного по поводу экстрофии, а в дальнейшем поэтапной эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса, хемоденервации мочевого пузыря ботулиническим токсином, введения DAM+ в шейку мочевого пузыря. Представлены иллюстрации на всех этапах имплантации. После введения препарата зафиксировано более эффективное смыкание шейки мочевого пузыря и уменьшение ежедневной потери мочи (с 300–500 мл до 10 мл). Принципиальное значение для эффективной сфинктеропластики имеет купирование внутрипузырной гипертензии мочевого пузыря на первом этапе коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Ключевые слова: экстрофия, эндосфинктеропластика, недержание мочи, миелодисплазия, нейрогенный мочевой пузырь, дети

Sergey S. Nikitin^{1,2}, Natalia B. Guseva³⁻⁵ ✉, Svetlana A. Kononova¹, Vadim S. Nikitin¹

¹ Medical Institute named after Professor A.P. Zilber of the Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich, Petrozavodsk, Russia

³ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

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

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Endosphincteroplasty as a Method of Incontinence Correction in Children Operated for Bladder Exstrophy: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept – Guseva N., Nikitin S.; data analysis and text writing – Guseva N., Nikitin S., Kononova S., Nikitin V.; scientific editing – Guseva N., Nikitin S.

Informed consent: the patient's legal representative signed an informed consent for the use of medical data for scientific purposes, including publication in a scientific journal without specifying personal data (dated 04/03/2023).

For citation: Nikitin S., Guseva N., Kononova S., Nikitin V. Endosphincteroplasty as a Method of Incontinence Correction in Children Operated for Bladder Exstrophy: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):645–651. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.012> (In Russ.)

Submitted: 05.09.2024

Accepted: 06.12.2024

Contacts: guseva-n-b@yandex.ru

Abstract

In boys, bladder exstrophy is combined with cleft urethra (epispadias). The urinary incontinence has a subtotal form. In such patients, the urine leakage is registered at any change in body position, increased abdominal pressure and is the most clinically significant challenge reducing the quality of life, restricting patients' activities. There are not enough published studies investigating this problem, and only a few clinics in Russia are involved in the treatment of this category of patients. The initial diagnosis is of primary importance.

Bladder exstrophy (ICD Q64.1) is most often described in combination with epispadias, although an isolated lesion of the bladder wall can be present when its neck and urethra are formed, so-called incomplete exstrophy, or anterovesical fistula (ICD N32.2). In such case, neurogenic bladder dysfunction manifestations require postoperative correction by implanting volume-forming drugs. We present a case report of a 12-year-old boy operated on for exstrophy, followed by stepwise endoscopic correction of vesicoureteral reflux, chemodenervation of the bladder with botulinum toxin, and injection of DAM+ into the bladder neck. Illustrations are provided for all implantation stages. A more effective bladder neck closure and a decrease in daily urine loss (from 300–500 ml to 10 ml) were recorded after the drug administration. The relief of intravesical bladder hypertension at the first stage of neurogenic bladder dysfunction correction is of fundamental importance for effective sphincteroplasty.

Keywords: exstrophy, endosphincteroplasty, incontinence, myelodysplasia, neurogenic bladder, children

■ ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с экстрофией мочевого пузыря недержание мочи появляется при любом превышении абдоминального давления над уретральным. Причиной этому служит не только анатомический дефект, но и сочетание с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НМП), нарушением иннервации при миелодисплазии: вегетативной – мочевого пузыря и соматической – мышц тазового дна и сфинктерного аппарата, встречающихся в большинстве случаев [1, 2]. В последнее время в качестве способа коррекции недержания мочи у детей с экстрофией после оперативной коррекции порока развития набирает популярность метод эндоскопической пластики уретрального сфинктера объем-образующими препаратами, эффективность которого является предметом научно-практических дискуссий.

В большинстве публикаций экстрофия мочевого пузыря (МКБ Q64.1) чаще всего описывается в комплексе с эписпадией (МКБ Q64.0), но есть и наблюдения об изолированном поражении стенки мочевого пузыря, когда сформированы шейка и мочеиспускательный канал. Это более сложный для диагностики и определения стратегии лечения пациент с неполной экстрофией, или переднепузырным свищом (МКБ N32.2). При неполной экстрофии наружные половые органы, на первый взгляд, не изменены. Наиболее тяжелой и редкой формой порока является экстрофия клоаки.

Экстрофия мочевого пузыря впервые была описана Schenk von Grafenberg в 1597 г. В 1780 г. Chaussier впервые использовал термин «экстрофия». Частота экстрофии мочевого пузыря составляет 0,25–0,5 на 10 тыс. новорожденных. Экстрофия мочевого пузыря может входить в состав комплекса OEIS (омфалоцеле, экстрофия, атрезия ануса, спинальная дизрафия). Диагностика эписпадии и НМП не вызывает затруднений, диагноз можно поставить уже при анализе дневника мочеиспусканий и общем осмотре, однако его расшифровка и детализация (состояние детрузора, сфинктеров, наличие осложнений) требуют проведения достаточно обширного комплекса исследований, выполняемых после первого этапа лечения – хирургического восстановления целостности нижних мочевых путей [1].

В идеале замыкания дефекта мочевого пузыря и уретры должно быть достаточно для достижения полного удержания мочи, однако так редко бывает, так как восстановление нормальной анатомии практически невозможно – в любом случае сохраняются значительные нарушения иннервации и кровоснабжения, более того, в процессе оперативного вмешательства часто возникают трудности с поиском нормального мышечного комплекса для реконструкции наружного сфинктера уретры [2].

Нарушенная иннервация проявляется в сегментарном поражении сфинктерного аппарата – возникают слабость наружного сфинктера уретры и тазовой диафрагмы, что ведет к превышению внутрипузырного давления над внутриуретральным [3].

Восстановление накопительной и адаптационной функции мочевого пузыря эффективно достигается путем хемоденервации, вариантом достижения состоятельности уретрального сфинктера для таких детей может быть только хирургическое вмешательство, направленное на увеличение инфравезикального сопротивления: уретросфинктеропластика, имплантация синтетических слингов и искусственных сфинктеров, реконфигурация шейки мочевого пузыря или эндоскопическая пластика уретрального сфинктера объем-образующими веществами. Эффективность последней методики на отдаленных сроках, по данным литературы, обычно не превышает 50% [1, 4, 5], а хорошим результатом лечения недержания мочи считается достижение адекватной продолжительности периода полного удержания мочи, позволяющего пациенту вести полноценную социальную жизнь [2, 6].

Проведенное этапное вмешательство позволяет достичь полного удержания мочи, сохраняющегося в течение 3–5 лет [7].

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственное клиническое наблюдение по этапному лечению мальчика 12 лет, который был оперирован по поводу экстрофии мочевого пузыря, эписпадии. Была проведена пластика мочевого пузыря местными тканями с коррекцией эписпадии. Для стабилизации детрузора проведены терапия, стабилизирующая детрузор, и физиолечение. При уродинамической и рентгенурологической диагностике через 1 год после операции были выявлены двусторонний ПМР 3-й ст., неадаптированный гипертоничный мочевой пузырь, сфинктерное недержание мочи. Была проведена хемоденервация детрузора, что позволило купировать внутрипузырную гипертензию, увеличить функциональную емкость мочевого пузыря, частично снизить степень ПМР. Через 6 месяцев при нормотонии детрузора была проведена эндокоррекция ПМР 2-й ст. с обеих сторон, с сохранением положительного результата через 1 год после вмешательства. В начале 2023 г. ребенок был госпитализирован в центр детской урологии-андрологии и нефрологии ГБУЗ «Детская республиканская больница им. И.Н. Григовича» г. Петрозаводска. На момент поступления основной жалобой пациента являлось постоянное истечение мочи каплями, при напряжении – небольшой струей. При этом емкость мочевого пузыря составляла 180–230 мл, самостоятельный акт мочеиспускания возможен, мочился 5–7 раз в сутки, с умеренным напряжением брюшного пресса. Кривую урофлоуметрии можно охарактеризовать как «функционально-обструктивную» – за счет снижения средней и максимальной скорости потока мочи (7 и 18 мл/сек соответственно). Пузырное давление не превышало 14 см вод. ст. (норма: 12 см вод. ст.). Давление закрытия уретры 25–40 см вод. ст. (норма: 70 см вод. ст.). Ребенок постоянно в подгузнике, потери

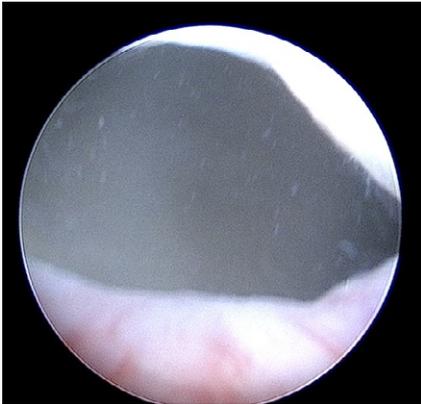


Рис. 1. Несмыкающаяся шейка мочевого пузыря
Fig. 1. Non-closing bladder neck



Рис. 2. Инъекция под слизистую оболочку на 7 часах условного циферблата
Fig. 2. Submucosal injection at 7 o'clock of the conditional dial



Рис. 3. Начало введения объем-образующего препарата
Fig. 3. Starting volume-forming drug administration



Рис. 4. Введение объем-образующего препарата завершено – шейка сомкнута
Fig. 4. Injection of the volume-forming drug is completed: the neck is closed

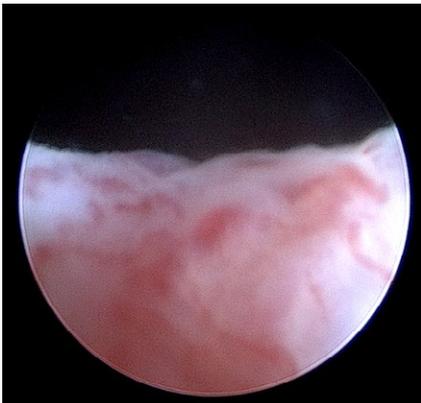


Рис. 5. Контроль проходимости шейки после имплантации объем-образующего препарата. Тубус цистоскопа проведен через шейку мочевого пузыря
Fig. 5. Control of the cervix patency after implantation of the volume-forming drug. The cystoscope tube is inserted through the bladder neck

мочи за сутки 300–500 мл (треть всего суточного объема мочи). Периодически выявлялась небольшая лейкоцитурия – до 12–15 в поле зрения.

На цистоскопии: слизистая мочевого пузыря розовая, на передней стенке умеренно деформирована, выявляется складка – послеоперационный рубец после пластики пузыря местными тканями. Устья мочеточников в зоне треугольника Льюто, на возвышениях (болюсы ранее имплантированного объем-образующего препарата), щелевидной формы, визуализируются мочеточниковые выбросы. Шейка зияет, сглажен шеечно-уретральный угол. На 5 и 7 часах условного циферблата в зоне перехода шейки в уретру имплантировано по 3 мл препарата Dam+ (3-мерный полиакриламидный сетчатый полимер) с каждой стороны. Шейка сомкнулась. Кровоточивость умеренная. Контроль проходимости шейки: цистоскоп проводится свободно, потоком жидкости открывается канал (рис. 1–5). В мочевой пузырь установлен катетер Фолея № 10.

После извлечения катетера через 2 суток мочеиспускание восстановилось. Клинически оценка результата выполнена через месяц. Подтекание мочи значительно уменьшилось, проявляется только при значительном напряжении брюшного пресса – несколько капель мочи, потери мочи за сутки не превышают 10 мл (уменьшение в 30–50 раз!). На этом фоне подросток перестал использовать подгузники, отметил улучшение качества жизни. При ультразвуковом контроле емкость мочевого пузыря составила 140 мл, остаточной мочи менее 10%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении показан результат лечения через месяц после операции. Естественно, контроль удержания мочи у ребенка следует провести в более поздние сроки – через год, два, при переходе во взрослую категорию, чтобы определить возможные сроки повторного введения объем-образующего препарата.

Таким образом, нужно отметить, что сфинктерное недержание мочи у пациентов, оперированных по поводу экстрофии мочевого пузыря, со временем становится самой клинически значимой проблемой, которая снижает качество жизни и ограничивает жизнедеятельность пациентов.

Аналогичные вмешательства эффективны не только при экстрофии мочевого пузыря, но и при другой патологии, сопровождающейся тяжелой недостаточностью сфинктера уретры – при миелодисплазии с поражением тазового дна. Сложность и не всегда предсказуемые результаты открытых операций на шейке мочевого пузыря ограничивают их применение. Трансуретральная эндосфинктеропластика с помощью объем-образующих препаратов лишена этих недостатков и вполне может использоваться у пациентов с недостаточностью сфинктера. Важным моментом является тщательный отбор пациентов на такую операцию. Принципиальное значение имеет купирование гипертензии мочевого пузыря и коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса перед укреплением уретрального сфинктера. Поэтому особенно важно проведение пациентам после оперативного вмешательства по поводу экстрофии полного уродинамического и рентгеноурологического обследования на предмет выявления ПМР и установления вида НМП, что позволит определить эффективную стратегию лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Demidov A., Mly'nchik E. The effectiveness of urethral endosphincteroplasty in children with urinary incontinence due to myelodysplasia and epispadias. *Rossiyskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2022;12(3):337–350. Available at: <https://doi.org/10.17816/psaic1000> (in Russian)
2. Caione P., Lais A. The endoscopic treatment of incontinence in children. *Current urology reports*. 2002;3(2):121–124.
3. Demidov A., Mly'nchik E. Correction of certain forms of urinary incontinence in children and adolescents by injection paraurethral implantation of a biopolymer. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seriya: Medicina*. 2008;6:120–125. (in Russian)
4. Ludwikowski B., Bieda J., Lingnau A., Gonzalez R. Surgical Management of Neurogenic Sphincter Incompetence in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:1–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00097>
5. Eftekharzadeh S., Sabetkish N., Sabetkish S., Kajbafzadeh A. Comparing the bulking effect of calcium hydroxyapatite and Deflux injection into the bladder neck for improvement of urinary incontinence in bladder exstrophy-epispadias complex. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;49:183–189. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1464-z>
6. Vorstman B., Lockhart J., Kaufman M.R., Politano V. Polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence in children. *The journal of urology*. 1985;133(2):248–250.
7. Khorramirouz R., Seyedian S., Keihani S., Kajbafzadeh A. Management of Urinary Incontinence in Complete Bladder Duplication by Injection of Bulking Agent at Bladder Neck Level into the Proximal Urethra. *Case Rep Surg*. 2016;1–3. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/6237384>



Козловский А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Комплексный подход к медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Козловский А.А. Комплексный подход к медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):652–660. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.013>

Подана: 18.11.2024

Принята: 10.12.2024

Контакты: almark@tut.by

Резюме

В статье изложены современные взгляды на проблему медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Рассмотрены распространенность нозологии, факторы риска, предрасполагающие к развитию частых острых респираторных инфекций у детей. Представлена заболеваемость детей Гомельской области острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Описаны современные подходы к комплексной реабилитации детей с рекуррентными инфекциями дыхательных путей. Представлены международные и отечественные данные о клинической эффективности инозина пранобекса (Гроприносин) в профилактике рецидивов у пациентов с инфекциями респираторного тракта. Низкая токсичность препарата, возможность его применения у детей с одного года, отсутствие побочных эффектов позволяют широко рекомендовать инозин пранобекс, обладающий противовирусной и иммуностимулирующей активностью, для применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, острые респираторные инфекции, лечение, медицинская реабилитация

Alexandr A. Kozlovsky
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Kozlovsky A. An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):652–660. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.013> (In Russ.)

Submitted: 18.11.2024

Accepted: 10.12.2024

Contacts: almark@tut.by

Abstract

The article presents modern views on the issue of medical rehabilitation of children with recurrent respiratory tract infections. The prevalence of nosology and risk factors predisposing to frequent acute respiratory infections in children are considered. The morbidity of acute respiratory infections of upper respiratory tract in children of the Gomel region is presented. Modern approaches to the comprehensive rehabilitation of children with recurrent respiratory tract infections are described. International and domestic data on the clinical efficacy of inosine pranobex (Gropinosin) in preventing recurrences in patients with respiratory tract infections are reported. The drug's low toxicity, the opportunity of its use in children since the age of one year, and no side effects allow to widely recommend inosin pranobex, which exhibits both antiviral and immunostimulating activities, for use in pediatric practice.

Keywords: children, recurrent respiratory tract infections, acute respiratory infections, treatment, medical rehabilitation

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущую позицию среди заболеваний в детском возрасте. Это можно связать с тем, что в настоящее время известно свыше 300 возбудителей респираторных инфекций, среди которых самыми частыми являются вирусы (более 250 агентов) – до 90% от всех заболеваний [1–3]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – собирательный термин, который объединяет большое количество заболеваний с похожими клиническими проявлениями. Спектр возбудителей ОРВИ включает РНК-содержащие вирусы семейства Orthomyxoviridae родов Influenza virus (Influenza A virus – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и Influenza virus B (Influenza B virus)), семейства Coronaviridae (Coronavirinae) рода Alphacoronavirus (Duvinacovirus (HCoV)), семейства Paramyxoviridae (Paramyxovirinae) рода Rubulavirus (HPIV-2, -4), рода Respirovirus (HPIV-1, -3 – вирусы парагриппа человека), рода Pneumovirus (HRSV – респираторно-синцитиальный вирус человека), рода Metapneumovirus (HMPV – метапневмовирус человека), семейства Picornaviridae рода Enterovirus (HEV-D – энтеровирус D человека, прежде HRV – риновирус человека, свыше 152 серотипов) и ДНК-содержащие вирусы семейства Parvoviridae

(Parvovirinae) рода Bocavirus (HBV – бокавирус человека) и семейства Adenoviridae рода Mastadenovirus, куда входит 54 серотипа 7 аденовирусов человека (HAdV) [4].

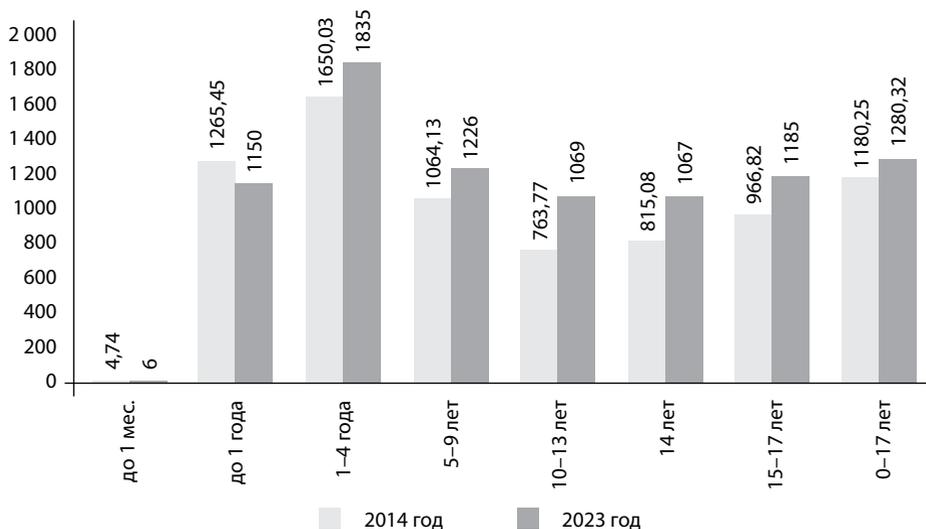
Распространение вирусов чаще происходит путем самоинкуляции на слизистую оболочку носа или конъюнктиву с рук, загрязненных при контакте с заболевшим человеком или с зараженными вирусом поверхностями, и воздушно-капельным путем – при вдыхании частичек аэрозоля, содержащего вирус. Инкубационный период наибольшего количества ОРВИ составляет от 2 до 7 дней.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется свыше 1,5 млрд случаев ОРВИ, при этом различные респираторные вирусы поражают каждого жителя планеты до 3–4 раз в год [5].

Согласно данным организационно-методического отдела учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница», заболеваемость ОРИ в Гомельской области за десятилетний период возросла с 1180,25 в 2014 году до 1280,32 случая в 2023 году на 1000 детского населения (8,5%). На аналогичную тенденцию в Российской Федерации указывает К.Е. Эфендиева (2022): среднемноголетнее значение заболеваемости возросло на 8,8% [6].

Наиболее высокая заболеваемость в 2023 году отмечалась в Гомельской области у детей в возрастных группах 1–4 года и 5–9 лет (1835‰ и 1226‰ соответственно), а выраженный прирост респираторных заболеваний верхних дыхательных путей за десятилетний период – в возрасте 10–13 и 14 лет (40,4% и 30,9% соответственно) (см. рисунок).

Однако особую тревогу у врачей-педиатров вызывают повторные эпизоды острых респираторных заболеваний, для обозначения которых применяются различные термины: «часто и длительно болеющие дети», «рецидивирующие инфекции дыхательных путей», «рекуррентные респираторные заболевания» и др. [6–10].



Заболеваемость детей Гомельской области острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (на 1000 детского населения)
Incidence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children of the Gomel region (per 1000 children)

В настоящее время существуют различные определения рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей. С учетом этого врач-педиатр порой не может быстро поставить диагноз и выбрать оптимальную терапевтическую тактику. В научной литературе отмечается высокая вариабельность частоты рецидивирующих респираторных инфекций – от 14–18% общей популяции детского населения до 40–50%, что, очевидно, связано с неоднозначностью критериев оценки [2]. Наиболее распространенным критерием, по данным Е.В. Мелехиной (2022), является количество 8 и более случаев ОРВИ в год у детей до 3 лет и 6 и более случаев в год у детей старше 3 лет [6].

Выделяют эндогенные и экзогенные факторы, предрасполагающие к развитию частых эпизодов ОРВИ. К эндогенным факторам относятся: пренатальные (недоношенность, морфофункциональная незрелость, задержка внутриутробного развития и др.), наследственно-конституциональные (предрасположенность к Th2-типу реагирования, генетически детерминированный «поздний иммунологический старт» и др.), иммунологические (незрелость иммунной системы: транзиторный дефицит Т-лимфоцитов, цитокинов, иммуноглобулинов, хемотаксиса и др.). Экзогенные факторы риска: разнообразие инфекционных агентов, высокая их контагиозность и развитие устойчивости микроорганизмов к этиотропным лекарственным препаратам (антибактериальные и противовирусные препараты), экологические (место проживания, состояние атмосферного воздуха и др.), социально-бытовые (нерациональное питание, низкий материальный и культурный уровень семьи, курение родителей, психоэмоциональный стресс и др.) [6, 11, 12].

Одной из наиболее важных причин высоких показателей заболеваемости является ограниченная возможность активной специфической иммунопрофилактики наиболее распространенных ОРВИ, т. к. эффективные и безопасные вакцины разработаны только против вирусов гриппа [13–15].

Патогенетической основой рецидивирующих инфекций дыхательных путей являются изменения иммунологической реактивности организма, которые могут затрагивать все звенья иммунитета.

Предрасположенность детей раннего возраста к частым ОРВИ связана с физиологической незрелостью компонентов системного и местного иммунного ответа и, по мнению L.C. Rizzetto с соавт. (2016) и G.A. Rossi с соавт. (2020), с неоптимальным комплексным взаимодействием между микробиотой и эффекторами иммунной системы [16, 17]. В связи с этим для воздействия на иммунные клетки и микробиоту кишечника, способные модулировать иммунный ответ, рекомендуется применять иммунотерапию [18].

Рекуррентные инфекции дыхательных путей, обусловленные особенностями иммунитета у детей, как правило, усугубляют изменения в иммунной системе и могут способствовать формированию порочного круга, который реализуется в виде непрерывно рецидивирующих респираторных инфекций [19].

ОРВИ в большинстве случаев начинается остро, появляются симптомы интоксикации, лихорадка, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль в горле), кашель. Температура тела повышается до субфебрильных цифр (37,5–38,0 °C) и обычно снижается на 2–3-й день болезни. Фебрильная лихорадка характерна для гриппа, аденовирусной инфекции, энтеровирусных инфекций и сохраняется более длительное время (до 5–7 дней). Нарастание лихорадки в течение болезни или повторный подъем температуры после кратковременного улучшения, симптомы бактериальной

интоксикации у пациента должны настораживать врача-педиатра в отношении присоединения бактериальной инфекции. Схожая клиническая картина заболевания при широком спектре возбудителей инфекции обусловлена единими патогенетическими механизмами развития поражений респираторного тракта [20–22].

Особую тревогу у врачей вызывают рецидивирующие инфекции дыхательных путей, которые могут приводить к нарушению физического развития, формированию хронической соматической патологии и морфофункциональных отклонений, срыву адаптивных механизмов. Срыв адаптации оказывает влияние на неспецифическую резистентность, снижает иммунобиологические защитные барьеры и способствует формированию новых заболеваний [23–25]. По данным Г.А. Самсыгиной, Е.Н. Выжловой (2016), у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в 40% случаев к 7–8 годам формируется хроническая патология [26].

Частые эпизоды рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей являются важной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Частые ОРВИ приводят к существенным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной и педагогической адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни пациента в целом [2, 27]. В связи с этим поиск альтернативных методов профилактики рекуррентных респираторных заболеваний является актуальной задачей современной педиатрии.

Реабилитация детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей должна быть комплексной, проводиться после предварительного обследования пациента и включать в себя следующие этапы: санацию хронических очагов инфекции, коррекцию функциональных отклонений, закаливание организма. В настоящее время используется широкий арсенал немедикаментозных технологий, включающий рациональное питание, природные физические факторы, методы аппаратной физиотерапии, лечебную физкультуру, массаж и др. [28].

Основу реабилитации составляет формирование собственного адекватного иммунного ответа, которому способствует оптимизация образа жизни: рациональный режим дня, полноценное питание, контроль за окружающей средой.

Коррекция режима дня предусматривает временное ограничение занятий и игр, приводящих к переутомлению и перевозбуждению ребенка, уменьшение стрессовых ситуаций, нормализацию сна [9].

Питание признано основным фактором, влияющим на иммунный ответ. Витамины, макро- и микроэлементы, содержащиеся в пище, могут воздействовать на клетки врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, естественные клетки-киллеры, моноциты и макрофаги, продукцию цитокинов [29–31]. Ежедневный рацион детей должен обязательно включать свежие овощи и фрукты, а в период эпидемического подъема респираторных инфекций – продукты, содержащие летучие фитонциды (лук, чеснок, красный перец, хрен).

Контроль за окружающей средой предусматривает исключение активного и пассивного курения, уменьшение контактов с источниками инфекции в семье и детских коллективах, удлинение времени пребывания на свежем воздухе и др. Особое внимание должно уделяться образовательным программам по воспитанию здорового образа жизни пациентов и членов их семей.

Среди природных физических факторов реабилитации самым доступным является климатотерапия – использование разнообразных метеорологических факторов,

особенностей климата, специальных климатических воздействий с профилактической целью. К основным методам климатотерапии относятся: аэротерапия (использование открытого свежего воздуха), гелиотерапия (использование солнечных лучей), талассотерапия (использование лечебных факторов моря в сочетании с воздушными ваннами), спелеотерапия (использование микроклимата соляных пещер), которые используются с лечебной и профилактической целью. Климатические факторы включают в себя температурный компонент, атмосферное давление, влажность и движение воздуха, лучистую энергию, химические вещества, выделяемые растениями в воздух, и др. Дозированная климатотерапия способствует нормализации показателей специфической и неспецифической резистентности организма и повышает его защитные силы [32].

Спелеотерапия заболеваний органов дыхания у детей является одним из важных немедикаментозных методов реабилитации, основным действующим фактором которого является дыхательная среда, насыщенная сухим высокодисперсным аэрозолем хлорида натрия с заданной контролируемой концентрацией. Высокодисперсный аэрозоль хлорида натрия способствует улучшению реологических свойств бронхиального содержимого, снижению вязкости мокроты и улучшению ее отхождения за счет нормализации мукоцилиарного клиренса. Присущее хлориду натрия естественное противомикробное действие не оказывает негативного влияния на местную защиту, способствует улучшению биоценоза дыхательного тракта, усиливает фагоцитарную клеточную активность и оказывает позитивное влияние на другие местные иммунные и метаболические процессы [33, 34].

Бальнеотерапия – это метод воздействия на организм природных или искусственных минеральных и газовых вод при наружном или внутреннем применении, основными задачами которого являются нормализация реактивности, повышение защитных сил организма ребенка, улучшение и тренировка функциональных возможностей дыхательной системы. Минеральные воды используются у детей в виде ванн, ингаляций и для энтерального приема.

Соляные или соляно-хвойные ванны влияют на экстерорецепторы кожи, интерорецепторы сосудов внутренних органов и непосредственно на клеточные структуры организма и оказывают общетонизирующий эффект, улучшают обменные и иммунные процессы. При использовании углекислых ванн поступающая в кровь углекислота активно влияет на функциональное состояние различных органов и систем детского организма. Раздражая хеморецепторы сосудов, дыхательный центр, она влияет на газообмен, глубину дыхания, легочную вентиляцию, усиливает диссоциацию оксигемоглобина, что является важным для пациентов со сниженными функциональными резервами респираторной системы [35].

Фототерапия (светотерапия) оказывает лечебное и профилактическое воздействие на организм оптическим излучением инфракрасного, видимого или ультрафиолетового диапазона, получаемого с помощью искусственных источников света или облучателей. В последние десятилетия с оздоровительной целью применяется наиболее щадящий вид светотерапии – поляризованный свет, представляющий собой полихроматическое некогерентное излучение низкой интенсивности (аппарат «Биоптрон»). Воздействие излучения на форменные элементы крови способствует усилению продукции иммуноглобулинов и фагоцитарной активности, стимуляции противoinфекционной (бактериальной и вирусной) защиты организма и

восстановлению антиоксидантной системы, что является патогенетическим обоснованием для его широкого применения с целью профилактики у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей [33, 36].

Закаливание является одним из доступных методов реабилитации пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями. Оно направлено на укрепление организма, повышение сопротивляемости неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды и выносливости. При проведении закаливающих процедур необходимо придерживаться следующих принципов: учет индивидуальных особенностей организма, постепенное увеличение интенсивности раздражающих воздействий, непрерывность процедур, адекватность дозирования закаливающих факторов, комбинация общего и местного закаливания, медицинский контроль [33].

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей сопровождаются нарушением межклеточной кооперации, напряжением процессов иммунного реагирования, что угнетает адаптационные резервные возможности организма и обосновывает проведение иммунокоррекции [37].

Особый интерес при проведении медицинской реабилитации пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями вызывает препарат инозин пранобекс (Гроприносин), который назначается в качестве иммуномодулятора с противовирусной активностью. Инозин пранобекс может влиять на гуморальное и клеточное звено иммунной системы, не вызывая при этом гиперстимуляции иммунитета. Препарат увеличивает общее количество Т-лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток [38]. Проведенные исследования указывают на отсутствие у Гроприносина генотоксичности и иммуногенности [39]. Согласно данным итальянского междисциплинарного консенсуса, для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций можно использовать инозин пранобекс (Гроприносин) [40, 41]. Доказана высокая эффективность препарата при длительном его назначении повторными курсами в профилактике и реабилитации часто болеющих детей, относящихся к группе риска в связи со сниженным иммунитетом [9, 42–44].

В целях профилактики ОРВИ и для реабилитации пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями рекомендуется назначение Гроприносина из расчета 50 мг/кг/сут в 3–4 приема на протяжении 21 дня или 3 курса по 7–10 дней с такими же интервалами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей – одна из уязвимых групп пациентов, требующих особого внимания в плане профилактики и лечения. С учетом особенностей функционирования их иммунной системы такие дети нуждаются в комплексной терапии и реабилитации, влияющих на иммунные процессы. Одним из наиболее эффективных лекарственных препаратов является инозин пранобекс (Гроприносин), стимулирующий разные звенья иммунитета, что позволяет снизить рецидивы инфекционных заболеваний респираторного тракта, продолжительность и интенсивность клинических проявлений. Отсутствие побочных эффектов и токсичности является еще одним аргументом в пользу его использования в педиатрической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baranaeva E. Acute respiratory viral infections in children: clinical features, current potential of prevention and treatment. *International reviews: clinical practice and health*. 2016;2:6–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-virusnye-infeksii-u-detey-klinicheskie-osobennosti-sovremennye-vozmozhnosti-profilaktiki-i-lecheniya> (in Russian)
- Kanner E., Gorelov A., Pechkurov D. et al. Why do acute respiratory infections in children remain a topical problem? Peculiarities of the current, possibilities of prevention and treatment. *Medical Council*. 2019;17:198–206. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-198-206> (in Russian)
- Svistushkin V., Morozova S., Artamonova P. Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):37–42. Available at: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489> (in Russian)
- L'vov D., Burtseva E., Kolobukhina L. et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020;65(6):335–349. Available at: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4> (in Russian)
- Orlova N., Chukaeva I. Modern approaches to therapy of acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract. *Medical Council*. 2017;5:58–64. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-58-64> (in Russian)
- Recurrent respiratory infections in children from the standpoint of evidence-based medicine. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):201–203. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2396> (in Russian)
- Velikoretskaya M. Recurrent respiratory infections in children: causes, modern diagnostics, effective treatment and prevention of recurrence. *Medical Council*. 2017;9:124–130. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-124-130> (in Russian)
- Kosenko I. Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;1:51–56. Available at: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.1.51-56 (in Russian)
- Kozlovsky A. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskie novosti*. 2018;5:52–59. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekurrentnye-respiratornye-infeksii-u-detey> (in Russian)
- Levina A., Babachenko I., Skripchenko N., Imyanitov E. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2017;6(2):72–77. Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77> (in Russian)
- Lokshina E., Zaytseva O. The role of vitamin D in the prevention and treatment of acute respiratory infections in children: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;4:310–316. Available at: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.202005> (in Russian)
- Malakhov A., Dronov I., Shakhnazarova M. The Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Children with Recurrent Respiratory Infections: Literature Review. *Practical pulmonology*. 2016;3:44–48. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27686076_74547097.pdf (in Russian)
- Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309–318. Available at: <https://doi.org/10.11179/2047773215y.0000000030>
- Peignier A., Parker D. Trained immunity and host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*. 2020;22(12):e13261. Available at: <https://doi.org/10.1111/cmi.13261>
- Bloom D.E., Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol*. 2019;10:549–549. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>
- Rizzetto L., Iffrim D.C., Moretti S. et al. Fungal chitin induces trained immunity in human monocytes during cross-talk of the host with Saccharomyces cerevisiae. *J Biol Chem*. 2016;291(15):7961–7972. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.699645>
- Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezing/asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin Transl Allergy*. 2020;10:17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00322-1>
- Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. Available at: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000433>
- Kolosova N. Acute respiratory infections in frequently ill children: rational etiotropic therapy. *Russian Medical Journal*. 2014;22(3):204–207. Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostrye_respiratornye_infeksii_u_chasto_boleyuschih_detey_racionalnaya_etiotropnaya_terapiya/?utm_source=yandex.by&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.by&utm_referrer=yandex.by (in Russian)
- Baranov A., Namazova-Baranov A., Lobzin Yu. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724> (in Russian)
- Nikolaeva S., Khlypovka Yu., Gorelov A. Acute respiratory infections of concomitant etiology in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):40–43. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43> (in Russian)
- Moiseeva I. Acute respiratory viral infections in children. *Russian Family Doctor*. 2018;23(3):19–22. Available at: <https://doi.org/10.17816/RFD2019319-22> (in Russian)
- Pikuza O., Generalova E., Rizvanova F. Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):71–77. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77> (in Russian)
- Vavilova V., Vavilova T., Cherkaeva A. Recurrent acute respiratory infections in children: efficacy and safety of herbal medicine. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):605–608. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1463> (in Russian)
- Tihonovich T. Psychosomatic status of frequently sick children as a factor of their successful adaptation to preschool educational institution. *Klinicheskaya i Medicinskaya Psihologiya: Issledovaniya, Obuchenie, Praktika*. 2015;3(9). Available at: http://www.medpsy.ru/climp/2015_3_9/article13 (in Russian)
- Samsygina G., Vyzhlova E. Once again about the problems of «frequently ill children» notion. *Pediatrics*. 2016;95(4):209–215. Available at: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2016-95-4-209-215> (in Russian)
- Zaplatnikov A., Girina A., Burtseva E. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59. Available at: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59> (in Russian)
- Nikityuk Y., Petrova M., Khan M. et al. Balneotherapy in the medical rehabilitation of children with frequent acute respiratory diseases. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;4:59–64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-balneoterapii-v-meditsinskoj-reabilitatsii-detey-chasto-boleyuschih-ostrymi-respiratornymi-zabolevaniyami> (in Russian)
- Mitra S., Paul S., Roy S. et al. Exploring the Immune-Boosting Functions of Vitamins and Minerals as Nutritional Food Bioactive Compounds: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022;27(2):555. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27020555>
- Pilat T.L., Khanferyan R.A. Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation of young children with infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):189–197. Available at: <https://doi.org/10.21518/ms2023-037> (in Russian)

31. Dunbar C.L., Aukema H.M., Calder P.C. et al. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2023;48(7):484–497. Available at: <https://doi.org/10.1139/apnm-2022-0276>. Epub 2023 Mar 8.
32. Gerasimenko M., Astakhov P., Badalov N. et al. Climatotherapy in medical rehabilitation and preventive programs: clinical recommendations. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation.* 2017;16(3):154–159. Available at: <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-154-159> (in Russian)
33. Vakhova E., Khan M., Lyan N. et al. Health rehabilitation technologies of sickly children. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2018;1(52):4–13. Available at: <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2018-00001> (in Russian)
34. Razumov A., Pogonchenkova I., Khan M. et al. Halotherapy in rehabilitation of children. *Regenerative Biotechnologies, Preventive, Digital and Predictive Medicine.* 2024;1(1):37–44. Available at: <https://doi.org/10.17116/rbpdpm2024101137> (in Russian)
35. Khan M., Pogonchenkova I., Vakhova E. et al. Nauheim Bath in Medical Rehabilitation of Children. *Doctor.Ru.* 2018;5(149):51–56. Available at: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-149-5-51-56> (in Russian)
36. Latysheva V., Kozlovsky A., Kozlovsky D. *Medical rehabilitation in pediatrics: a textbook.* Minsk: New Knowledge; 2021. 280 p. (in Russian)
37. Pikuzha O., Faizullina R., Zakirova A. et al. Bacterial Lysate in the Therapy of Acute and Recurrent Respiratory Infections in Children. *Doctor.Ru.* 2021;20(3):11–16. Available at: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-11-16> (in Russian)
38. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int. Immunopharmacol.* 2017;42:108–114. Available at: <https://doi.org/10.31550/10.1016/j.intimp.2016.11.023>. Epub 2016 Nov 29.
39. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res.* 2018;62:207–213. Available at: <https://doi.org/10.2478/jvetres-2018-0030>
40. Masihi K.N. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(12):1083–1091. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0192-0561\(00\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0192-0561(00)00074-6)
41. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):211. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>
42. Kozlovsky A., Sinitsina O., Solodkaya T. et al. Preventive measures against acute respiratory infections in children. *International reviews: Clinical practice and health.* 2013;3:59–65. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-u-detey> (in Russian)
43. Latysheva T., Pavlova K. Comparative evaluation of the effectiveness of Groprosinose and conventional therapy in patients with frequent and prolonged respiratory viral diseases. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016;25(4):36–40. (in Russian)
44. Babachenko I. Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review). *Journal Infectology.* 2023;15(4):42–53. Available at: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53> (in Russian)

ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА ВОИНОВА

Доктор медицинских наук, руководитель отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, главный редактор в России журнала «Педиатрия Восточная Европа»



- **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
- В детстве. Мама была педиатром и сумела увлечь меня профессией.
- **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
- У меня были замечательные учителя: Людмила Зиновьевна Казанцева, Светлана Григорьевна Ворсанова, Петр Васильевич Новиков.
- **Какие пункты клятвы Гиппократы наиболее значимы лично для Вас?**
- «Считать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями».
- **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
- Добротой.
- **Какова сфера Ваших научных интересов?**
- Диагностика и лечение наследственных болезней у детей.
- **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
- Своих учеников.
- **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
- Общение с близкими по духу людьми.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.